

J.A. Crespo Burillo*, M. González Sánchez,
C. García Arguedas, F.J. Mora Pueyo
y J.R. Millán

Servicio de Neurología, Hospital de Barbastro, Barbastro,
Huesca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [josanjose@hotmail.com](mailto:josanjoseli@hotmail.com)
(J.A. Crespo Burillo).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.06.005>

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en paciente con lupus eritematoso sistémico: ¿podría ser la linfocitopenia-CD4+ el principal factor de riesgo?



Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus: Could CD4+ lymphopenia be the main risk factor?

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) debida a la reactivación de una infección latente por el virus JC. Describimos un nuevo caso en un paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con dosis bajas de prednisona.

Se trata de un varón de 83 años, hipertenso y sin otras enfermedades de interés, que a los 81 años inicia seguimiento por Reumatología por cuadro de artritis con diagnóstico de probable LES por presencia concomitante de 3 criterios analíticos (ANA+, linfocitopenia y trombocitopenia). Recibe tratamiento con prednisona, a dosis máximas de 10 mg/día, lográndose un adecuado control de los síntomas articulares, aunque con persistencia de la linfocitopenia.

El paciente acude a urgencias por hemiparesia izquierda, se realiza TAC cerebral que muestra lesión hipodensa frontoparietal derecha (fig. 1A), probablemente isquémica, y se inicia antiagregación. Consulta tras una semana por progresión clínica, objetivándose extinción visual en hemicampo izquierdo y hemiplejía y hemihipoestesia izquierdas. Se repite TAC cerebral (figs. 1B y C) que muestra extensión de la lesión previa.

Se cursa ingreso donde se realiza RM cerebral que muestra lesión frontoparietal derecha hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, sin captación de contraste (figs. 1D-F). Se completa estudio con punción lumbar sin hallazgos en citobioquímica urgente. Ante la posibilidad de origen inflamatorio por la cronología y antecedentes del paciente, se inicia tratamiento empírico con metilprednisolona 1 g/día en espera de resultados analíticos.

El paciente presenta empeoramiento clínico con clínica bulbar y bajo nivel de consciencia. Se realiza nueva RM cere-

bral donde se objetiva crecimiento de las lesiones previas con afectación meníngea y captación de contraste por nervios craneales IX y XI derechos (figs. 1G-I). Analíticamente destaca linfocitopenia, con 237/mm³ LT-CD4+ y cociente CD4/CD8 aumentado. Se obtiene negatividad de bandas oligoclonales, y positividad para virus JC en líquido cefalorraquídeo, lo que permite el diagnóstico de LMP. En vista de la edad del paciente y la situación clínica, se desestima tratamiento activo y el paciente fallece 6 semanas después del inicio de la sintomatología.

La seroprevalencia del virus JC es del 65% en mayores de 17 años y aún más alta en mayores de 70 años¹. La reactivación del virus en forma de LMP ha aumentado en las últimas décadas debido tanto al aumento de prevalencia del VIH como al mayor empleo de fármacos inmunosupresores. Sin embargo, también se ha descrito en pacientes con mínima inmunosupresión² o incluso inmunocompetentes³. En particular, se ha descrito un aumento del riesgo de LMP en pacientes con LES, mayor que en otras enfermedades reumatológicas^{4,5}. Hasta en el 40% de los casos aparece en pacientes con mínima inmunosupresión iatrogénica^{2,6} sin otros factores de riesgo para el desarrollo de LMP⁵.

Esto plantea la posibilidad de que el propio LES aumente el riesgo de desarrollar LMP, por mecanismos no del todo conocidos. El llamativo aumento de LMP durante la epidemia de sida, y la presencia de LMP en pacientes con linfocitopenia idiopática CD4+, resalta la posible importancia de estos linfocitos en el control de la infección por el virus JC⁷. La linfocitopenia CD4+ en ambos casos hace referencia a los hallazgos en sangre periférica, sin que se encuentre bien documentado, al igual que tampoco se dispone de este dato en nuestro paciente, si la distribución linfocitaria en líquido cefalorraquídeo en estos pacientes es también diferente.

Recientemente se ha propuesto que existen dos formas de linfocitopenia en el LES: una más frecuente asociada a la actividad del LES que podría mejorar con tratamiento inmunosupresor, y otra más mantenida no relacionada con la actividad de la enfermedad y con mayor riesgo de infecciones por comportarse como una inmunodeficiencia⁸. Puesto que existe escasa información sobre el estado inmunológico de los pacientes que presentan LMP y su historial terapéutico⁶, podría ser interesante analizar si la linfocitopenia T-CD4+ mantenida o su relación con algún fármaco concreto⁹ aumenta el riesgo de esta infección. Esto podría permitir establecer unos algoritmos de actuación⁸, tal y como se realiza en la esclerosis múltiple¹⁰.

