

Leucoencefalopatía multifocal progresiva, una entidad rara con un desenlace fatal. Presentación de caso

Progressive multifocal leukoencephalopathy, a rare entity with a fatal outcome. Case presentation

Juan Pablo Manrique Salas[1]
https://orcid.org/0000-0002-2245-9897
Lina Marcela Quintero Díaz[2]
https://orcid.org/0000-0002-8085-0464
Beatriz Mariana Navarro Estrada[3]
https://orcid.org/0009- 0009-1082-7822
Mario Lemus Velázquez[4]
https://orcid.org/0009- 0006-1789-5332
Yenifer Katherine Tapia Garzón[5]
http://orcid. org/0009-0009-6057-6590

https://doi.org/10.53903/01212095.300

Palabras clave (DeCS)
Leucoencefalopatía progresiva multifocal
Virus JC
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Neuroimagen

Key words (MeSH)
Leukoencephalopathy progressive multifocal
JC virus
Acquired immunodeficiency syndrome
Neuroimaging

Resumen

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección oportunista causada por la reactivación del virus neurotrófico John Cunningham, el cual desarrolla un proceso infeccioso en casos de inmunosupresión grave. La resonancia magnética es el método de imagen preferido para el diagnóstico. Las características por imagen incluyen la identificación de áreas asimétricas y generalizadas en la sustancia blanca, con alta intensidad en señal en secuencias potenciadas en T2, escaso efecto de masa, restricción a la difusión y escaso realce tras la administración del medio de contraste. Se presenta el caso de un paciente de 31 años de edad, con un curso clínico de deterioro neurocognitivo, con hallazgos en la resonancia magnética compatibles con LPM. Se describirán las principales características y puntos clave para el diagnóstico imagenológico.

Summary

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an opportunistic infection caused by the reactivation of the John Cunningham neurotrophic virus, which develops an infectious process in cases of severe immunosuppression. Magnetic resonance imaging is the preferred imaging method for diagnosis. Imaging characteristics include the identification of asymmetric and generalized areas in the white matter, with high signal intensity in T2-weighted sequences, little mass effect, diffusion restriction and little enhancement after administration of contrast medium. We present the case of a 31-year-old patient with a clinical course of neurocognitive deterioration, with magnetic resonance findings compatible with PML. The main characteristics and key points for imaging diagnosis will be described.

Introducción

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), descrita por primera vez en 1958 por Åström et al., es una infección oportunista causada por la reactivación del virus neurotrófico de la familia *Polyomaviridae* John Cunningham (VJC). Se han identificado once virus humanos más de esta familia. La cantidad y variedad de VJC en humanos reflejan su capacidad para propagarse en niveles bajos sin causar enfermedad y evadir al sistema inmunológico. La mayoría de los poliomavirus establecen una infección asintomática en huéspedes sanos y son patógenos solo en casos de inmunosupresión grave (1). El requisito descrito es la supresión profunda de la inmunidad mediada por células, como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), neoplasias malignas linfoproliferativas, terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras en esclerosis múltiple (EM) o artritis reumatoide (AR) o ambas (lupus eritematoso sistémico). La transmisión se produce a través del contacto persona a persona, así como por contacto con superficies, alimentos y agua contaminados. El virus ingresa a través de la orofaringe y se disemina de forma hematógena, afectando la médula ósea, el tejido linfoide y el cerebro (2). En el cerebro, la infección afecta la sustancia blanca (principalmente los oligodendrocitos) y neuronas cerebrales, provocando desmielinización irreversible y daño axonal (3).

Los criterios diagnósticos de la LMP se basan en la presentación clínica, los hallazgos en la resonancia magnética (RM) cerebral, y la demostración del ADN

[1]Médico residente en Imagenología diagnóstica y terapéutica. UNAM. Dpto. de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México.

[2]Médica. Universidad del Rosario. Universidad Industrial de Santander. Clínica Chicamocha S.A. Bucaramanga, Colombia.

[3]Neurorradióloga, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. UNAM. Jefe de Neurorradiología, Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México.

[4]Radiólogo intervencionista. Hospital General de México. Universidad La Salle. Dpto. de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México.

[5]Médica residente en Imagenología diagnóstica y terapéutica. UNAM. Dpto. de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica, Hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Ciudad de México, México.

del VJC, ya sea mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés de Polymerase Chain Reaction) en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o mediante histopatología (4).

