



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTA AL EDITOR

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: a propósito de un caso que precede al diagnóstico de un linfoma sistémico



Progressive multifocal leukoencephalopathy: A case report preceding the diagnosis of systemic lymphoma

Sr. Editor:

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central causada por la reactivación del virus John Cunningham (JC) en pacientes inmunodeprimidos¹. El tratamiento con agentes inmunosupresores en pacientes con neoplasias hematológicas predispone a desarrollar esta enfermedad², mientras que es excepcional que el diagnóstico de una LMP preceda al de la neoplasia. A continuación presentamos el caso de una LMP como forma de presentación de un linfoma sistémico.

En marzo de 2020, una mujer de 74 años ingresó en nuestro hospital por debilidad muscular progresiva en la extremidad superior izquierda de dos meses de evolución. En la exploración física se observó una hemiparesia izquierda y una parálisis facial central ipsilateral. La analítica sanguínea mostró una leve anemia (Hb 11,9 g/dl), así como una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (62 mm/h) y beta-2-microglobulina (6.789 µg/l). La resonancia magnética (RM) craneal puso de manifiesto una alteración de señal en el lóbulo frontal derecho, con una difusividad aumentada, aunque sin realce tras la administración de contraste (fig. 1 A, B y C). La paciente fue dada de alta con el diagnóstico de ictus isquémico y se inició tratamiento rehabilitador. Dos meses después reingresó por empeoramiento de la hemiparesia. En una nueva RM craneal se constató una progresión de la lesión descrita inicialmente (fig. 1 D, E). Se realizó una determinación de PCR de virus JC en líquido cefalorraquídeo (LCR), que fue positiva. Se inició tratamiento con mirtazapina 15 mg/24 h y citalopram 20 mg/24 h, que no produjeron mejoría clínica.

Ante la sospecha de una enfermedad neoplásica subyacente, se realizó una TC toracoabdominal, que puso de manifiesto una esplenomegalia y conglomerados adenopáticos abdominales y pélvicos, sugestivos de un proceso linfoproliferativo. Finalmente, tras la realización de una biopsia muscular inguinal, la paciente fue diagnosticada de un linfoma no Hodgkin tipo B de alto grado. No se planteó

administrar tratamiento quimioterápico por el empeoramiento progresivo que estaba presentando la paciente. No obstante, se inició una perfusión bisemanal de cidofovir a dosis de 5 mg/kg. Durante el tratamiento, la paciente presentó una mejoría parcial del déficit motor. Una nueva RM craneal mostró una leve reducción del tamaño de las lesiones. Tras 8 meses de tratamiento con cidofovir y dado que el estado clínico de la paciente había mejorado de forma significativa, se decidió iniciar un ciclo de quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona. En una punción lumbar de control llevada a cabo días antes de iniciar la quimioterapia se apreció una reducción significativa del número de copias del virus JC en el LCR (710 UI/ml, previo 15.960 UI/ml). Sin embargo, 14 meses tras el inicio de los síntomas, la paciente falleció a causa de una hemorragia intracraneal masiva.

Discusión

Presentamos el caso de una paciente en la que la LMP llevó al diagnóstico de una neoplasia hematológica. Consideramos que el linfoma sistémico causó un estado de inmunosupresión que predispuso a la LMP, puesto que la paciente no había recibido ningún tratamiento inmunosupresor. Se planteó el diagnóstico diferencial con una diseminación cerebral del linfoma, por el aumento de la restricción a la difusión de las lesiones, pero el tratamiento con cidofovir produjo una mejoría clínica de la paciente y de las lesiones radiológicas, además de reducir de forma significativa la carga viral del virus JC en el LCR.

