
LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA PRIMARIA REPORTE DEL PRIMER CASO CONFIRMADO CON AUTOPSIA EN LA ARGENTINA

Dr. Rubén Horacio Sambuelli* - Dra. Silvia Josefina Gómez** - Dr. Raúl Armando*
Dr. Ricardo Theaux*** - Dr. Roberto Giobelina****

RESUMEN

Se reporta el primer caso de *Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva* confirmado con autopsia, y mediante técnicas inmunohistoquímicas, en la República Argentina, donde la incidencia de la enfermedad es desconocida.

El caso corresponde a las formas primarias de la patología, que comprenden un muy bajo porcentaje de los casos reportados en la literatura.

Se revisan diagnósticos diferenciales y métodos de diagnóstico.

Esta rara enfermedad fue descrita en 1959 como una complicación terminal de leucemias crónicas o enfermedades linfoproliferativas.^(1, 9)

Luego se sugirió que esta enfermedad representa una infección viral oportunista en un huésped inmunológicamente deficiente.

En 1965, Zu Rhein reportó el hallazgo de partículas intranucleares, tipo papovavirus, dentro del cerebro enfermo. Finalmente se aislaron los virus del grupo polioma JC y SV40.

El caso que reportamos es el primer caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva con autopsia completa en la Argentina, país donde la incidencia de la patología es desconocida.^(10, 11) En este caso no se pudo evidenciar patología sistémica primaria.

CASO CLINICO

Se trataba de un paciente de sexo masculino, de 69 años, con historia de 3 meses de deterioro progresivo de sus facultades intelectuales, cambios de personalidad, dificultades en la memoria, esporádicos episodios confusionales (todos signos de lesión frontal) y que últimamente había comenzado con trastornos en la marcha, que por sus características indicaba lesión cerebelosa.

En el examen se mostraba alerta, pero con leve disartria (otro signo de lesión cerebelosa), con visión y campos visuales normales. El fondo de ojo se hallaba acorde a la edad, sin edema de papila.

Había también debilidad motora generalizada, pero sin signos francos de focalización.

Se presentaba marcada alteración del tono muscular con rigidez y bradicinesia sin temblor (signos de lesión extrapiramidal).

No había déficit sensitivos objetivos y presentaba leve incoordinación en las pruebas índice-nariz, talón-rodilla (tercer signo de lesión cerebelosa).

En su evolución se agregó disfagia (lesión bulbar) y atrofiás musculares, tanto proximales como distales, junto a signos de liberación piramidal (cuarto y último componente de lesión).

El examen clínico general no evidenció anomalías y los tests de laboratorio de rutina fueron normales.

La radiología del tórax mostró un aumento de la trama vascular hiliar, pero no se constató ni sugirió lesiones.

El EEG graficó un enteltecimiento difuso con ondas thetas (4-8 Hz) y delta (por debajo de 4 Hz), generalizadas, pero no lesión focal ni paroxismos tipo complejos puntaonda. En su evolución progresiva se realizaron dos EEG adicionales, uno de ellos con previa administración de Diazepán E.V. sin modificar las conclusiones del primer estudio.

La tomografía axial computada de cerebro evidenció pequeñas áreas hipodensas de menos de 1 cm de diámetro sin distribución vascular. Los ventrículos se hallaban levemente aumentados de tamaño y había signos de moderada dilatación de los surcos corticales (figura 1).

La punción lumbar mostró un LCR normal.

Se realizó estudio clínico dirigido en búsqueda de neoplasia oculta, enfermedad sistémica o estado de inmunodeficiencia con resultados negativos.

Se intentó tratamiento con antivirales que no modificaron el curso de la enfermedad, falleciendo el paciente en mal estado general por complicaciones respiratorias a los 12 meses del inicio de los síntomas.

ANATOMIA PATOLOGICA

En el examen externo del cadáver se destacaba atrofia de músculos proximales y distales, evidenciado sobre todo en manos (figura 2) y pies.

En hígado y riñones se destacó una enfermedad poliquística con sendos quistes serosos múltiples.

En el Sistema Nervioso Central (figuras 3, 4, 5, 6 y 7) el encéfalo se mostró congestivo con áreas de necrosis de límites irregulares en sustancia blanca con edema y con distribución en ambos hemisferios, cerebelo, protuberancia, bulbo y médula. Si bien la basilar poseía aterosclerosis, ésta no era prominente. Había hernia de amígdalas cerebelosas.

* Profesor Adjunto de Anatomía Patológica y Fisiopatología.

