

Ateneo neuroinfectología

Rodrigo Rivero

Raúl Castelli

Graciela Pérez



- 49 SF , fumadora, VIH diagnosticado en 2011. La paciente desconocía el diagnóstico.
- 21/3/2017 Ingresa por cuadro de un mes de evolución dado por diplopia, lateropulsión a derecha, inestabilidad en la marcha, cefalea leve. En apirexia
- EF: Buen estado general, apirética. Peso 81 kg
- SNC: Funciones alta integración S/P
- PC: VI par a derecha, nistagmus parético. Diplopia en extrema mirada derecha.
- SM: S/P
- SE: Tono, fuerzas y ROT S/P
- Dismetría y telebradiquinesia a derecha, aumento de la base de sustentación, danza tendinosa.
- Resto del EF S/P



AGRUPACION SINDROMATICA

- Sindrome cerebeloso hemisferico
- Sindrome cerebeloso vermiano
- Oftalmoparesia de VI par derecho
- Elementos de HTEC



DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO

- SNC
- Cerebelo organo, lateralizado a derecha
- Valor topografiador de VI par derecho?



Planteo

- VIH diagnosticado hace 7 años.
- CD4 47 cel/mm³
- CV 200.000 copias

- Síndrome focal neurológico 1 mes de evolución
 - **Toxoplasmosis encefálica?**

 - **Linfoma cerebral primario?**

 - **LMP?**

 - **Otros?**



- TAC cráneo: imagen hipodensa en hemisferio cerebeloso derecho sin realce con el contraste.
- Inicia Sulfadiazina-Pirimetamina el 23/3
- Se solicita RNM cráneo y serología Toxoplasma gondii



- 26/3/17 RNM A nivel del hemisferio cerebeloso der área de hiperintensidad en T2 e hipointensidad en T1, a nivel subcortical, extendiéndose a pedúnculo cerebeloso medio ipsilateral. La misma es heterogénea de bordes irregulares sin efecto de masa y muestra restricción en las secuencias de difusión pudiendo corresponder a edema. Con el medio de contraste no realza.



Ex: 36800
Se: 4
Im: 1
OAx I43.8

ASR



Mag = 1.0

R
I
P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

Ex: 36800
Se: 4
Im: 2
OAx I37.4

ASR



L R
S I
A P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

L
S
A

PIL

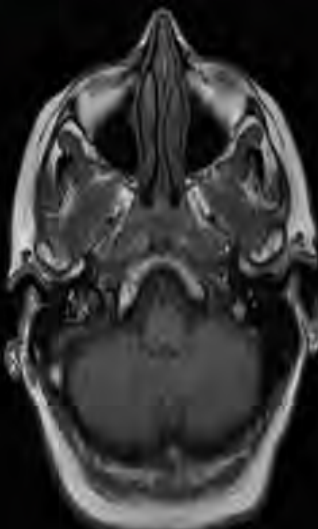
W = 4749 L = 2374

PIL

W = 4561 L = 2280

Ex: 36800
Se: 4
Im: 3
OAx I31.1

ASR



mag = 1.0

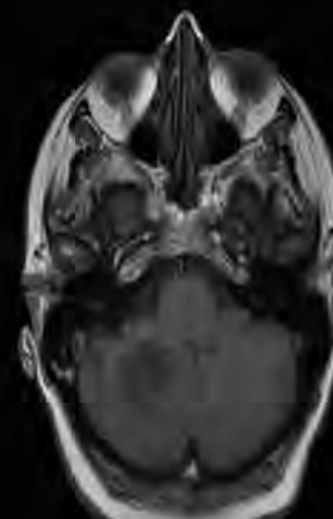
R
I
P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

Ex: 36800
Se: 4
Im: 4
OAx I24.7

ASR



L R
S I
A P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

L
S
A

PIL

W = 3804 L = 1902

PIL

W = 3890 L = 1945

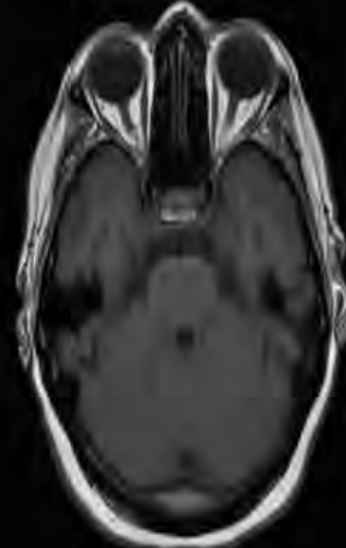
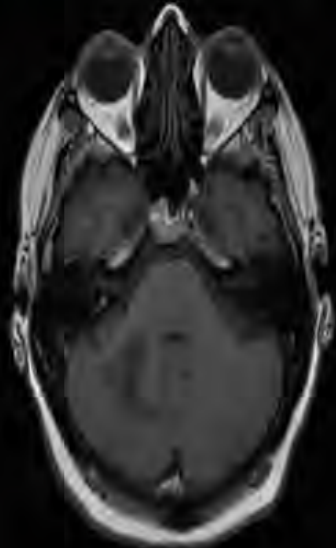
ASR