A pesar de todo, la LMP es infrecuente en el LES, con una prevalencia de 4/100.000 pacientes (0,44% de todos los

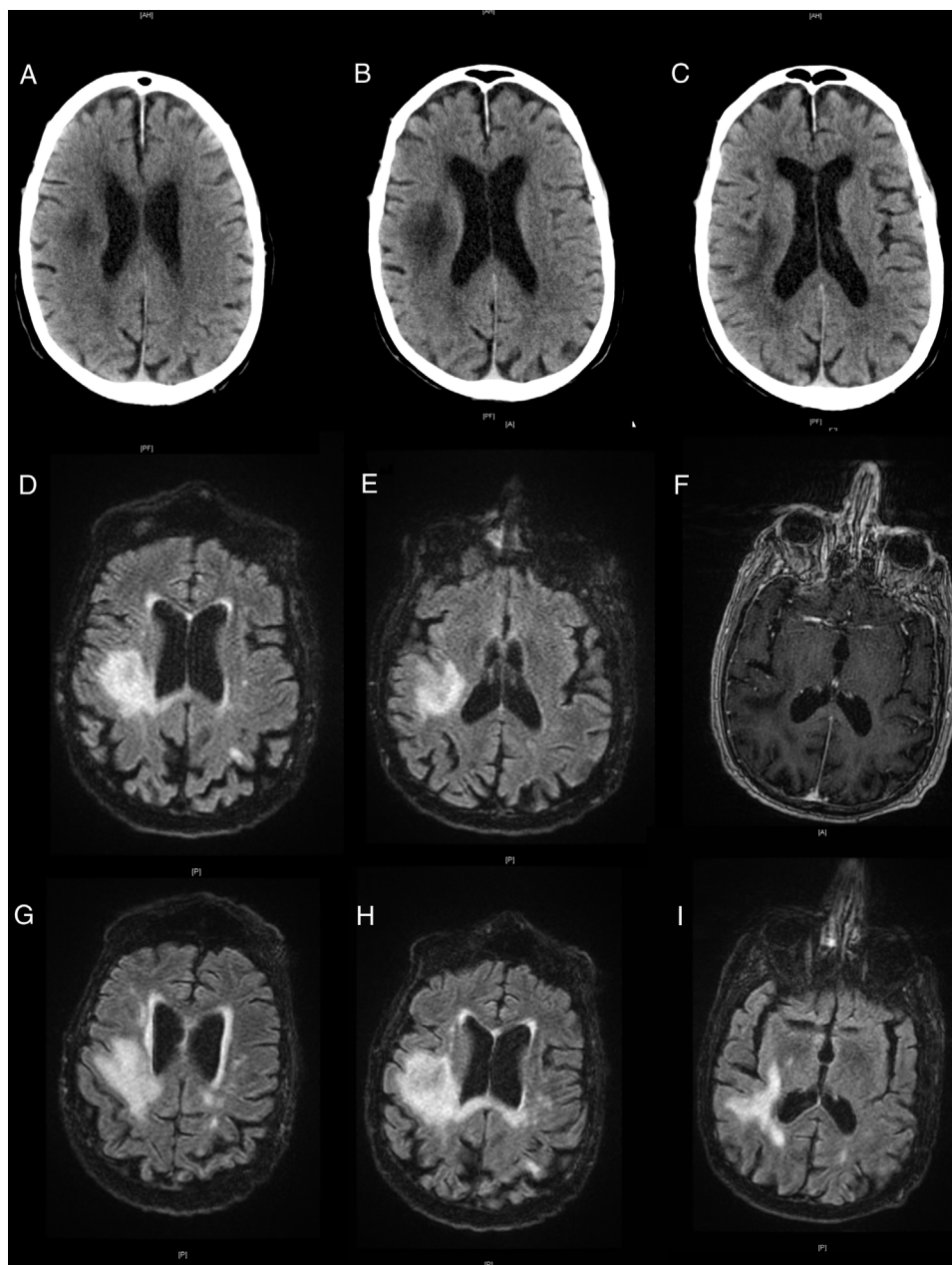


Figura 1 Evolución de la lesión en pruebas de imagen. TAC cerebral sin contraste que muestra hipodensidad hemisférica derecha (A), con progresión en TAC realizado una semana después (B y C). RM cerebral con lesión hiperintensa en secuencias T2-FLAIR (D y E), sin captación de contraste en T1 con gadolinio (F). Evolución posterior de las lesiones en T2-FLAIR (G-I).

casos de LMP)⁵, aunque posiblemente infradiagnosticada. Es importante mantener un alto índice de sospecha clínica en pacientes con LES que presenten, al igual que nuestro paciente, un empeoramiento neurológico progresivo, con lesiones de sustancia blanca sin efecto de masa ni captación de contraste¹¹. Esto podría mejorar el pronóstico al permitir revertir precozmente la inmunosupresión, lo que constituye actualmente el tratamiento más efectivo¹¹.

Creemos que nuestro caso enfatiza el riesgo de LMP en pacientes con LES con mínima inmunosupresión iatrógena pero con linfocitopenia T-CD4+ mantenida. Disponer de perfiles terapéuticos e inmunofenotípicos de pacientes con LES

y LMP podría permitir en el futuro establecer algoritmos terapéuticos más individualizados que busquen revertir esta linfocitopenia intrínseca, disminuyendo así la incidencia de esta devastadora entidad.