** Jefe de Trabajos Prácticos de Anatomía Patológica y Fisiopatología.

*** Médico Residente de Anatomía Patológica-Clínica Reina Fabiola.

**** Profesor Adjunto de Neurología.

Cátedra de Anatomía Patológica y Fisiopatología, Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Córdoba y Servicios de Neurología y Anatomía Patológica y Citopatología. Clínica Reina Fabiola, Córdoba.

Oncativo 1248 - 5000 Córdoba, Argentina.

Microscópicamente en encéfalo se halló (figuras 8 y 9) congestión y edema con separación de las células debido al ensanchamiento del espacio intersticial, lo cual le confirió al tejido una palidez más acentuada con formación inclusive de estructuras bullosas, así como áreas de desmielinización. Los astrocitos se destacaron por presentarse en áreas con atipias y bizarria, así como multinucleación e hiper cromasia nuclear.

Los oligodendrocitos eran de núcleos muy grandes y esféricos con inclusiones intranucleares entre eosinófilas y violáceas con H + E, las cuales fueron identificadas como papovaviriones por inmunohistoquímica con el método PAP de Stenberg (fotografía 8).

No se vieron infiltrados celulares linfoplasmocitarios perivasculares, tal como se refiere reportado en algunos otros casos.⁽²⁾

DISCUSION

Los pacientes con LMP pueden presentarse con una gran variedad de síntomas, debido a su multicentricidad, y entre ellos destacamos como presentes en nuestro paciente:

- a) *signos de lesión frontal*: deterioro progresivo de facultades intelectuales, cambios de personalidad, dificultades en la memoria, episodios temporarios confusionales;
- b) *signos de lesión cerebelosa*: dificultad en el lenguaje, trastornos en la marcha y trastornos en la coordinación;
- c) *signos de lesión extrapiramidal*: debilidad motora generalizada, alteración del tono muscular con rigidez, bradicinesia sin temblor y trastornos sensitivos;
- d) puede haber también *signos de lesión bulbar* (disfagia) y *piramidales*.

Con todo esto el diagnóstico de esta enfermedad sólo es tenido en cuenta en cuadros de demencia progresiva, especialmente si se acompaña de un estado de inmunodeficiencia o enfermedades asociadas.

Respecto de esta última debe destacarse que en 94 % de los casos se halla asociada a otras patologías,^(3, 5, 6, 9, 11 12) tales como:

Enfermedades linfoproliferativas (linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, leucemias linfáticas crónicas, mieloma, enfermedad de Waldenstroem) en 62 % de los casos.

Estados de inmunodeficiencia secundaria a trasplantes, lupus, artritis reumatoidea, polimiositis, en 16 % de los casos.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (fue visto en 3 % de los hombres homosexuales).

Enfermedades inflamatorias granulomatosas, como TBC, sarcoidosis (7 % de los casos), etc.

En nuestro caso no pudo demostrarse ninguno de los estados de deficiencia inmunológica mencionados y por ello concluimos que estábamos en presencia de una forma primaria de LMP, como ocurre sólo en 6 % de los casos.⁽⁴⁾

El curso de la enfermedad es fatal y 80 % de los pacientes fallece dentro de los 9 meses de comenzados los síntomas.

Una valoración de los métodos de diagnóstico nos permite afirmar que:

- a) El LCR es normal y sólo la punción lumbar está indicada para destacar otras etiologías potencialmente tratables.

b) El EEG es inespecífico y únicamente se ven ondas lentas theta y delta generalizadas;

c) la TAC demuestra áreas hipodensas en sustancia blanca inespecíficas.

d) La inmunofluorescencia indirecta sobre cortes de cerebro da buen resultado para el diagnóstico viral, pero es un método no muy sensitivo.

e) El estudio de anticuerpos virales durante el episodio agudo, puede demostrar el desarrollo de anticuerpos específicos, pero casi 60 % de las personas normales tienen anticuerpos JC positivos desde los 12 años.^(7, 8, 12)

Si en las etapas tempranas de enfermedades que predisponen a LMP se tomasen muestras para estudios serológicos se vería el aumento creciente de los anticuerpos contra el virus JC, lo que podría tener importancia diagnóstica y de delineo de pronóstico.

Se discute si la LMP representa reactivación de vieja infección o nueva infección en huésped comprometido.

f) La biopsia de cerebro estudiada con técnicas convencionales e inmunomarcación es el test específico para el diagnóstico de LMP.

