

# Leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con esclerosis múltiple a tratamiento con Natalizumab. Hallazgos en RM.

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** Alejandro Cernuda García, Lucía Terán Alvarez, Ana Isabel Barrio Alonso, Juan Sanz Diaz, Elena Santamarta Liebana, Antonio Saiz Ayala

## Objetivos Docentes

1. Actualizar el manejo actual de los pacientes de EMRR con riesgo de desarrollar LMP secundaria al tratamiento con Natalizumab. Para ello hemos revisado las recomendaciones y guías más actuales (AEMPS, ECTRIMS).
2. Describir los hallazgos precoces y tardíos en RM de la LMP en estos pacientes. Para ello, presentamos los hallazgos en imagen de tres casos de EMRR de nuestro centro diagnosticados de LMP tras el tratamiento con NTZ y posteriormente confirmados mediante serología.

## Revisión del tema

### 1. Introducción

El Natalizumab es un fármaco efectivo en el tratamiento de la EMRR y su uso se asocia muy infrecuentemente al desarrollo de LMP (Incidencia global de 3.78 casos /1000). Hasta Diciembre de 2014, han sido descritos 514 casos de LMP asociada a NTZ. La duración media actual del tratamiento es de 43 meses antes de desarrollar una LMP con una mortalidad asociada del 23%.

La LMP es una enfermedad desmielinizante producida por un ADN poliomavirus llamado virus John Cunningham (VJC). Es una enfermedad rápidamente progresiva y potencialmente fatal. Genera una reacción lítica no inflamatoria que da lugar a la desmielinización, necrosis y muerte celular por afectación de los oligodendrocitos.

Su aparición se ve favorecida en pacientes con alteraciones en la inmunidad celular:

- Enfermedades hematológicas (linfoma, leucemia...). Se estima su prevalencia en este grupo de

pacientes en un 0.07%.

- VIH. (1.3/100 casos).
- Quimioterapia, Radioterapia y fármacos inmunosupresores.
- Uso de Anticuerpos Monoclonales (Natalizumab, entre otros).

La LMP puede ser vista en tres contextos clínicos:

1. LMP asociada a un estado de inmunosupresión.
2. LMP e IRIS simultáneos debido a la reconstitución inmune.
3. LMP e IRIS diferido en una reconstitución inmune que empeora la LMP preexistente.

El NATALIZUMAB, es un Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante, anti- $\alpha$ 4-integrina (esta integrina se encuentra en la superficie de todos los leucocitos excepto en los neutrófilos)

- Indicaciones del NTZ en la EM: Se emplea como tratamiento eficaz en pacientes con Esclerosis Múltiple remitente y recurrente que presentan fallo a la terapia inmunomoduladora de 1ª línea ó si padecen una enfermedad de evolución agresiva desde el inicio.
- Mecanismo de acción:

1. impide la migración de los leucocitos mononucleares a través del endotelio a los tejidos inflamados.
2. inhibe la migración de los leucocitos al SNC, lo que llevaría a una reducción de la inflamación y de la desmielinización.

## **2. Clínica de la LMP.**

- Casos subclínicos, en los estadios iniciales pueden ser asintomáticos, siendo en estos casos de gran importancia el diagnóstico precoz y su seguimiento por medio de RM.
- Deterioro neurológico focal: parestesias en las extremidades (clínica más frecuente), alteraciones cognitivas (memoria, lenguaje...), alteraciones visuales y/o sensitivas, crisis epilépticas entre otras.

Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fases asintomáticas. Dado que su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.

## **3. Pacientes con EM de alto riesgo de desarrollar LMP.**

Se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP secundaria al tratamiento con Natalizumab:

- Aquellos que tienen anticuerpos anti virus JC +, que llevan en tratamiento más de dos años y hayan recibido previamente medicación inmunosupresora.
- Aquellos que tienen un índice de Ac anti VJC superior a 1.5, que llevan en tratamiento más de dos años y no tienen antecedentes de tratamiento inmunosupresor.
- Se considera que el riesgo es bajo cuando el índice de Ac anti VJC es menor o igual a 0.9.