ASR

36800 435200

Ex: 36800
Se: 4
Im: 5
OAx I18.3

Ex: 36800
Se: 4
Im: 6
OAx I11.9



R
I
P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

L R
S I
A P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

L
S
A

PIL

W = 3719 L = 1859

PIL

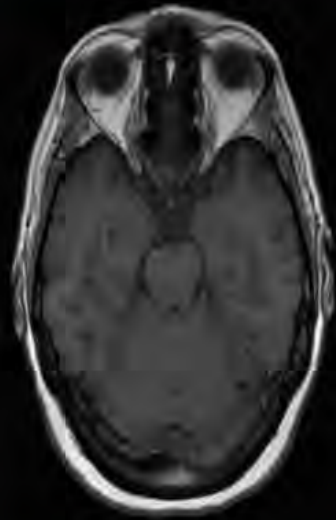
W = 3504 L = 1752

ASR

ASR

Ex: 36800
Se: 4
Im: 7
OAx I5.5

Ex: 36800
Se: 4
Im: 8
OAx I0.9



R
I
P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

L R
S I
A P
SE
TR:400
TE:11
EC:1/1 25kHz

/FL:s

4.0thk/2.5sp

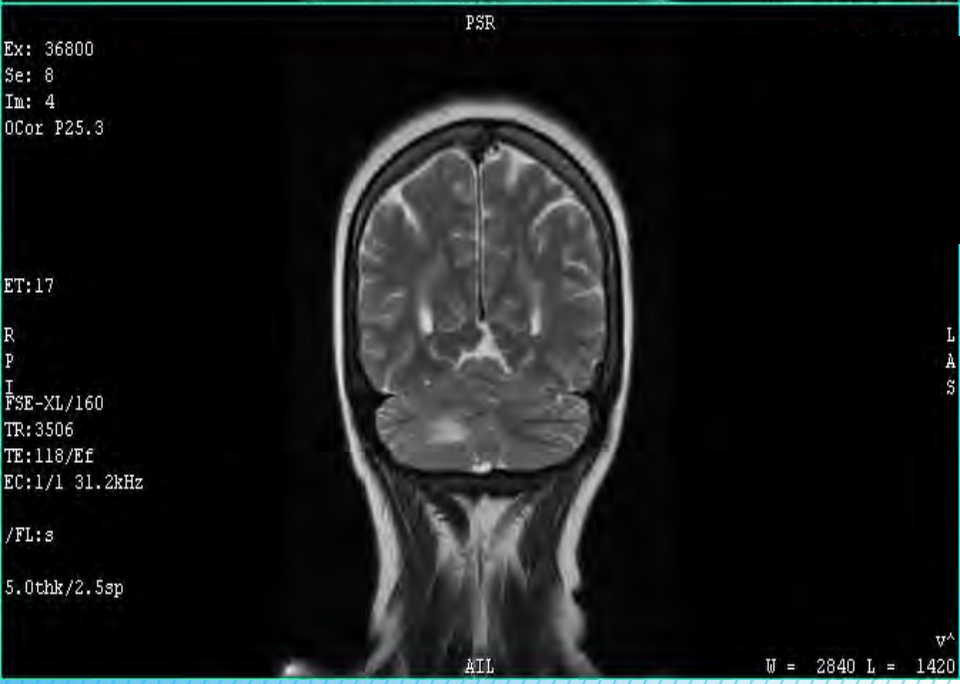
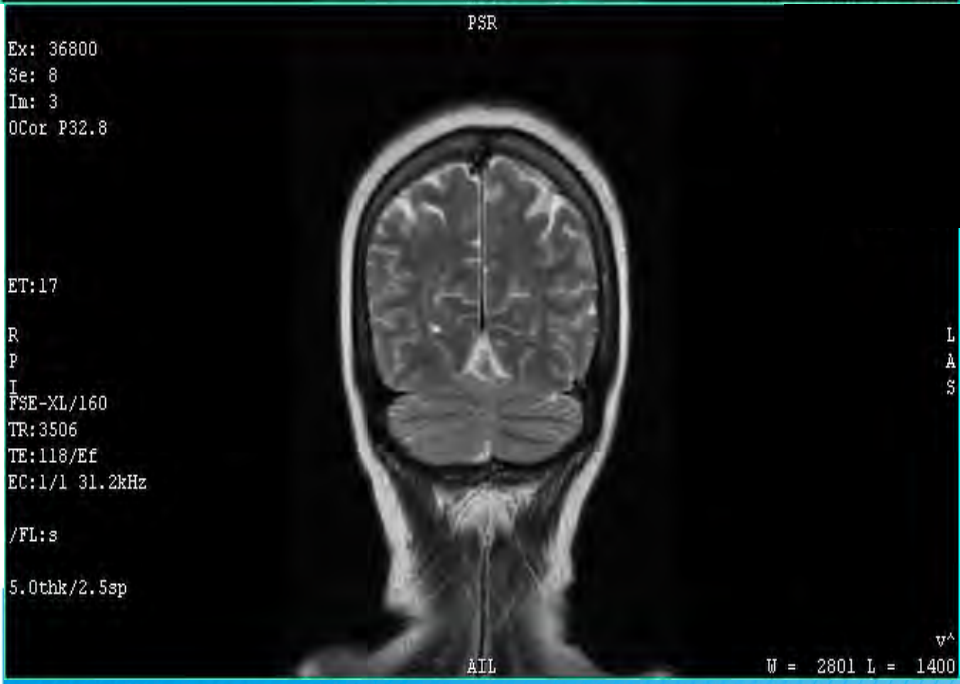
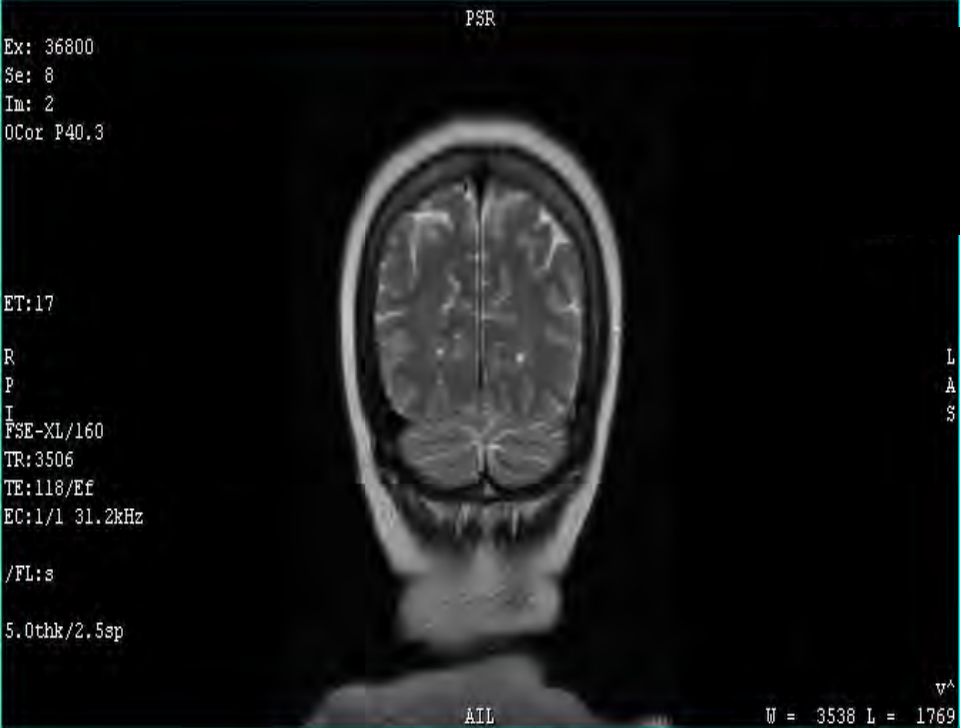
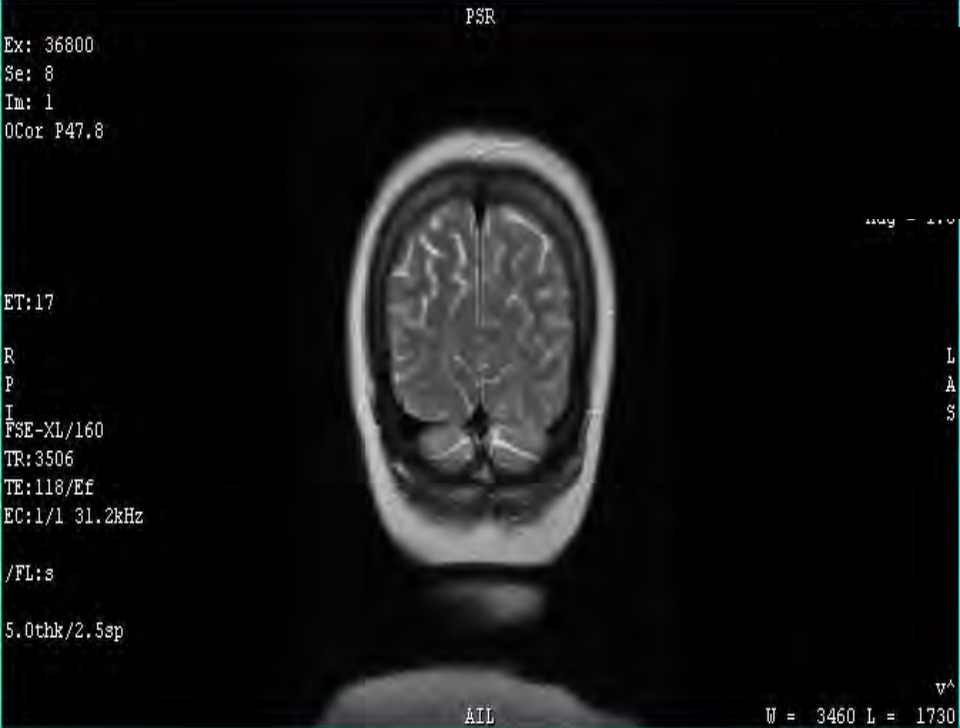
L
S
A