La mayoría de las personas se infectan de forma asintomática por el virus JC durante la infancia, permaneciendo el virus posteriormente en un estado de latencia¹. En personas con un estado de inmunosupresión celular el virus infecta y destruye los oligodendrocitos, provocando una desmielinización progresiva de la sustancia blanca cerebral³. Los pacientes con neoplasias hematológicas son el mayor grupo de riesgo para desarrollar LMP, tras los infectados por VIH. Además de la propia inmunosupresión causada la enfermedad oncohematológica, la quimioterapia y los tratamientos inmunosupresores empeoran el estado inmunológico de estos pacientes. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en un centro oncológico recoge los datos clínicos de 16 pacientes con algún cáncer hematológico diagnosticados de LMP entre los años 2000 y 2015. Todos los pacientes, salvo uno, habían recibido tratamiento quimioterápico previamente². Todavía es más excepcional que el diagnóstico de la LMP preceda al de la neoplasia (tabla 1). Como puede observarse en la tabla mencionada, nuestra paciente presenta una supervi-

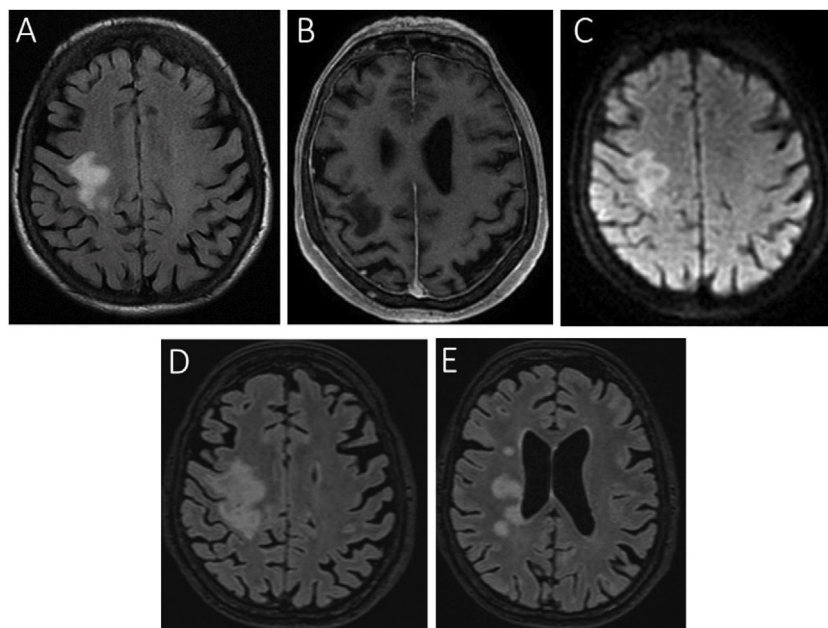


Figura 1 Imágenes de RM craneal potenciadas en axial T2 FLAIR, T1 gadolinio y difusión.

La imagen en corte axial FLAIR (A), T1 gadolinio (B) y difusión (C) en el momento del primer ingreso de la paciente muestra una alteración de señal en la región perirrolándica derecha, con extensión al centro semioval. No se observa realce tras la administración de contraste y la difusividad se encuentra aumentada. Dos meses después (D) se observa un crecimiento de la lesión inicial, con extensión al cuerpo calloso y a la cápsula interna, además de apreciarse pequeñas lesiones satélites en la sustancia blanca adyacente (E).

Tabla 1 Casos en los que la leucoencefalopatía multifocal progresiva precede al diagnóstico de la neoplasia hematológica

	Sexo/edad	Tipo de neoplasia hematológica	Tiempo de latencia entre el diagnóstico de LMP y la neoplasia hematológica	Tratamiento	Supervivencia desde el diagnóstico de LMP
Viallard J.F. (2005) ⁴	H/61	Linfoma T angioinmunoblástico	6 meses	Cidofovir, ciclofosfamida, vincristina y prednisona	9 meses
Bruce D.R. (2014) ⁶	H/70	Leucemia linfática crónica	Simultáneo	Ninguno	2 meses
Caso presentado	M/74	Linfoma no Hodgkin de alto grado tipo B	3 meses	Cidofovir, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona	14 meses

H: hombre; LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva; M: mujer.

vencia algo superior respecto a pacientes de características similares.

En lo que respecta al tratamiento, las opciones son limitadas y raramente se han obtenido resultados clínicos satisfactorios^{3,4}. El pronóstico general en esta población es infausto, con una mortalidad del 90% aproximadamente a los 2 meses del diagnóstico^{5,6}.

Como conclusión, nuestro caso demuestra que la LMP puede ser la forma de presentación de una neoplasia hematológica y subraya la importancia de realizar un estudio

tumoral en pacientes con LMP sin ninguna causa de inmunosupresión aparente.