La RM es el método de imagen preferido para el diagnóstico de la LMP. Entre las características en imágenes, se pueden observar lesiones asimétricas y generalizadas en la sustancia blanca, las cuales muestran alta señal en las secuencias ponderadas en T2, con poco efecto de masa. En la secuencia FLAIR (por las iniciales en inglés de Fluid Attenuated Inversion Recovery) se evidencian lesiones puntiformes de alta señal que rodean el área principal de la lesión, también descritas como "apariencia lechosa" o como el "signo de la Vía Láctea". Además, estas lesiones presentan un patrón de distribución perivascular que sugiere inflamación. Las lesiones de la LMP se han descrito con bordes mal definidos hacia la sustancia blanca y nítidos hacia la sustancia gris (5).

En la LMP se puede visualizar el "signo de la barra de pesas", que se define como una lesión occipitoparietal bilateral coalescente, de alta señal en imágenes FLAIR, que se extiende a través del esplenio del cuerpo calloso e involucra las fibras subcorticales con mínimo o nulo efecto de masa, sin realce después de la administración de medio de contraste y con un borde delgado de restricción a la difusión periférica (6).

Otro signo que ha sido descrito en la LMP, es el "signo del camarón", el cual se trata de una lesión bien definida de alta señal en secuencias ponderadas en T2 o FLAIR y de baja señal en secuencias ponderadas en T1 en la sustancia blanca cerebelosa que contacta, pero respeta, el núcleo dentado y da la apariencia de un "camarón"; a su vez, puede afectar el hilio del núcleo dentado. En las imágenes de RM axial, la lesión de sustancia blanca bien definida delinea el núcleo dentado de forma curvilínea y sinuosa (7).

Adicionalmente, se ha descrito el "signo del panecillo de Pascua", que representa una anormalidad en forma de cruz en el centro del puente en las imágenes potenciadas en T2, debido a la pérdida selectiva de fibras y neuronas pontocerebelosas transversales mielinizadas en el rafe pontino y preservando el tegmento pontino y los tractos corticoespinales, y se observa en el curso tardío de la LMP; este signo es característico y más común en la atrofia de múltiples sistemas. Se puede observar además una afectación de las estructuras de la fosa posterior, dado que el tronco encefálico y el cerebelo pierden un volumen considerable en relación con la atrofia olivopontocerebelosa (6).

Por lo general, las lesiones en la LMP no realzan después de la administración del medio de contraste; sin embargo, se ha observado en aproximadamente el 30 % de los pacientes. Usualmente pueden verse lesiones con realce en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), en el sida y en pacientes que reciben anticuerpos monoclonales como el natalizumab —ampliamente usado en la esclerosis múltiple—. Cuando se presenta realce después de la administración del medio de contraste, con excepción de las condiciones antes mencionadas, este puede estar asociado con una mayor supervivencia (8,9).

En la LMP la restricción a la difusión posee un patrón distintivo que varía según la etapa de la enfermedad. Las lesiones más nuevas y el borde de las lesiones grandes presentan una señal alta en difusión (DWI) y un coeficiente de difusión aparente (ADC) bajo o normal, lo que indica infección activa e inflamación celular. En contraste, las lesiones más antiguas y el centro de las lesiones grandes muestran una señal baja en DWI y un ADC elevado, lo que sugiere áreas de gliosis reparativa (10).

La carga lesional global de DWI se correlaciona con la duración y severidad de la enfermedad, medida por escalas clínicas como la de Karnofsky y la EDSS. Las lesiones con un núcleo central de baja señal en DWI y alta en ADC están asociadas con un peor estadio clínico y una mayor duración de la enfermedad (11).

Las imágenes DWI pueden identificar áreas de progresión activa de la enfermedad antes de que sean evidentes en otras secuencias de RM. Además, la extensión de las anormalidades en la difusión se correlaciona con la velocidad de la progresión clínica, lo que hace de DWI una herramienta valiosa para evaluar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (12,13).

Asimismo, se puede observar un patrón espectroscópico homogéneo que se caracteriza por una disminución de la proporción NAA/Cr (N-acetil aspartato/creatina) y un aumento de las proporciones lactato/Cr (creatina), Co/Cr (colina/creatina) y lípidos/Cr. Este patrón podría interpretarse como una disminución de NAA, presencia de lactato y un aumento de Co y lípidos. Sin embargo, como la concentración de creatina puede disminuir en la LMP, los otros metabolitos parecerían ser más altos que la concentración real (14).