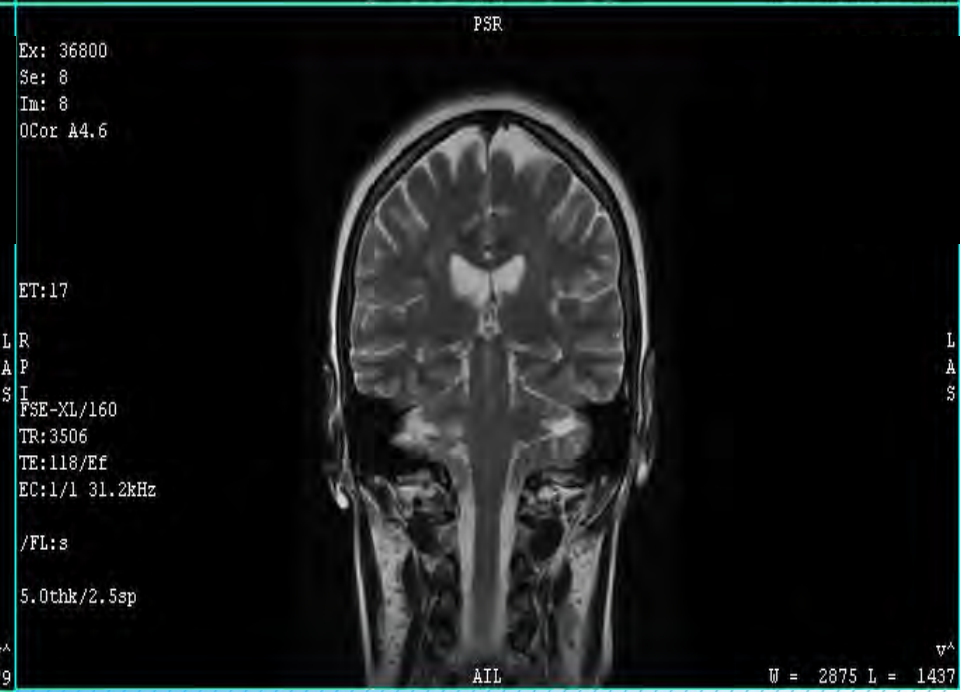
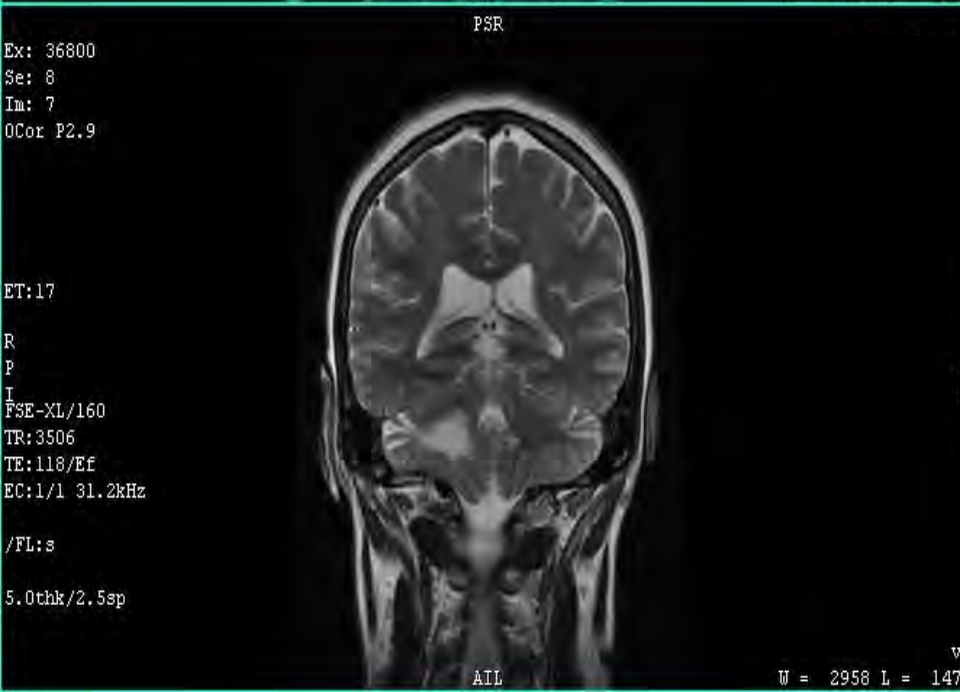
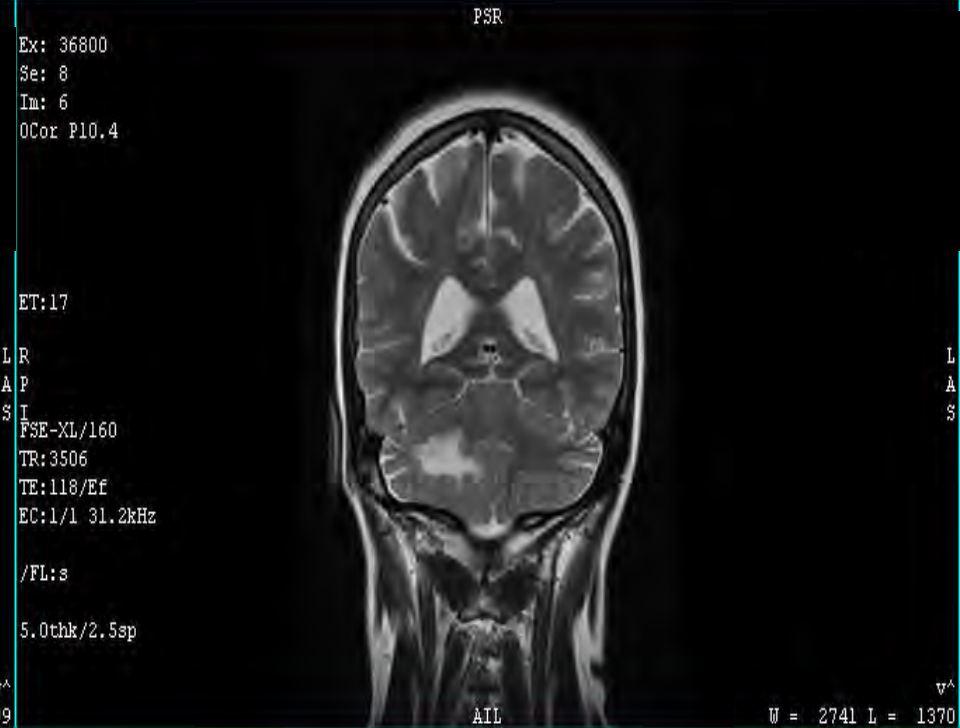
PIL

W = 3724 L = 1862

PIL

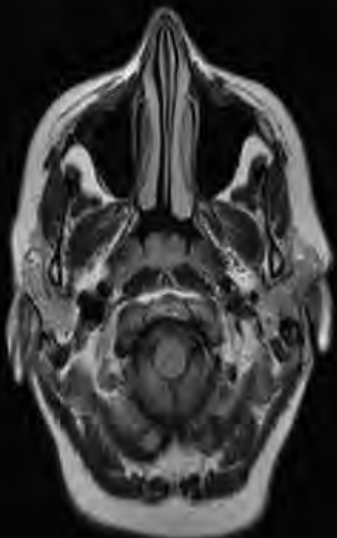
W = 3921 L = 1960





ASR

Ex: 36800
Se: 5
Im: 1
OAx I43.8



R
I
P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

4.0thk/2.5sp

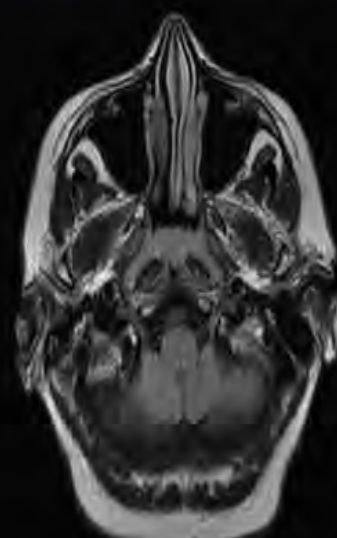
PIL

W = 2147 L = 1073

v^

ASR

Ex: 36800
Se: 5
Im: 2
OAx I37.4



L R
S I
A P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

4.0thk/2.5sp

PIL

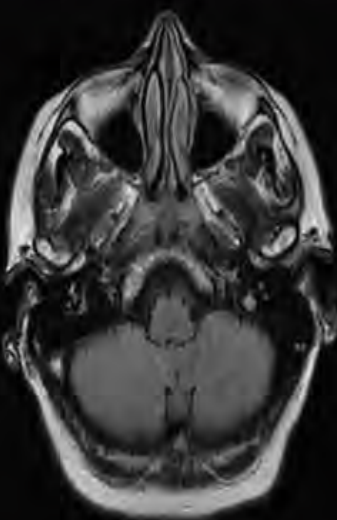
W = 2100 L = 1050

v^

L
S
A

ASR

Ex: 36800
Se: 5
Im: 3
OAx I31.1



R
I
P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

4.0thk/2.5sp

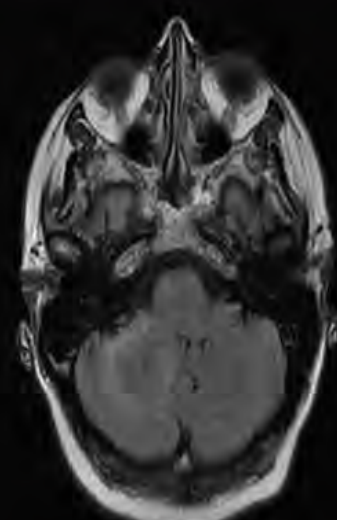
PIL

W = 1983 L = 991

v^

ASR

Ex: 36800
Se: 5
Im: 4
OAx I24.7



L R
S I
A P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

4.0thk/2.5sp

PIL

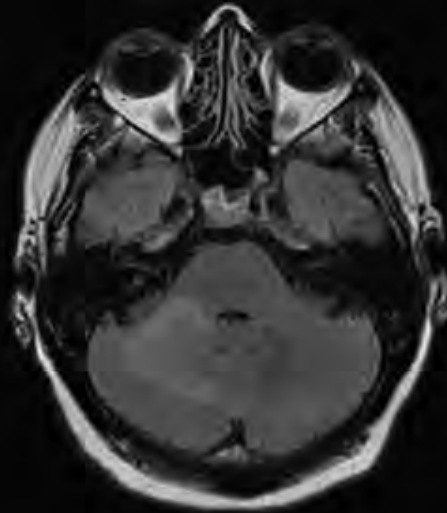
W = 2098 L = 1049

v^

L
S
A

Ex: 36800
Se: 5
Im: 5
OAx I18.3

ASR



R
I
P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

L
S
A

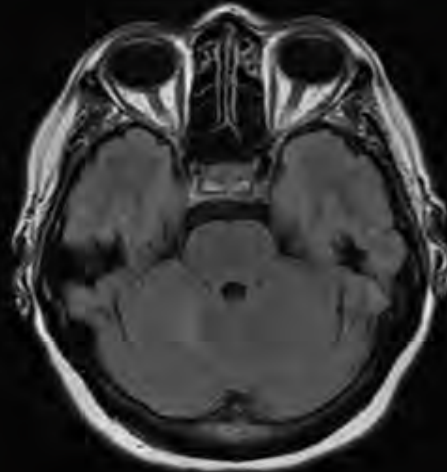
4.0thk/2.5sp

PIL

W = 2096 L = 1048

Ex: 36800
Se: 5
Im: 6
OAx I11.9

ASR



R
I
P
T2flair
TR:7000
TE:126/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2104
/FL:s

L
S
A

4.0thk/2.5sp

PIL

W = 2041 L = 1020



Hemograma:

GB 2200

Plaq 55.000

Hb 8,7

Serología *Toxoplasma gondii* negativa.