## **4. Seguimiento de los pacientes a tratamiento con NTZ:**

Las últimas guías (AEMPS, ECTRIMS) recomiendan: un seguimiento clínico exhaustivo, la determinación seriada de títulos de AC anti VJC así como la realización de:

- RM al inicio del tratamiento con Natalizumab,
- y RM de control anual o cada 3 meses en pacientes de riesgo, con protocolos “abreviados” de RM con FLAIR, DWI y T1 axiales. Siempre comparando con RM previas.

## 5. Diagnóstico de LMP:

En los casos de alta sospecha el estudio del LCR con PCR + y la Biopsia cerebral (estudio AP y demostración del VJC) confirmarían el diagnóstico.

Hoy en día, la RM y la PCR + para el VJC es diagnóstico sin necesidad de la biopsia cerebral.

## 6. Hallazgos radiológicos.

### TC:

La TC tiene una baja sensibilidad. Se pueden identificar imágenes hipodensas de sustancia blanca difusas y asimétricas que no ejercen efecto masa ni captan contraste.

### RM:

Es la prueba de imagen de elección.

Las lesiones por LMP presentan las siguientes características:

- Lesiones unilobares, multilobares o difusas.
- Asimétricas.
- Corticales y yuxta-subcorticales.
- Bordes bien definidos hacia la sustancia gris.
- Bordes mal definidos hacia la sustancia blanca.
- No ejercen efecto masa significativo, salvo en casos avanzados.
- Localización: Frontal (48%) > Occipital (20%) > Parietal (12%) > Temporal y cerebelo (<10%).
- Afectación talámica o de la sustancia gris en estadios avanzados.

### Secuencias de RM

- T2 y FLAIR: Lesiones hiperintensas puntiformes en cluster o en anillo.

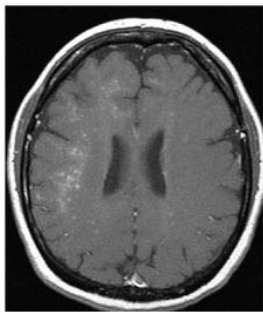


IMAGEN 1. LMP-IRIS. Patrón puntiforme tipo cluster\*

- T1: Lesiones hipointensas.
- T1 Gd: Habitualmente estas lesiones no realzan (menos de 50% al inicio) y cuando lo hacen se asocia a una menor supervivencia. La presencia de realce se asocia a LMP-IRIS y suele ser de forma puntiforme.
- Difusión / DWI: Muy sensible. Lesiones hiperintensas. Restringen periféricamente en las zonas con desmielinización activa.

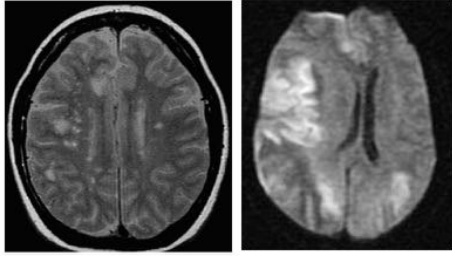


Imagen 2. Lesiones hipertensas en T2 y Difusión

- Espectroscopia RM: Se identifica un descenso del N-acetil-aspartato y aumento de la Colina y de los Lípidos.

## 7. NUESTRA CAUSÍSTICA:

Todos los pacientes eran mujeres con EM RR a tratamiento con Natalizumab por mala evolución con los tratamiento de primera línea. Se confirmó la LMP con PCR + para el VJC

### **CASO 1:**

Es una mujer de 39 años con EM RR. Inicia tratamiento con NTZ en Julio de 2008 tras 4 años con Interferón  $\beta$  y Metrotexate.

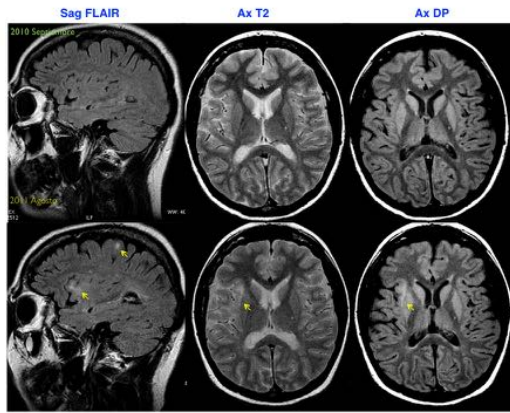
En Noviembre de 2011 ingresa por disminución de la fuerza del MID e hipersomnias: se sospecha de LMP

- RM urgente: signos compatibles con LMP.
- Se confirma mediante la PCR + para VJC.