En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta:

a) Las demencias tratables (por hematomas subdurales, tumores, hidrocefalia, etc.), que pueden descartarse por la clínica y neurorradiología.

b) La encefalitis multifocal por virus del grupo herpes. Ambas encefalitis son multifocales, pero en ambas hay predilección lesional por ciertas regiones, frente a la predilección de la LMP por el lóbulo occipital, la encefalitis herpética prefiere el lóbulo temporal, región medial e inferior, regiones límbicas y circunvoluciones orbitarias de lóbulos frontales. En la microscopia se hallan en el herpes las inclusiones tipo Cowdry A, y gran infiltrado inflamatorio con necrosis hemorrágicas, perivasculares.

El diagnóstico diferencial aquí es capital que sea precoz, pues la encefalitis herpética es tratable con franca disminución de la mortalidad; por ello la biopsia debe ser precoz.

c) La encefalopatía espongiiforme subaguda o enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, demencia transmisible causada por virus lentos, que difiere de la LMP porque presenta mioclonías y en el EEG sobre el fondo de ondas lentas theta y delta semejantes a las de la LMP, se grafican típicos complejos de ondas agudas en forma de espiga de aparición paroxística. Anatomopatológicamente hay espongiosis en la capa gris profunda de la corteza y se carece de infiltrados inflamatorios, acompañándose de hiperplasia astrocítica fibrilar densa con relativa disminución de neuronas.

Referente al tratamiento de los pacientes con LMP debe destacarse que los intentos terapéuticos con diversos fármacos y el uso de agentes inmunoestimulantes, salvo algún caso esporádico publicado y no comprobado, no han demostrado ser de gran utilidad.

En pacientes con síndromes de inmunodeficiencia adquirida por linfomas o hemopatías, la disminución o supresión de la terapia inmunosupresora puede producir estabilización de la LMP.

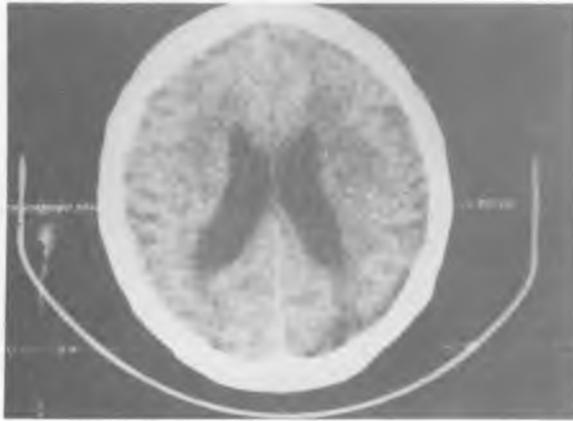


Figura 1. TAC con pequeñas áreas hipodensas sin distribución vascular. Ventricúlos ligeramente ensanchados.



Figura 4. Áreas de reblandecimiento y edema en hemisferios cerebrales (flechas).



Figura 2. Atrofia de músculos de la mano.

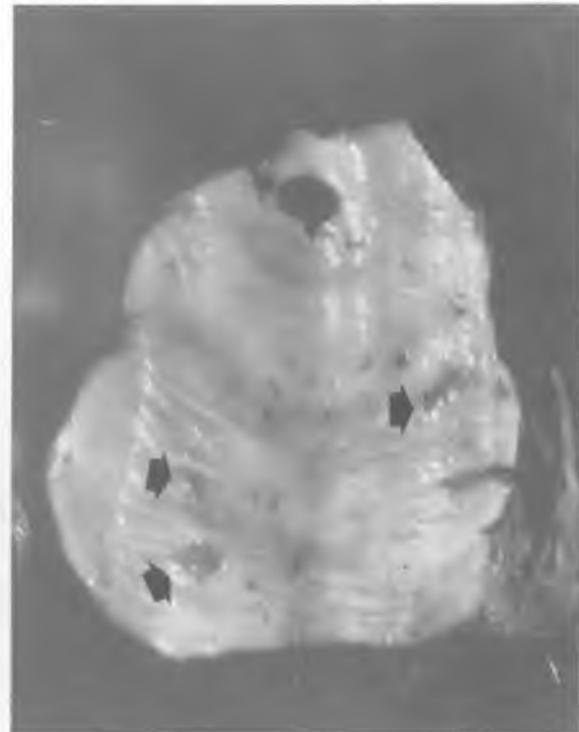


Figura 5. Protuberancia; áreas de necrosis (flechas).