Presentación del caso

Hombre de 31 años con diagnóstico reciente de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (CD4: 100 células/mm^3 y carga viral de 163.623 copias/mL), sin terapia antirretroviral; quien asiste por clínica de tres meses de episodios de desorientación espacial acompañados de ansiedad, agitación psicomotriz, alteraciones en la marcha (ataxia con lateropulsión de la marcha hacia la derecha), cefalea holocraneana y pérdida involuntaria de peso de aproximadamente 8 kg en un mes. El paciente fue valorado por Psiquiatría, le prescribieron sertralina 50 mg, sin mejoría. Al examen físico, se evidenció poco cooperador, desorientado en las tres esferas, con nistagmo horizontal y múltiples adenomegalias. Entre las imágenes diagnósticas realizadas, la tomografía computarizada (TAC) de cráneo mostró áreas irregulares intraaxiales de baja densidad, que comprometen la sustancia blanca del esplenio del cuerpo calloso con extensión hacia la región temporoparietal bilateral (figura 1). Adicionalmente, se realizó una RM cerebral, la cual mostró áreas difusas de baja señal con bordes irregulares y mal definidos en secuencia ponderada en T1, alta señal en secuencia ponderada en T2 y FLAIR, con áreas de intensidad media en el LCR (figura 2); áreas de restricción a la difusión localizadas en el esplenio del cuerpo calloso con extensión a sustancia blanca periventricular bilateral, mesencéfalo, puente, pedúnculo cerebeloso medio bilateral y hemisferios cerebelosos (figura 3). Después de la administración de medio de contraste, se observaron algunas áreas de realce puntiformes difusas dentro de las áreas descritas (figura 4). La espectroscopía multivoxel con tiempo de eco largo (135 mseg), mostró pérdida de la relación Co/Cr por incremento importante del pico de Co, disminución del pico de NAA y pico de lípidos, en relación con proliferación de membrana celular, daño neuronal y necrosis. La muestra de LCR reveló linfocitos maduros escasos con aislamiento por PCR del VJC. Durante la estancia hospitalaria (32 días), el paciente tuvo evolución progresiva tórpida, rigidez persistente, temblor, hemiparesia izquierda, deterioro del estado de consciencia y letargia; finalmente, falleció.

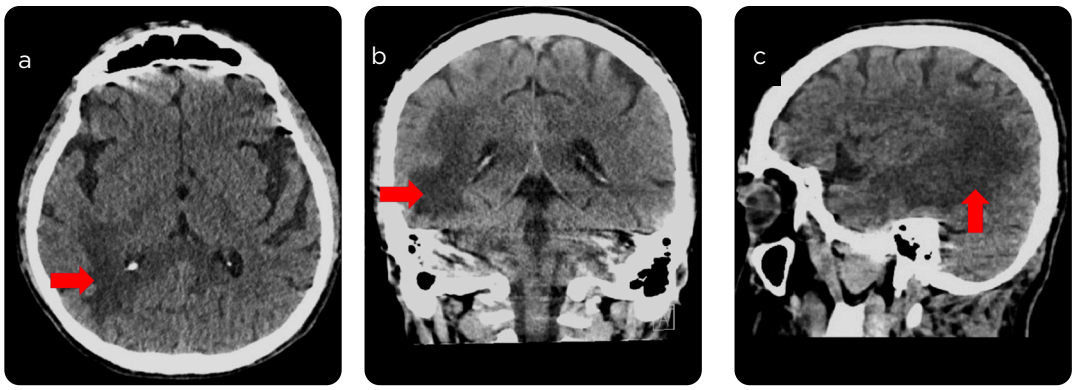


Figura 1. TAC de cráneo sin medio de contraste. a) Corte axial. b) Reconstrucción coronal. c) Sagital. Imagen supratentorial intraaxial de baja densidad, irregular, que compromete la sustancia blanca temporoparietal derecha (flechas).