Bibliografía

1. Viscidi RP, Rollison DE, Sondak VK, Silver B, Messina JL, Giuliano AR, et al. Age-specific seroprevalence of Merkel cell polyomavirus BK virus, and JC virus. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:1737–43, <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.05175-11>.

2. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: Are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev.* 2008;8:144–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.006>.
3. Muiño E, Rubio MA, Navalpotro I, Munteis E. Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente inmunocompetente. *Neurología.* 2017;32:337–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.08.004>.
4. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology.* 2010;75:1326–3327, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f73600>.
5. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3761–5, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24966>.
6. Henegar CE, Eudy AM, Kharat V, Hill DD, Bennett D, Haight B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus.* 2016;25:617–26, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203315622819>.
7. Ghaderi Berntsson S, Katsarogiannis E, Lourenço F, Moraes-Fontes MF. Progressive multifocal leukoencephalopathy and systemic lupus erythematosus: Focus on etiology. *Case Rep Neurol.* 2016;8:59–65, <http://dx.doi.org/10.1159/000444874>.
8. Brandão M, Damásio J, Marinho A, Da Silva AM, Vasconcelos J, Neves E, et al. Systemic lupus erythematosus, progressive multifocal leukoencephalopathy, and T-CD4+ lymphopenia. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43:302–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-012-8327-x>.
9. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3043–51, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34468>.
10. Casanova Estruch B. Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurología.* 2013;28:169–78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.02.004>.
11. Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: Prevention and management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43:95–109, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.009>.

L. Casado¹, C. Hervás¹, S. Quintas*
y J. Vivancos

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sonia.qg@gmail.com (S. Quintas).

¹ Estos autores han contribuido por igual a la realización de este manuscrito.

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.11.001>

Acetato de eslicarbazepina en neuralgia del trigémino



Eslicarbazepine acetate for trigeminal neuralgia

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el artículo de Alcántara Montero y Sánchez Carnerero acerca de la utilidad de acetato de eslicarbazepina (ESL) en dolor neuropático, cefaleas y neuralgias craneales¹. En este trabajo los autores realizan una revisión bibliográfica sistemática acerca del uso de ESL como tratamiento de las neuralgias craneofaciales. Sin embargo, su revisión de la literatura concluyó que no existe apenas evidencia para recomendar el uso del ESL en estas enfermedades. Efectivamente, resulta llamativa la ausencia en la literatura médica de estudios evaluando ESL en diferentes modelos de dolor neuropático, habida cuenta de que en congresos previos se habían presentado varios trabajos en este sentido. Como bien reseñan Alcántara Montero y Sánchez Carnerero, es probable que esto se deba a un sesgo de publicación: estos trabajos no llegaron a publicarse debido a su resultado negativo. Nos gustaría reseñar que posteriormente a la aceptación de este artículo por la revista *NEUROLOGÍA*¹, nuestro grupo publicó el primer estudio que evaluaba la utilidad de ESL como tratamiento de la NT en humanos².

Realizamos un estudio retrospectivo, abierto, multicéntrico y por intención de tratar, en el que analizamos a

18 pacientes, 15 de los cuales eran mujeres². La edad media fue de 65,2 años (rango 28-92 años) y el seguimiento medio de 21,1 (rango 7 días-78 meses). Cuatro casos cumplían criterios de NT clásica, 3 tenían una NT secundaria y 11 una NT idiopática. Las variables principales del estudio fueron la intensidad y la frecuencia de los paroxismos dolorosos. En ambas variables se apreció una mejoría significativa tras el inicio del tratamiento: la mediana de la intensidad del dolor mejoró desde 9,5 (escala visual analógica 0-10) a 2,5 posterior al tratamiento ($p < 0,001$), y la frecuencia de crisis pasó de 70 paroxismos por semana previa al tratamiento a 0,37 posterior a este ($p < 0,001$). La tasa de respondedores a ESL fue 16/18 pacientes (88,9%), de los cuales 8 (44,4%) quedaron asintomáticos. Estos resultados en eficacia son llamativos, dado que en nuestra serie la mayoría de los pacientes ya habían demostrado refractariedad a varios tratamientos (media de 2,1 tratamientos previos). Once pacientes (61%) padecieron efectos adversos, que en 4 de ellos obligaron a suspender el tratamiento. Destacan 2 casos de hiponatremia (11% de los pacientes), uno de ellos grave ($Na = 124$ mmol/l). Este porcentaje es superior al descrito en estudios previos³ y en nuestra experiencia no se trata de una complicación excepcional asociada al tratamiento con ESL. Por este motivo, creemos recomendable la monitorización estrecha de la natremia en los pacientes que reciben ESL, tal y como se realiza en aquellos bajo tratamiento con carbamazepina y oxcarbazepina. A pesar de los efectos adversos comentados, el 88,9% de los pacientes de nuestra serie refirió una buena tolerancia subjetiva a la ESL.