Se suspende Sulfadiazina-pirimetamina.

Inicia TMP-SMX Px primaria.

1/4 Rash cutáneo pruriginoso, descamante, extenso.



- 5/4/17 PL
- Citoquímico: protinorraquia 0,6 g/l, glucosa 0,52mg/dl (glicemia 0,90 mg/dl), 8 leucocitos, 10 GR
- Tinta china, Atg criptococcico LCR (6/4) y cultivo negativos.
- PCR grupo herpes negativo.
- PCR virus JC pendiente.
- Genexpert TB, directo negativos, cultivo pendiente.
- Bacteriológico no llegó líquido al laboratorio.



- Sin mejoría clínica, Instala fiebre el 30/3 hasta 39 C.
- No flebitis, no otro foco clínico para fiebre
- TAC Tórax y abdomen 4/4: sin lesiones.
- Hemocultivos sin desarrollo.
- Mielograma: elementos de dishemopoyesis en las series megacariocítica y granular con 2% de blastos.



- 7/4 Persiste febril.
- Planteos:
 1. LMP + FOD?.
 2. Encefalitis sector posterior?.
 3. LMP + reacción hipersensibilidad a las sulfas?
(mejora rash cutáneo y persiste febril)



- Inicia Ampicilina – gentamicina (7/04).
- Apirexia a las 24 h



- 11/4 PCR LCR virus JC positivo.
- inicia TARV (TDF +3TC + LPV/rit).
- Alta 18/4.
- Inicia desensibilización lenta con TMP-SMX jarabe a realizar en 8 días el 30/4/2017



- 11/5 Reingresa
- Franca peoría clínica neurológica.
- Agrega:
- Disartria y trastorno deglutorio.
- Hemiparesia derecha con parálisis facial central asociada, con ROT vivos MMSS.
- Hiperreflexia MMII, Cutáneo plantar indiferente bilateral
- Disnea, tos productiva.
- PP: 30 rpm, estertores secos y subcrepitantes aislados
- Insuficiencia respiratoria Gasometría con MFL pO₂ 66,8 pCO₂ 26,5 pH 7,4 BE -4,5 HCO₃ 18,1.



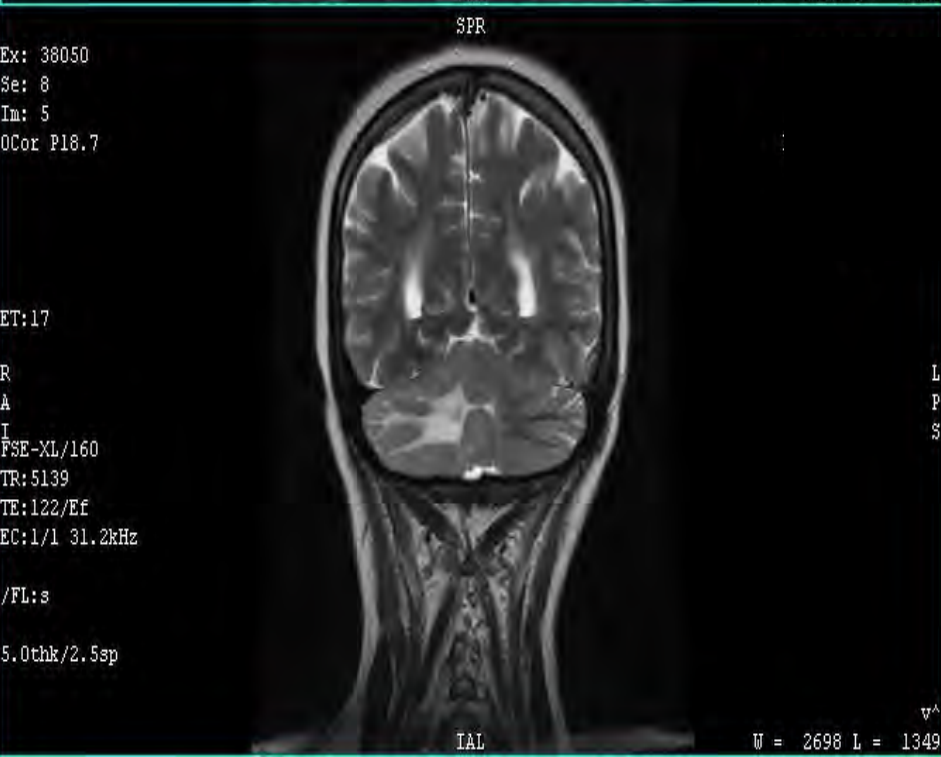
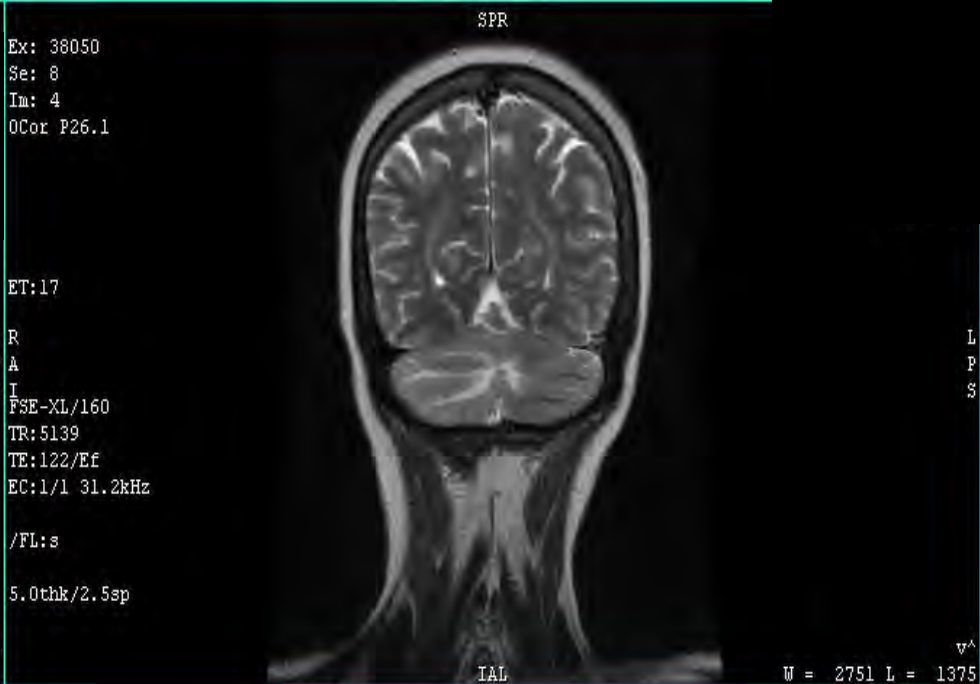
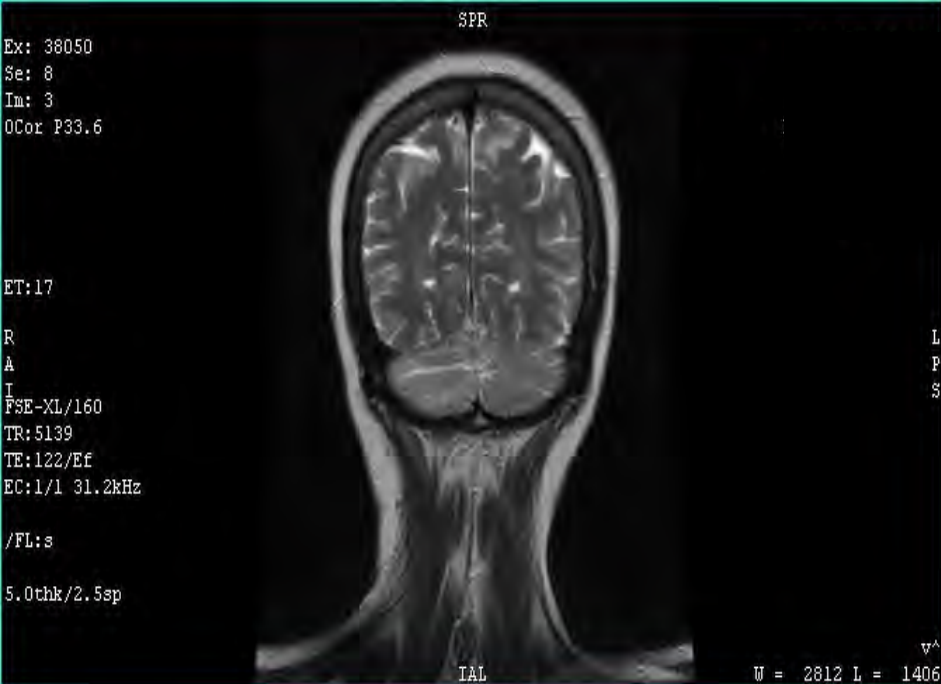
Planteos:

- SIRI LMP.
- Neumonía:
 - PCP?
 - Neumonía aspirativa?.

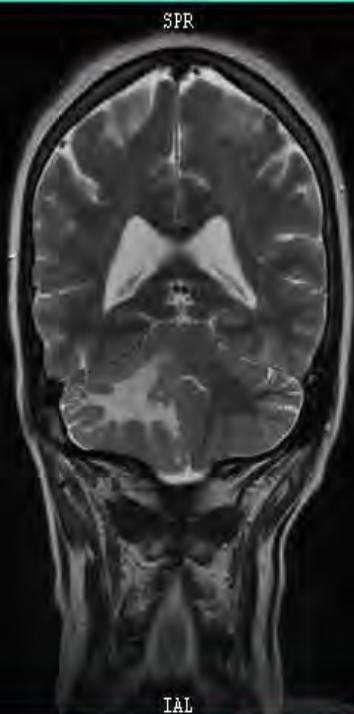
Se solicita nueva RNM urgente.

Nueva CV y población linfocitaria.





Ex: 38050
Se: 8
Im: 7
OCor P3.7



ET:17

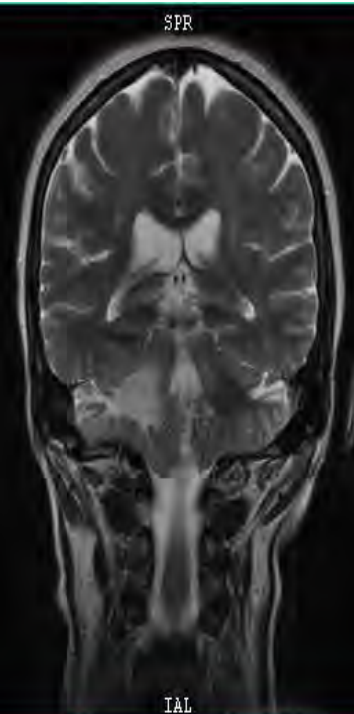
R
A
I
FSE-XL/160
TR:5139
TE:122/Ef
EC:1/1 31.2kHz

/FL:s

5.0thk/2.5sp

W = 3114 L = 1557

Ex: 38050
Se: 8
Im: 8
OCor A3.7



ET:17

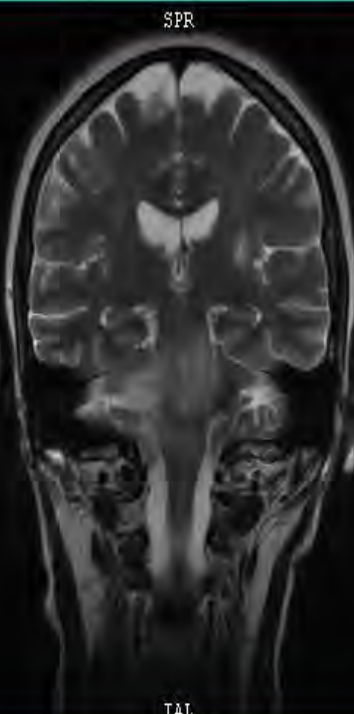
L R
P A
S I
FSE-XL/160
TR:5139
TE:122/Ef
EC:1/1 31.2kHz

/FL:s

5.0thk/2.5sp

W = 3108 L = 1554

Ex: 38050
Se: 8
Im: 9
OCor A11.2



ET:17

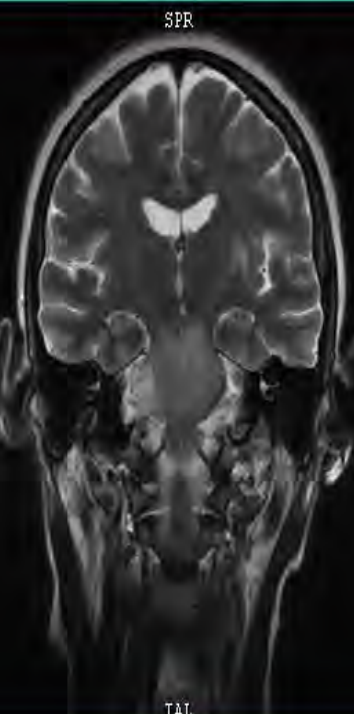
R
A
I
FSE-XL/160
TR:5139
TE:122/Ef
EC:1/1 31.2kHz