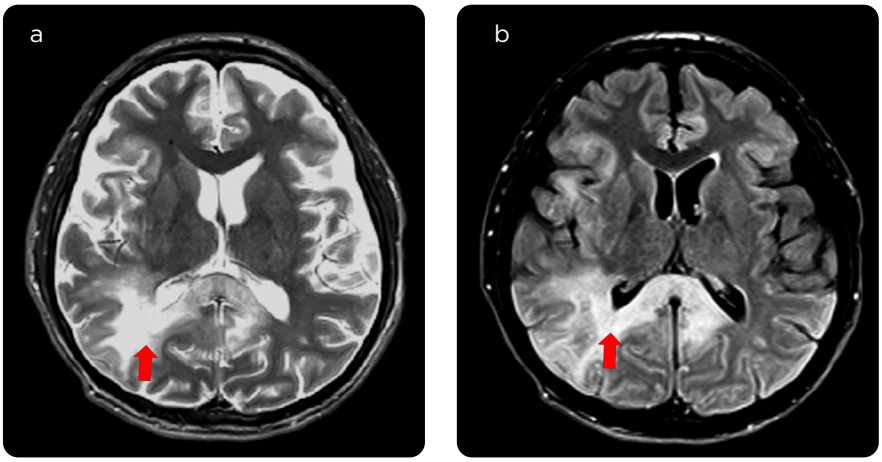


Figura 2. RM cerebral en adquisición axial. a) Ponderadas en T2 y b) FLAIR de ganglios basales. Áreas difusas e irregulares de alta señal que comprometen el esplenio del cuerpo calloso y la sustancia blanca temporoparietal derecho (flechas).

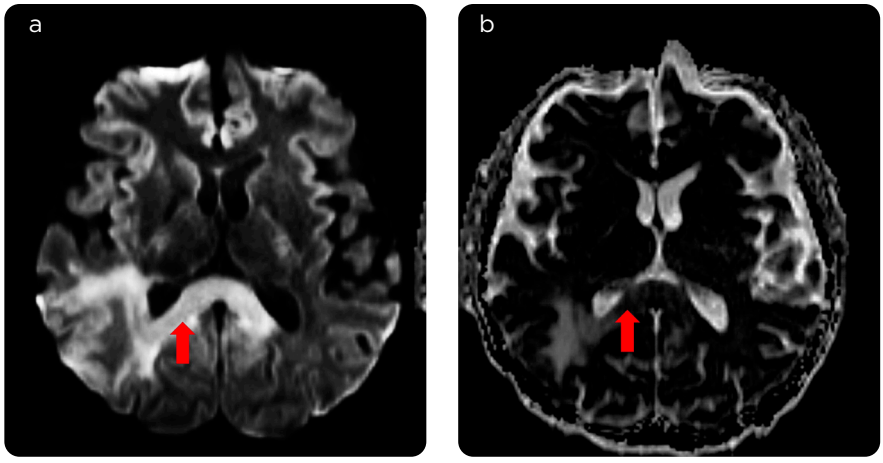


Figura 3. RM cerebral en adquisición axial. a) Ponderadas en Difusión y b) ADC, de ganglios basales, con áreas de restricción a la difusión del esplenio del cuerpo calloso y la sustancia blanca temporoparietal derecho (flechas).

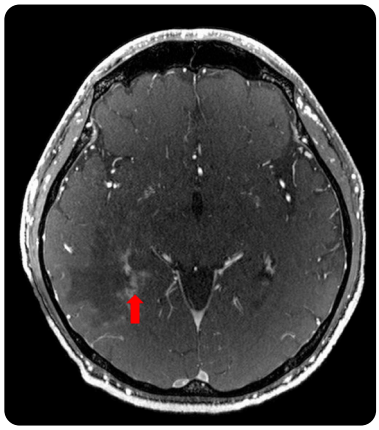


Figura 4. RM cerebral en adquisición axial, ponderada en T1 con medio de contraste, de ganglios basales. Áreas puntiformes con realce después de la administración de medio de contraste subcortical temporoparietal derecha (flecha).

Discusión

El diagnóstico y tratamiento de la LMP se convirtió en una preocupación importante dada la alta tasa de inmunosupresión diagnosticada cada año (pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab y por el número creciente de casos de infección por el VIH) (15). La LMP inicialmente descrita en 1 de cada 200.000 habitantes, va en aumento. En un 80 % de los casos notificados, se asocia a la infección por VIH, mientras que el 20 % restante corresponde a neoplasias malignas hematológicas, receptores de trasplantes y enfermedades inflamatorias crónicas (15).

El diagnóstico de la LMP generalmente se basa en neuroimágenes, en el contexto clínico apropiado, y se confirma mediante la PCR del LCR para documentar el ADN del VJC. Debido a que las lesiones de la LMP pueden involucrar múltiples áreas del cerebro, las manifestaciones clínicas y de imágenes pueden variar (16).