Consentimiento informado

Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de la paciente para la publicación de este caso.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: Clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9:425–37, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).
2. Neil EC, Deangelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: A single cancer center retrospective review. *Blood Adv.* 2017;1:2041–5, <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2017008201>.
3. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e618, <http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000618>.
4. Viillard JF, Lazaro E, Lafon ME, Pellegrin JL. Successful cidofovir therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy preceding angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005;46:1659–62, <http://dx.doi.org/10.1080/10428190500177995>.

5. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8:255–73, <http://dx.doi.org/10.1177/1756285615602832>.
6. Bruce DR, Rane NS, Schuh A. Progressive multifocal leukoencephalopathy as the presenting feature of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167:570–1, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13007>.

A. Ostolaza^{a,*}, I. Gastón^a, J. Marta^a, I. Ormazabal^b y M.E. Erro^{a,c}

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^c Laboratorio de Neuroepigenética-Navarrabiomed, Universidad Pública de Navarra (UPNA), IdiSNA (Navarra Institute for Health Research), Pamplona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aioraostolaza@gmail.com (A. Ostolaza).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.07.005>

0213-4853/ © 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Encefalitis anti-NMDA-R post-COVID-19: descripción de un caso y propuesta de su mecanismo fisiopatológico



Anti-NMDA-R encephalitis post-COVID-19: Case report and proposed physiopathologic mechanism

Sr. Editor:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha sido asociada con un amplio espectro de alteraciones neurológicas. El SARS-CoV-2 induce en muchos casos una respuesta inmunológica inadecuada, ocasionando una reacción hiperinflamatoria multisistémica. Se han descrito casos de enfermedades disímunes desencadenadas por la COVID-19¹⁻⁴, entre ellos, varios casos de encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metilo-D-aspartato (anti-NMDA-R)⁵⁻⁹. Presentamos un caso de encefalitis anti-NMDA-R de posible causa postinfecciosa tras COVID-19.

Mujer de 22 años diagnosticada de epilepsia focal frontal derecha no lesional desde los 20 años, libre de crisis más de un año, en monoterapia, sin otros antecedentes. En enero del 2022 contrajo la COVID-19, con sintomatología catarral leve. Cinco días tras el inicio de estos síntomas presentó 4 crisis focales secundariamente generalizadas, tras lo cual se inició un segundo antiepiléptico. Tras esto, pre-

sentó una importante ansiedad, ánimo disfórico e insomnio, y los días posteriores comenzó con bloqueos del lenguaje, que evolucionaron progresivamente a una afasia motora, que persistía a pesar de los ajustes de antiepilépticos. Tras 2 semanas, tuvo 3 crisis focales secundariamente generalizadas en pocas horas, con empeoramiento neurológico posterior, añadiendo a los síntomas previos bradipsiquia y trastorno delirante, con alucinaciones visuales y agitación psicomotriz, por lo que requirió ingreso hospitalario. No asoció fiebre, afectación sistémica, cambios del nivel de alerta ni trastornos del movimiento. Los EEG mostraron ondas delta intermitentes de gran voltaje en regiones frontales (FIRDA), sin otras alteraciones (fig. 1). La RM cerebral y analítica completa fueron normales. La sospecha clínica inicial fue una descompensación de su epilepsia previa por infección por SARS-CoV-2, seguida de una psicosis postictal. Comenzó tratamiento con benzodiazepinas y neurolépticos. La clínica psiquiátrica mejoró, no recurrieron nuevas crisis, pero mantuvo la disfasia y bradipsiquia. Se realizó punción lumbar (cuarta semana tras el inicio del cuadro): 7 células, proteinorraquia y glucorraquia normales, citología y estudio microbiológico (serología, cultivos y PCR) negativos. Los anti-NMDA-R fueron positivos en LCR y suero. Se pautó metilprednisolona (1 g/día) durante 5 días, con mejoría clínica parcial. Continuó tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg al día durante 5 días), con mejora gradual hasta su situación basal. El estudio ginecológico, body-TC y body-PET-FDG descartó neoplasia oculta; sin embargo, la PET-FDG demostró un hipometabolismo difuso del córtex