Se suspende el tratamiento con Natalizumab y se inicia plasmaféresis y tratamiento esteroideo.

Desarrolla LMP + IRIS\*, superando el cuadro. En 2013, fallece súbitamente por otra causa.

\* El IRIS, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, es un conjunto de síntomas causados por una respuesta inflamatoria exagerada a una infección preexistente que se presenta de forma aguda, y que se relaciona, temporalmente, con el inicio de la terapia antiretroviral, apareciendo semanas o meses después del inicio de la misma. La incidencia de este síndrome, la presentación clínica, la severidad y la necesidad de un tratamiento específico varían no solo de acuerdo con el hospedero, sino con el tipo de infección, en este caso por el VJC.



### **CASO 2:**

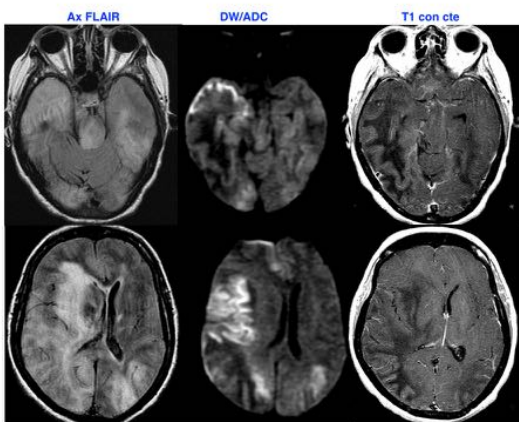
Es una mujer de 46 años con Esclerosis múltiple que inicia tratamiento con NTZ en 2009.

En enero de 2012:

- ingresa por déficit visual.
- Se sospecha LMP y se inicia plasmaféresis y se suspende el tratamiento con Natalizumab.

En abril de 2012:

- ingresa de nuevo con estupor, desorientación y tendencia a la versión cefálica.
- RM urgente: compatible con LMP.
- Se confirma LMP mediante PCR + para VJC.
- Fallece días después.



### **CASO 3:**

Es una mujer de 53 años con EM que inicia tratamiento con Natalizumab en diciembre de 2012.

En mayo de 2015:

- presenta status epiléptico
- RM compatible con LMP.
- Se confirma mediante PCR + para VJC.

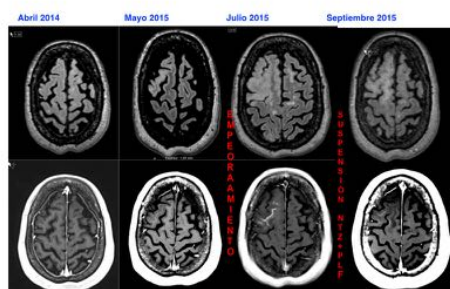
- Se inicia tratamiento con plasmaféresis, corticoides e inmediata suspensión del tratamiento con Natalizumab.

En julio de 2015:

- Ingresa en UVI por nuevo episodio de crisis epiléptica.
- Se realiza RM urgente. (LMP vs status epiléptico).

En septiembre de 2015:

- Se realiza RM de control, evidenciando una mejoría radiológica.
- En controles actualmente.



**IMAGEN 6.** Secuencias axiales en FLAIR T2 y en T1 con contraste.

**1/Abril/2014:** lesiones hiperintensas en la sustancia blanca en relación con enfermedad desmielinizante tipo EM. Tras la administración de contraste no se identifican realces.

**18/Mayo/2015:** aparición de focos hiperintensos cortico-subcorticales de predominio en hemisferio derecho que sugieren LMP. Sin focos claros de realce tras la administración de contraste.

**29/Julio/2015:** empeoramiento radiológico con áreas hiperintensas cortico-subcorticales y áreas de captación de contraste periférico y algunas griformes. Hallazgos radiológicos junto con la clínica, compatibles con status epiléptico coexistiendo con un empeoramiento de la LMP.