/FL:s

5.0thk/2.5sp

W = 3443 L = 1721

Ex: 38050
Se: 8
Im: 10
OCor A18.6



ET:17

L R
P A
S I
FSE-XL/160
TR:5139
TE:122/Ef
EC:1/1 31.2kHz

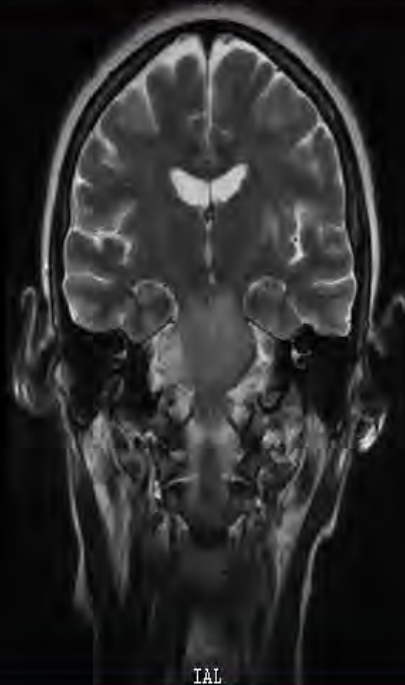
/FL:s

5.0thk/2.5sp

W = 2743 L = 1371

Ex: 38050
Se: 8
Im: 10
OCor A18.6

SPR



ET:17

R
A
I
FSE-XL/160
TR:5139
TE:122/Ef
EC:1/1 31.2kHz

/FL:s

5.0thk/2.5sp

IAL

U = 2743 L = 1371

▽^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 3
OAx I41.1

SAL



L R
P S
S A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

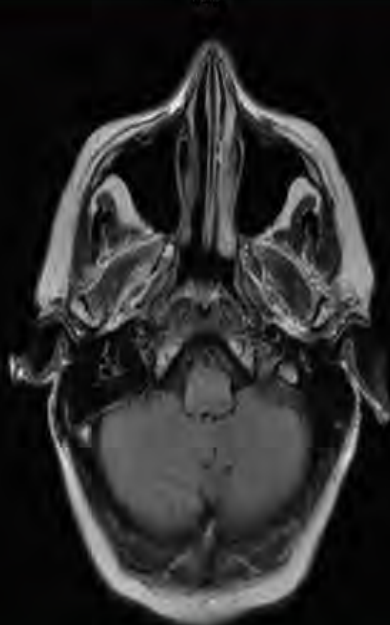
IPR

U = 2086 L = 1043

▽^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 4
OAx I34.1

SAL



R
S
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

IPR

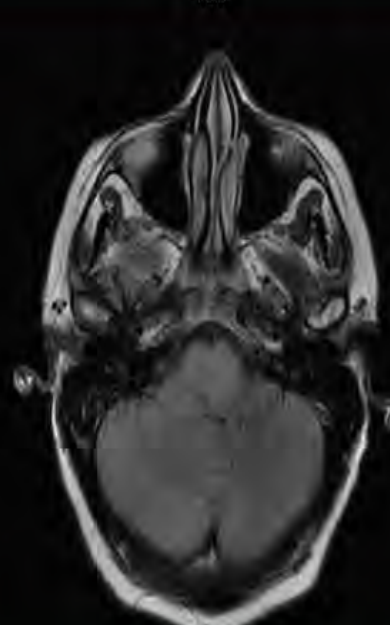
U = 2126 L = 1063

▽^

Axis Name: A50A56

Ex: 38050
Se: 6
Im: 5
OAx I27.2

SAL



L R
I S
P A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

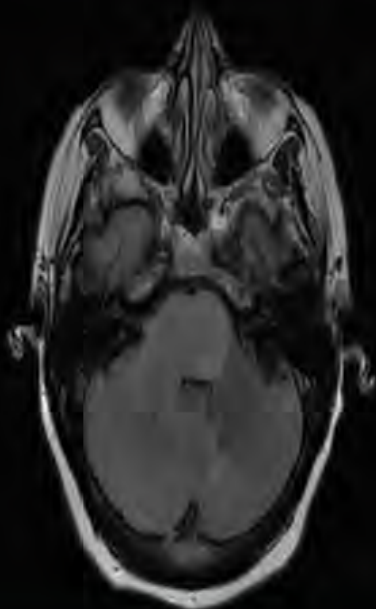
IPR

U = 2074 L = 1037

▽^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 6
OAx I20.3

SAL



D

R
S
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

IPR

W = 2408 L = 1204

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 7
OAx I13.4

SAL



L R
I S
P A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

IPR

W = 2589 L = 1294

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 8
OAx I6.5

SAL



R
S
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

IPR

W = 2408 L = 1204

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 9
OAx S0.4

SAL



L R
I S
P A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s

5.0thk/2.0sp

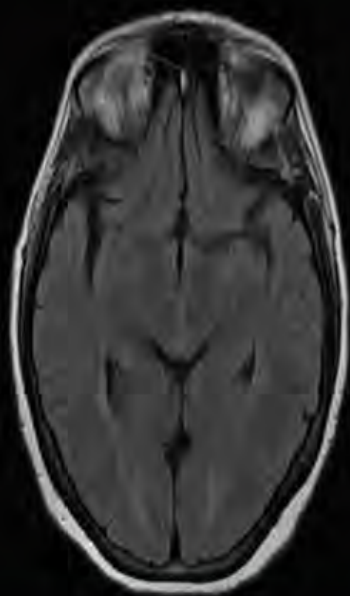
IPR

W = 2074 L = 1037

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 10
OAx S7.3

SAL



R
S
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s
5.0thk/2.0sp

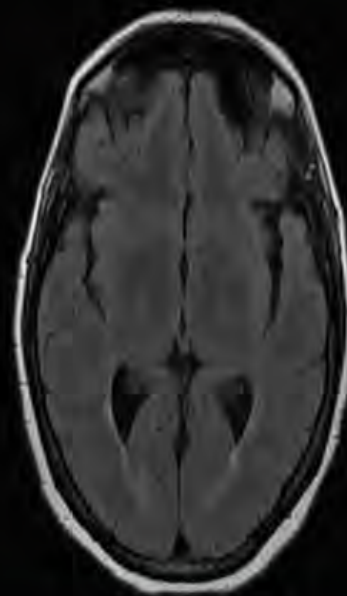
IPR

W = 2248 L = 1124

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 11
OAx S14.2

SAL



L
R
S
I
P
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s
5.0thk/2.0sp

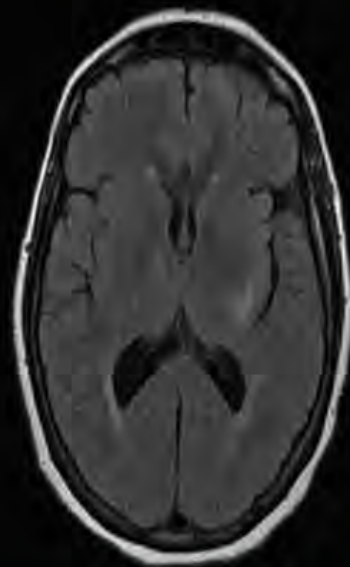
IPR

W = 2296 L = 1148

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 12
OAx S21.1

SAL



R
S
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s
5.0thk/2.0sp

IPR

W = 2253 L = 1126

v^

Ex: 38050
Se: 6
Im: 13
OAx S28.1

SAL



L
R
S
I
P
A
T2flair
TR:7000
TE:127/Ef
EC:1/1 31.2kHz
TI:2093
/FL:s
5.0thk/2.0sp

IPR

W = 2296 L = 1148

v^

- RxTx: Infiltrado intersticial bilateral.
- RNM: 11/5 Persistencia de la lesión del pedúnculo cerebeloso medio derecho con extensión a bulbo, protuberancia y pedúnculos cerebrales.
- Lesión ganglio basal interna bilateral con signos de restricción en difusión y sin realce significativo con el contraste.
- Escasas lesiones de desmielinización en la sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios cerebrales.
- 20/5 CV 185 copias, CD4 pendientes.



- Inicia:
- Dexametasona 4 mg iv c/8 hs.
- TMP-SMX 15 mg/kg iv.
- Piperacilina tazobactam.
- Ingres a CTI.
- Peoría clínica neurológica bajo dexametasona.



Preguntas

- Frecuencia LMP sector posterior
- Diagnostico. Sensibilidad de PCR JC, que otro virus buscar.
- Fallo del tratamiento? SIRI? Diagnostico de SIRI
- Tratamiento LMP y SIRI.
- Pronóstico.
- LMP en otros escenarios (anti CD20, linfoma. TOS, hemato-oncologicos, TOS, Enf inflamatoria intestinal, autoinmune).



Pathogenesis of JC Virus

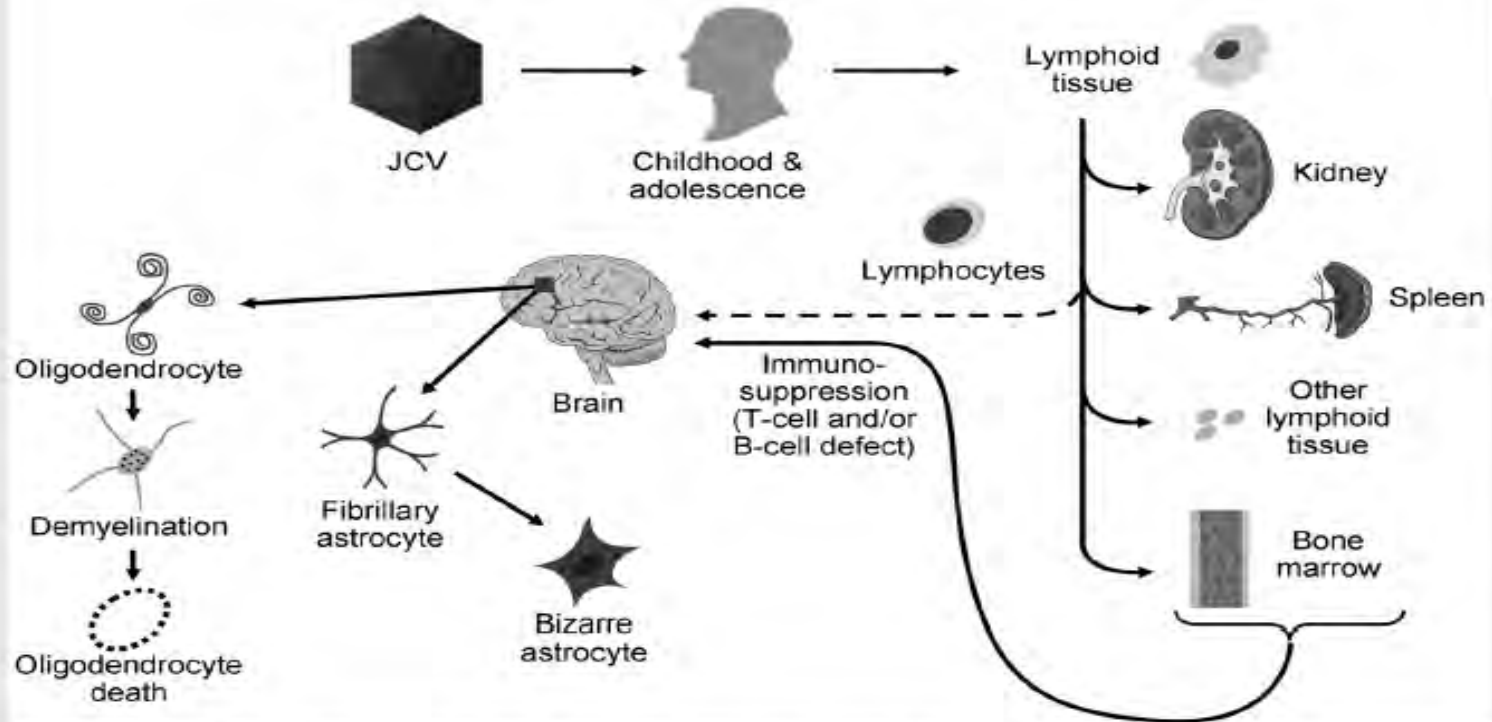


FIGURE 7-1

Pathogenesis of JC virus infection causing progressive multifocal leukoencephalopathy. The virus is acquired in childhood or young adulthood and becomes latent in lymphocytes, spleen, kidney, bone marrow, and other lymphoid tissue. It also may establish latency in the brain. With immunosuppression, JC virus replicates in oligodendrocytes; kills them, causing demyelination; and nonproductively infects astrocytes, causing bizarre histologic changes.