Figura 3. Vista del encéfalo, mostrando congestión, edema y hernia de amígdalas cerebelosas.

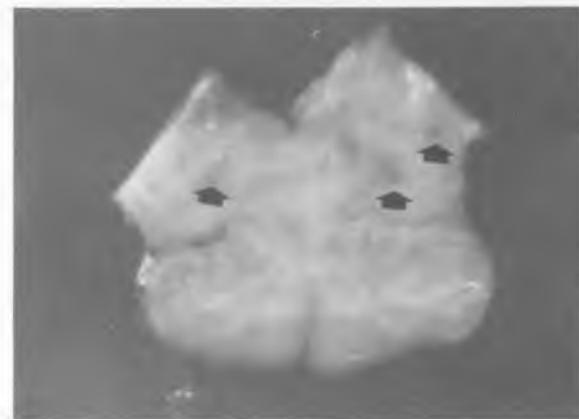


Figura 6. Bulbo, corte; áreas de necrosis (flechas).



Figura 7. Cerebelo, corte; áreas de necrosis (flechas).

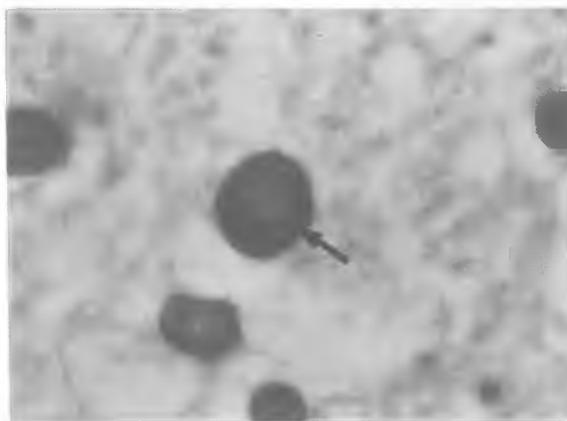


Figura 9. Oligodendrocito con núcleo esférico grande con inclusión intranuclear (inmunomarcación - Método PAP para papovavirus, 400 x).



Figura 8. Sustancia blanca con edema, astrocitos bizarros (H+E, 250 x).

BIBLIOGRAFIA

- ASTROM, K. E.; MANCALL, E.; RICHARDSON, E. P. Jr.: Progressive multifocal leucoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin disease. *Brain*, 81:93, 1958.
- CHASON, J.: *Anderson Patología*. Ed. Médica Panamericana, 2:2267-68, Buenos Aires 1986.
- ESCOURROLLE, R.; POIRIER, J.: *Manual of basic neuropathology*. 2ª edición, W. B. Saunders Company, 119-20, 1978.
- FERMAGLICH, J.; HARDMAN, J.; EARLE, K.: Spontaneous progressive multifocal leucoencephalopathy. *Neurology (Minneapolis)* 20:479, 1970.
- MILLER, J., y col.: Progressive multifocal leucoencephalopathy in a male homosexual with T cell immune deficiency. *New Engl. J. Med.*, 307:1436, 1982.
- MORRIS, J.; SCHOENE, W.: *Robbins-Cotran-Kumar pathologic basis of disease*. W. B. Saunders Company, 1386, 1984.
- PADGETT, B. L.; WALKER, D. L.; ZURHEIN, G., y col.: Cultivation of Papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet*, 1:1257, 1971.
- PADGETT, B. L.; WALKER, D. L.: Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, and isolate from a case of progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Infect. Dis.*, 127:467, 1973.
- STRANO, A.: Pathology of tropical and extraordinary diseases, *AFIP*, 1:55-57, 1976.
- TARATUTO, A.; DOMINGUEZ, R.: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida y leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Actas Congreso Argentino de Patología*, Rosario Res. 63, 1985.
- THEAUX, R.; ARMANDO, R.; GÓMEZ, S.; SAMBUELLI, R.; JURÉ, C.; GIOBELLINA, R.: Leucoencefalopatía multifocal progresiva, presentación de un caso. *Actas Congreso Argentino de Patología*, Rosario, Res. 58, 1985.
- WALKER, D. L.: Progressive multifocal leucoencephalopathy and opportunistic viral infection of the CNS. En Vinken, P.; Bruyn, G. (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 34, Infection of the Nervous System, part II. North Holland Publishing Co., 307-329, Amsterdam, 1978.
- WOLSTENHOLME, G.; O'CONNOR, C. (edit.): *Ciba Foundation Symposium on Congenital Malformations*. Little, Brown & Co., Boston, 1960.