**30/Septiembre/2015:** mejoría radiológica tras retirada de Natalizumab y Plasmaféresis. Disminución de las lesiones cortico-subcorticales y reducción del realce cortico-subcortical. Indicativo con evolución favorable.

**Imágenes en esta sección:**

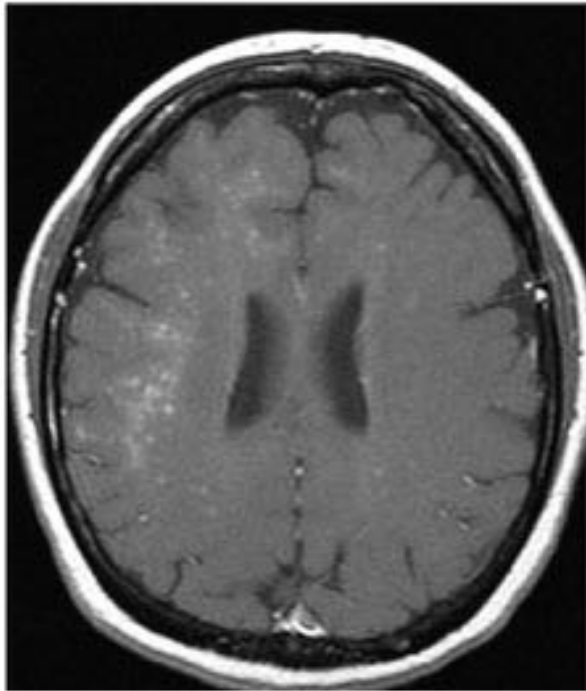
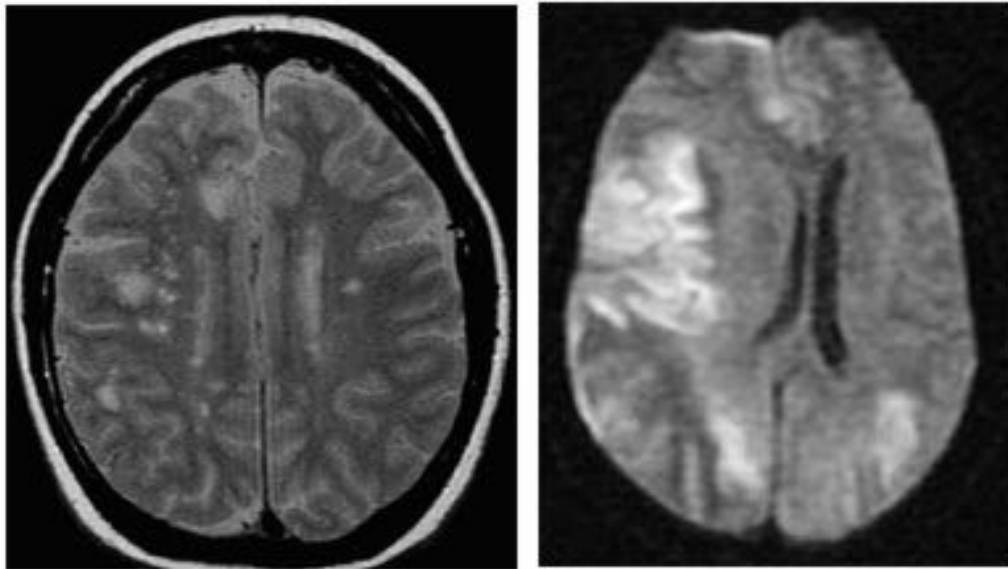


IMAGEN 1. LMP-IRIS. Patrón puntiforme tipo cluster”