En pacientes que reciben inmunoterapia en la práctica habitual, diferenciar la LMP de las nuevas lesiones de esclerosis múltiple en la RM cerebral se convierte en un desafío tanto para los neurólogos como para los neurorradiólogos. En resumen, los rasgos característicos en la LMP incluyen una distribución multifocal de áreas irregulares o confluentes de anomalías en la señal de la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales, el tronco del encéfalo y el cerebelo. La ausencia de realce con el medio de contraste, y la ausencia o mínimo efecto de masa, se ha utilizado para distinguir la LMP de otras entidades que ocurren con frecuencia en el huésped inmunocomprometido, como el linfoma y la toxoplasmosis. La presencia de lesiones puntiformes en secuencias potenciadas en T2 parece ser una de las características de imagen más importantes por tener en cuenta en la práctica diaria; las imágenes ponderadas en DWI en la RM de LMP proporcionan información crucial para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Cuando tienen alta señal en DWI y bajo ADC representan etapas activas de la enfermedad; por el contrario, si su señal en DWI es baja y alta en el ADC, corresponden a etapas crónicas (17).

Referencias

1. Moens U, Krumbholz A, Ehlers B, Zell R, Johne R, Calvignac-Spencer S, et al. Biology, evolution, and medical importance of polyomaviruses: An update. Infect Genet Evol. 2017;54:18-38. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.06.011.
2. Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, Tornatore CS, Major EO. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. J Virol. 1996;70(10):7004-12. https://doi.org/10.1128/JVI.70.10.7004-7012.1996.
3. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021;17(1):37-51. https://doi.org/10.1038/s41582-020-00427-y.
4. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik U, Sejvar J, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology. 2013;80(15):1430-8. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1.
5. Garrels K, Kucharczyk W, Wortzman G, Shandling M. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and MR response to treatment. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17(3):597-600. PMID: 8881262; PMCID: PMC8337997.
6. Bezuidenhout AF, Andronikou S, Ackermann C, Du Plessis AM, Basson D, Bhadelia R. A. "Barbell Sign": A diagnostic imaging finding in progressive multifocal leukoencephalopathy. J Comp Assist Tomog. 2018;42(4):527-30 https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000719.
7. Adra N, Goodheart AE, Rapalino O, Caruso P, Mukerji SS, González R, et al. MRI shrimp sign in cerebellar progressive multifocal leukoencephalopathy: description and validation of a novel observation. Am J Neuroradiol. 2021;42(6)1073-9. https://doi.org/10.3174/ajnr.A7145.
8. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert N, Raude E, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2012;72:779-87. https://doi.org/10.1002/ana.23676
9. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Ooste B, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2015;86:793-8. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308630.
10. Bergui M, Bradac GB, Oguz KK, Boghi A, Geda C, Gatti G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: diffusion-weighted imaging and pathological correlations. Neuroradiology. 2004;46(1):22-5. https://doi.org/10.1007/s00234-003-1115-9
11. Cosottini M, Tavarelli C, Del Bono L, Doria G, Giannelli M, De Cori S, et al. Diffusion-weighted imaging in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Eur Radiol. 2008;18(5):1024-30. https://doi.org/10.1007/s00330-007-0845-1.
12. Küker K, Mader I, Nägele T, Uhl M, Adolph C, Klose U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: value of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment control. Eur J Neurol. 2006;13(8):819-26. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01362.x.
13. Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. Neuroradiology. 2003;45(10):717-21. https://doi.org/10.1007/s00234-003-0966-4
14. Iranzo A, Moreno A, Pujol J, Martí-Fábregas J, Domingo P, Molet J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy pattern of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. J Neurol, Neurosurg Psychiatry. 1999;66(4):520-3. https://doi.org/10.1136/jnnp.66.4.520.
15. Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. Neurotherapeutics. 2017;14(4):961-73. https://doi.org/10.1007/s13311-017-0570-7.
16. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis. 2009;9(10):625-36. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70226-9.
17. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a literature review. Front Immunol. 2017;8:577. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00577.

Correspondencia

Juan P. Manrique-Salas
Avenida Félix Cuevas 540, Colonia del Valle Sur, Benito Juárez
Código postal: 03229 Ciudad de México, CDMX
jpmansa@gmail.com

Recibido para evaluación: 10 de octubre de 2023
Aceptado para publicación: 12 de diciembre de 2023