Reprinted with permission from Aksamit AJ Jr, *Microsc Res Tech*.³¹ onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jemt.1070320405/abstract.

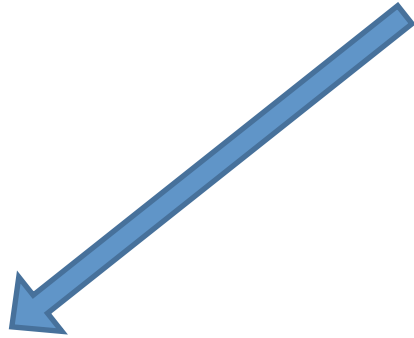
- Su designacion proviene de la observacion en la neuropatologia de lesiones *microscopicas multifocales* en sustancia cerebral.
- La presentacion clinica puede ser unifocal o multifocal.
- RNM al momento diagnostico: *focal vs multifocal*.



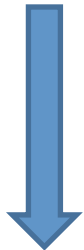
- Características clínicas
 - Síntomas motores (hemiplejía, hemiparesia): hasta 60 %
 - Ataxia cerebelosa: hasta 65%
 - Defectos visuales focales: 20%
 - Afecciones corticales: afasia, desorientación temporo espacial. 20%
 - Desórdenes cognitivos: hasta un 30 %. Frecuentemente trastornos mnésicos y alteraciones conductuales.
 - Crisis epilépticas: infrecuentes. Estimadas en un 10%.



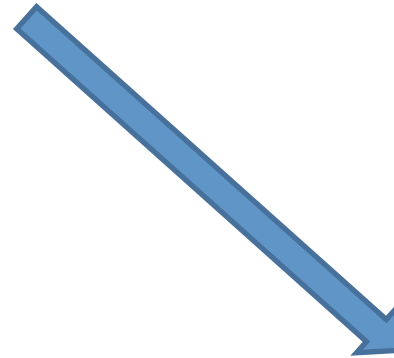
LMP



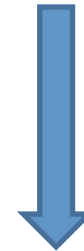
PACIENTE SIN SIDA



PROPORCION 10:1 AFECCION CEREBRA VS AFECCION DE TRONCO ENCEFALICO



PACIENTE CON SIDA



PROPORCION 4:1 AFECCION CEREBRAL VS AFECCION DE TRONCO ENCEFALICO



TABLE 7-1 Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Patients at Mayo Clinic: Non-AIDS Progressive Multifocal Leukoencephalopathy—Associated Diseases (n=58)

- ▶ **Lymphoreticular Malignancy (n=32, 55%)**
 - Chronic lymphocytic leukemia (n=14, 24%)
 - Hodgkin disease (n=6, 10%)
 - Non-Hodgkin lymphoma (n=12, 21%)
- ▶ **Connective Tissue Diseases (n=9, 16%)**
 - Rheumatoid arthritis (n=3, 5%)
 - Systemic lupus erythematosus (n=4, 7%)
 - Dermatomyositis (n=1, 2%)
 - Vasculitis with methotrexate and cyclophosphamide (n=1, 2%)
- ▶ **Organ Transplantation (n=4, 7%)**
 - Renal transplantation
 - Liver transplantation
 - Heart transplantation
- ▶ **Granulomatous Disease (n=5, 9%)**
 - Sarcoidosis
- ▶ **Other (n=4, 7%)**
 - Cirrhosis
 - Pulmonary fibrosis
 - Diabetes mellitus, pulmonary histoplasmosis, and prednisone
- ▶ **“Normal Aged” Patients With No Immunosuppression (n=4, 7%)**
 - Patients aged 66, 76, and 80 years

LMP Y NATALIZUMAB

- Natalizumab se introdujo en Noviembre del 2004 para el tto de la EM.
- Febrero del 2005: dos pacientes tratados con dicho farmaco reciben el diagnostico de LMP. Uno fallece, el otro desarrollo SRI al suspender el tto.
- Luego de haberse retirado del mercado, se ha reintroducido con una monitorizacion cercana.



- Aspectos importantes del tto con Natalizumab:
 - La incidencia de la LMP aumenta sustancialmente luego de 24 meses de uso
 - Ser seropositivo para JC en sangre, aumenta la incidencia a 1/100, luego de dos años de uso
 - A mayo del 2012, 242 pacientes han sido reportados con LMP durante su tto con NZM. **20 % han muerto.**
 - Otras drogas que predisponen a LMP: prednisona, metrotexate, ciclofosfamida y ciclosporina.



HALLAZGOS RADIOLOGICOS

TABLE 7-2 Brain MRI Findings

- ▶ MRI T2 and fluid-attenuated inversion recovery are most sensitive
- ▶ Lesions typically localize to subcortical white matter more commonly than periventricular regions
- ▶ Gadolinium nonenhancing or minimally enhancing (unless immune reconstitution inflammatory syndrome is present)
- ▶ Almost always abnormal
- ▶ Regional expression:
 - Frontal equals occipital
 - Unifocal greater than multifocal
 - Cerebral greater than brainstem

Allen J. Aksamit Jr, MD, FAAN. *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012;18(6):1374–1391.



- RNM > sensibilidad que TAC
- RNM normal va en contra el diagnostico: muy pocos pacientes presentan LMP Y RNM normal.
- Localizacion tipica: sub corticales, en la union sustancia gris/blanca.
- Cualquier lobulo cerebral puede verse afectado.
- Muy comun el compromiso del cerebelo.



DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

- PCR del virus JC en LCR.
- Otros estudios del LCR son inespecificos
 - Minima pleocitosis.
 - Discreta proteinorraquia.
 - Cultivos de JC no son reveladores.



LMP en paciente VIH

Enfermedad desmielinizante, progresiva, grave, a menudo fatal, ocurre casi exclusivamente en inmunosuprimidos.

VIH: 2 aspectos fundamentales a tener en cuenta:

- 1) Sin tratamiento específico.
TARV único capaz de modificar evolución y mejorar el pronóstico.
- 2) Puede suceder Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) con connotaciones terapéuticas y pronósticas diferentes.

Tan CS, Koralnik IJ, Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol 2010; 9, 425.



LMP en paciente VIH

- ✓ Pandemia de VIH x 20 incidencia de LMP. Incidencia actual 1 a 5%.
- ✓ Principal FR inmunodepresión, 90% presentan menos 200 CD4.
- ✓ Diagnostico: TARV: caída sensibilidad (90 a 60%) PCR LCR
mayor aclaramiento virus, disminución replicación
viral.

Corral I, Rodriguez-Navarro C. Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, servicio de Neurología Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramon y Cajal, 2004, 12:45-50.

Cinque P, Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system
J.Clin Virol 2003, 26:1.



Situaciones:

Clínica: 3 grupos o situaciones de LMP en VIH. Pronóstico y manejo diferente.

- ✓ Inmunodepresión severa, sin TARV, LMP infección oportunista.
- ✓ Inicia TARV, desenmascara LMP, SIRI desenmascarado.
- ✓ LMP diagnosticada, inicia TARV, peoría clínica, SIRI paradójal.



Manejo:

- 1) Inicio inmediato de TARV en aquellos pacientes sin tratamiento (AII).
- 2) Optimización de TARV en aquellos que lo estén recibiendo ?.

Era pre TARV basado en serie de casos, recomendaba AZT y TARV con penetración en la BHE (indice1 Chapter).

Cohorte 35 pacientes LMP/SIDA 10 años, concluye que IP en TARV mejora la evolución y la sobrevida de estos enfermos de 3 a 21 meses

Hoy en día no hay fuerte recomendación a favor de uno u otro plan TARV, hacen falta mas estudios al respecto.