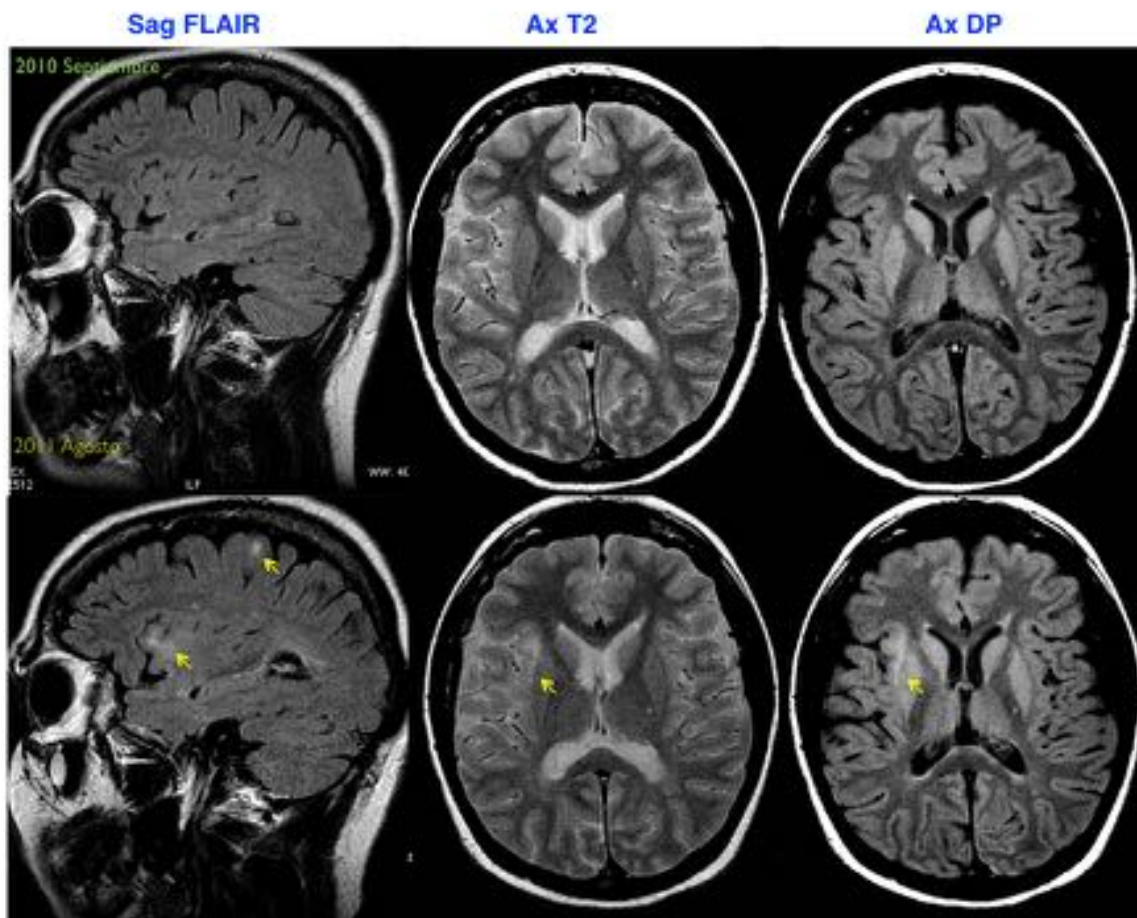
**Fig. 1:** IMAGEN 1. LMP-IRIS. Patrón puntiforme tipo cluster”



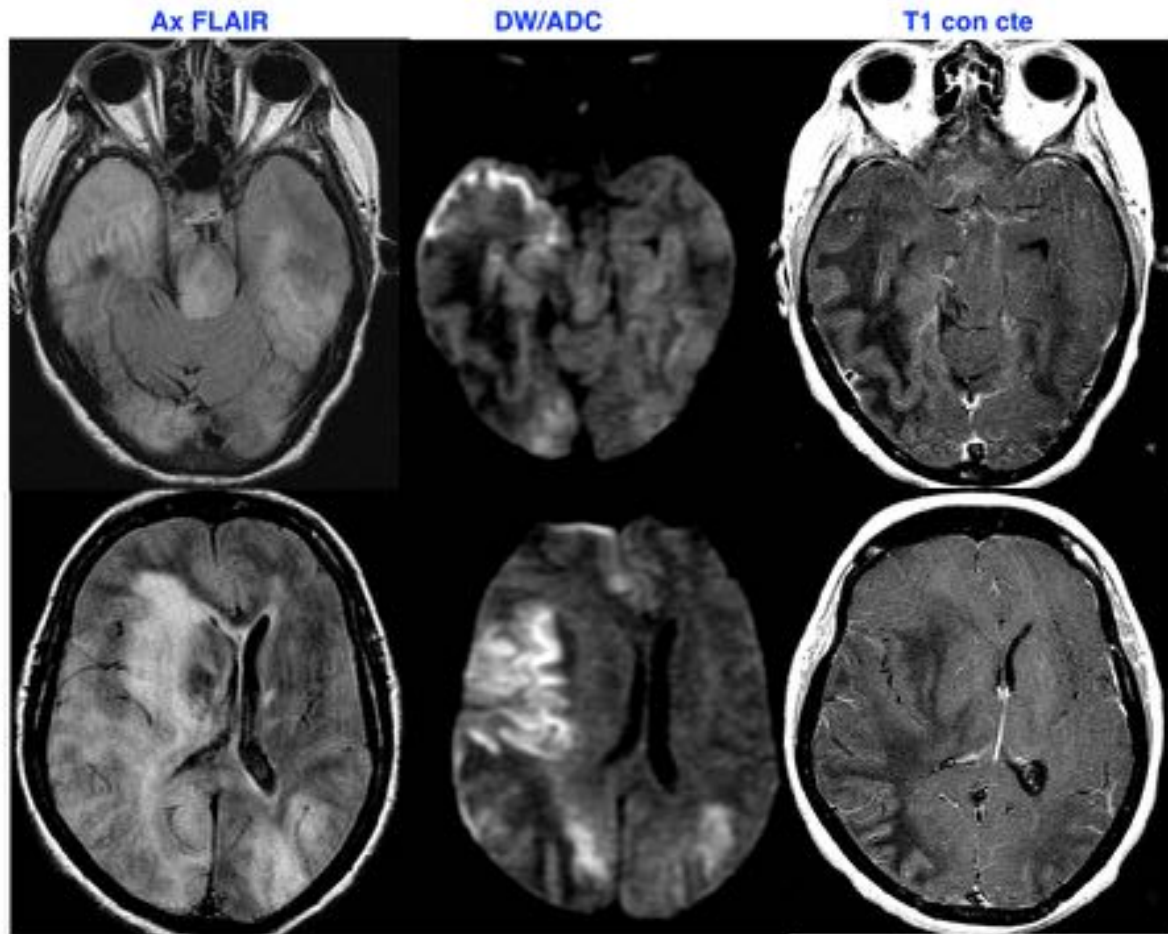
**Imagen 2.** Lesiones hipertensas en T2 y Difusión