Ronal D Amico, Shubho Sharkar, Immune reconstitution after potent antiretroviral therapy in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy, Scand J Infect, 2006, 347-350

Víctor Asensia, LMP asociada a VIH, características clínicas, de neuroimagen, virológicas y evolutivas de 35 pacientes,

Medicina Clinica, vol 113, num 6, 1999, 113,210-4



2 IMPACTOS TARV:

1) Disminución incidencia LMP:

Estudio de Cohorte nacional Dinamarca: caída numero casos en 3 periodos.

Table 1. Incidence rates (IRs) for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Category	PYR	PML events	IR (95% CI), cases/ 1000 PYR
Observation period			
1995–1996	3903	13	3.3 (1.9–5.7)
1997–1999	6559	12	1.8 (1.0–3.2)
2000–2006	17,231	22	1.3 (0.8–1.9)
Receiving HAART	17,571	13	0.7 (0.4–1.3)
CD4 ⁺ cell count			
≥200 cells/μL	20,818	5	0.2 (0.1–0.6)
<200 cells/μL	4604	42	9.1 (6.7–12.3)

Note. CI, confidence interval; HAART, highly active antiretroviral therapy; PYR, person-years at risk.

Multifocal Ness Ensig, Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive

leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study, J Infect Dis 2009, 199:27.



- 2 IMPACTO TARV:

2) Disminución en la mortalidad

Pacientes VIH + con LMP, inicio u optimización TARV constituye la mejor opción terapéutica , LMP puede estabilizar, dando lugar a sobrevida prolongada.

Tasa de supervivencia al año 50% vs 10% pacientes no tratados.

Aquino K, Koralnik IJ, Silvers D , Clinical Reasoning: An 83-year-old woman with progressive hemiataxia, tremor, and infratentorial lesions. Neurology. 2011;77(2):e7.



Otra medicación:

Citarabina: ECA 57 pacientes, citarabina IV o IT no mejoro el pronostico en comparación con TARV solo.

Cidofovir: Multicéntrico EEUU ningún beneficio vs TARV solo.

Topotecán: Inhibidor de la replicación viral, 3/11 pacientes buena respuesta al tratamiento, mejora los índices de discapacidad, disminución del tamaño de las lesiones en la RNM, mal tolerado por pancitopenia severa.

Maraviroc: inhibidor CCR5 probado en VIH pero pruebas limitadas y contradictorias en cuanto a LMP. Como inmunomodulador.

Pavlovic AM, et al, Progressive leukoencephalopathy multifocal associated with mycophenolate mofetil treatment in a woman with lupus and CD4 T lymphocyte deficiency, 2012; 21:100.

Berger et al, leukoencephalopathy multifocal in children AIDS, 1992;6:837.

Heider et al, leukoencephalopathy multifocal and idiopáthic CD4 linphopenia, Clinic Infect Dis, 2000; 31:E20.



Buen Pronostico:

- Carga viral baja 50 a 100 copias en LCR aumenta sobrevida.

24 pacientes: disminución de ADN JC en LCR se asocio con una estabilización de la LMP vs los incrementaban sus valores que presentaban un desenlace fatal.

- RNM Aumento de contraste en las lesiones.
- Mas de 300 CD4.

Yannoutsos CT, et al, Relation of JC virus DNA in the LCR in AIDS with biopsy progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1999, 45; 816.



SIRI

- Sospecha: Peoria clínica paradójica de un paciente luego del inicio de TARV, que se atribuye a la recuperación del sistema inmune.
- 1) LMP en paciente previamente asintomático, desenmascarado.
 - 2) Recrudescimiento clínico en pacientes ya diagnosticados.
-
- Incidencia de 6,5 a 18%.
 - Factores predictivos: Inmunodepresión severa 50 CD4, elevada CV.
 - Intervalo de aparición variable va desde 1 er semana a meses, Pico 8 va semana.
 - Laboratorio: aumento CD4 2 – 4 veces el valor basal y disminuye la CV a menos de 2 log copias /ml.
 - RNM evidencia efecto de masa y lesiones que captan el contraste.
 - Mejor pronóstico, menor mortalidad (35%).



PML-IRIS in patients with HIV infection

Clinical manifestations and treatment with steroids



- Análisis retrospectivo pac VIH, LMP, SIRI. (2004 a 2007).
- 2 tipos de SIRI, desenmascarado y paradójal.
- Inclusión: VIH +, LMP PCR LCR, TARV con disminución de la CV, síntomas de enfermedad infecciosa o inflamatoria (no explicada por inf oportunista ni por toxicidad).
- 54 pacientes, 36 LMP SIRI d, 18 LMP SIRI p.
- SIRI desarrollado entre 1 semana y semana 26, media 7 semanas, 80% en primeras 12 semanas.
- CD4 aumento media 14 CD4/ sem y CV des 19.000 copias/ sem.

LMP paradójal menor sobrevivida (2,5 sem vs 8,5 sem), mayor mortalidad (52% vs 31,3%) y mueren antes (1 sem vs 4,25 sem).

Table 1 Comparison of patients treated with steroids vs no steroids

	Steroids (n = 12)	No steroids (n = 42)	p Value
Age, y, mean (range)	36.4 (12-66), n = 12	39.8 (26-57), n = 42	0.12
M/F	11/1 (n = 12)	31/8 (n = 39)	0.67
CD4 cell count, cells/mm ³ , median (range)			
Pre-HAART	35 (4-287), n = 10	56 (0-450), n = 36	0.57
Onset of IRIS	200 (21-663), n = 12	152 (23-812), n = 40	0.82
HIV viral load, copies/mL, median (range)			
Pre-HAART	193,379 (49,508-500,000), n = 7	93,617 (3,372-1,300,000), n = 31	0.21
Onset of IRIS	0 (0-6,325), n = 10	100 (0-750,000), n = 39	0.71
Time to IRIS, wk, median (range)	7.5 (4-112), n = 12	5 (1-52), n = 41	0.48
Rate of change/wk, median (range)			
Increase in CD4 cell count	16.9 (0.3-45.8), n = 10	13.1 (-6.8-52.8), n = 34	0.92
Decrease in HIV viral load	24,031 (1,113-124,709), n = 7	17,200 (141-258,840), n = 31	0.61
Lesion load on PML-IRIS MRI, no. of regions, mean (SD)	2.75 (1.42), n = 12	2.43 (0.99), n = 23	0.55
Contrast enhanced lesions (%)			
Pre-HAART	0/7 (0)	2/13 (15.4)	0.52
Onset of IRIS	7/12 (58.3)	14/25 (56.0)	1.00
Overall duration of survival, mo, median (range)	>7 (1-30), n = 12	>6 (0.07-65), n = 37	0.68
Survivors, duration of survival, mo, median (range)	>12 (3-30), n = 7	>12 (2-65), n = 23	0.70
Time to death, mo, median, (range)	1 (1-13), n = 5	2.5 (0.07-13), n = 14	0.69
Mortality (%)	5/12 (41.7)	14/42 (33.3)	0.73

K. Tan, R. Roda, MD, PhD, PML-IRIS in patients with HIV infection Clinical manifestations and treatment with steroids, Neurology 2009;72:1458–1464



Table 2 Prognostic factors of patients with PML-IRIS treated with steroids

	Good outcome (n = 7)	Poor outcome (n = 5)	p Value
Steroid dose	Prednisone 1-2 mg/kg/day (n = 3); dexamethasone 32 mg/day (n = 1)	Prednisone 1-2 mg/kg/day (n = 2); methylprednisolone 500 mg/day (n = 1); dexamethasone 10 mg/ day (n = 1)	
Time to steroid treatment, wk, mean (SD)	3 (1.4), n = 2	12.3 (17), n = 3	0.80
Duration of steroid treatment, wk, mean (SD)	13.3 (7.5), n = 4	3 (1.7), n = 3	0.06
Lesion load on PML-IRIS MRI, no. of regions, mean (SD)	2.71 (1.89), n = 7	2.80 (0.45), n = 5	0.76
No. (%) of patients with contrast enhanced PML-IRIS MRI	6/7 (85.7)	1/5 (20)	0.07

Recomendación:

Por tratarse de fármacos inmunosupresores, se sugiere no suministrar corticoides LMP SIRI a menos que exista neurodeterioro clínico y evidencia de hinchazón cerebral imagenológico con riesgo de herniación cerebral y muerte.

- Dexametasona 32 mg día en 4 dosis por 4 días.
- Metilprednisolona 1 gr día por 5 días.

Renaud A Du, Igor J Koralnik, Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: Harmful or beneficial? *NeuroVirology*, 9 : 25–31, 2003





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2017.