**Fig. 2:** IMAGEN 2. Secuencias de RM T2 y difusión.

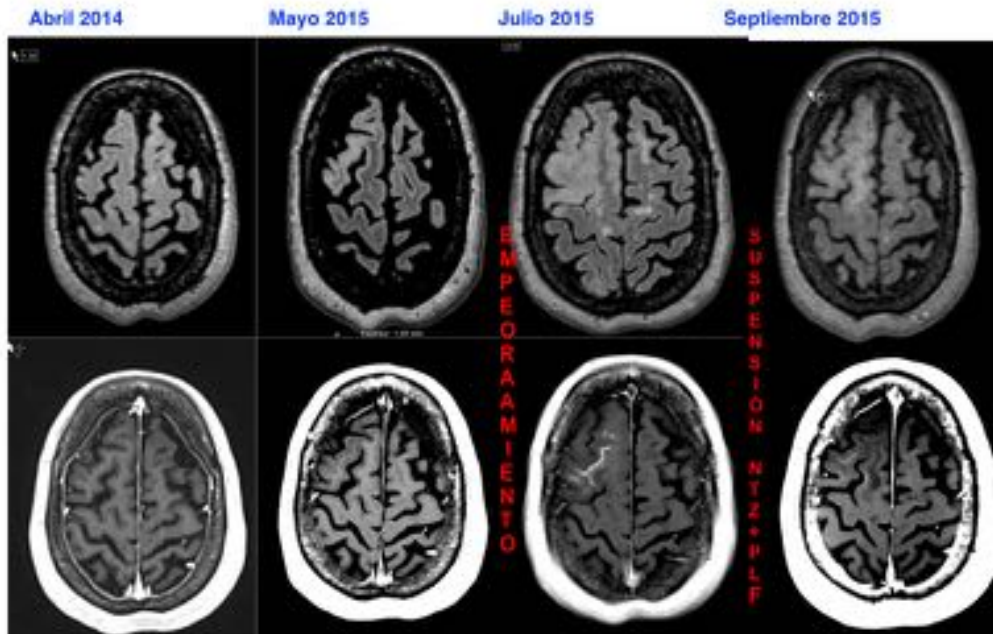




**Fig. 3:** IMAGEN 3. Se aprecia un empeoramiento radiológico de las lesiones hiperintensas potenciadas en FLAIR, en regiones subcorticales, insulares derechas y frontales derechas. Tras la administración de contraste se identifica un aumento del realce perivascular en la sustancia blanca subcortical frontal derecha principalmente. Este aumento de realce y de hiperintensidad de señal en la secuencia FLAIR están en relación con progresión de la LMP y aparición de IRIS\*.



**Fig. 4:** IMAGEN 4. Imágenes axiales en FLAIR T2, en difusión y T1 con cte: Extensa alteración de la señal en SB bilateral, asimétrica, que afecta al hemisferio cerebral derecho, región temporo-parietal izquierda, protuberancia y tálamo derecho. Presenta importante efecto de masa y afectación de fosa posterior. El aumento de señal marginal que restringe la difusión y mínimo realce indica la desmielinización activa progresiva.



**IMAGEN 5.** Secuencias axiales en FLAIR T2 y en T1 con contraste.

**1/abril/2014:** lesiones hiperintensas en la sustancia blanca en relación con enfermedad desmielinizante tipo EM. Tras la administración de contraste no se identifican realces.

**18/Mayo/2015:** aparición de focos hiperintensos córtico- subcorticales de predominio en hemisferio derecho que sugieren LMP. Sin focos claros de realce tras la administración de contraste.

**29/Julio/2015:** empeoramiento radiológico con áreas hiperintensas córtico-subcorticales y áreas de captación de contraste periférico y algunas giriformes. Hallazgos radiológicos junto con la clínica, compatibles con status epiléptico coexistiendo con un empeoramiento de la LMP.

**30/Septiembre/2015:** mejoría radiológica tras retirada de Natalizumab y Plasmaféresis. Disminución de las lesiones córtico-subcorticales y reducción del realce córtico-subcortical. Indicativo con evolución favorable.

**Fig. 5:** Imagen 5.

## Conclusiones

1. La RM es el método de elección para el despistaje precoz y el seguimiento de LMP en pacientes con EM tratados con Natalizumab.
2. La generalización de protocolos “abreviados” de RM para el seguimiento de pacientes de riesgo a tratamiento con NTZ ha mejorado significativamente el pronóstico de estos pacientes.
3. La aparición de lesiones corticales y yuxta-subcorticales, hiperintensas en T2/FLAIR, con restricción a la difusión y con realce puntiforme deben hacernos sospechar la presencia de LMP.

## Bibliografía / Referencias

- Glòria Martí, Jordi Río, Àlex Rovira et al. Leucoencefalopatia multifocal progresiva associada al Natalizumab. *Rev Neurol* 2015; 60 (4): 164-168
- Alex Rovira. *Estudios de RM. Unidad de Neurorradiología Vall d'Hebron.*? 2015.
- Chataway J., Miller D. H. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2013;10(1):19–28. doi: 10.1007/s13311-012-0171-4
- AEMPS . *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Actualizaciones hasta marzo 2016.*
- ECTRIMS. *European Committee for treatment and research in multiple sclerosis. Últimas actualizaciones en 2015.*
- *Cleveland Clinic Journal of Medicine VOL 78 . Supplement 2 NOV 2011*
- Clifford,D.B. *Neurology* 77 septiembre 13, 2011 . 77: 1061-1067
- Richert ND , *PML-MRI IN MS PATIENS TREATED WITH NATALIAZUMB, ASNR 50 Th Annual Meeting 2012?*