

Espectro LMP y LMP-IRIS: descripción de hallazgos clásicos e inflamatorios asociados en los distintos contextos clínicos

Èric Castañé Isern ¹, Ana Ramos González ¹,
Amaya Hilario Barrio ¹, Elena Salvador Álvarez ¹,
Zhao Hui Chen Zhou ¹, Agustín Cárdenas del
Carre ¹, Juan Romero Coronado ¹

¹ Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

OBJETIVO DOCENTE

- Describir las características típicas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) tanto como entidad independiente en diferentes contextos clínicos así como en su asociación con el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria (IRIS).
- Describir los patrones radiológicos de los fenotipos epidemiológicos de la LMP (infección VIH, neoplasias hematológicas, uso de anticuerpos monoclonales, etc) a partir de casos registrados en nuestro centro y contrastarlo con las series y revisiones publicadas.

REVISIÓN

1. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA ^[1]

La **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)** es una encefalitis subaguda desmielinizante causada por una infección activa de los **oligodendrocitos** y, en menor medida, de cuerpos neuronales y astrocitos, producida por el **virus de John Cunningham (VJC)**.

El VJC se estima que ha producido una **infección asintomática en un 60-80%** de la población general a los 70 años de edad.

En situaciones de **inmunosupresión** el VJC puede sufrir recombinaciones genéticas de regiones reguladoras, las cuales le añaden neurotropismo y capacidad patogénica para las células gliales. No obstante, la afectación en individuos inmunodeprimidos es heterogénea y coexisten factores genéticos tanto del VJC como del huésped.

Los cambios citopatológicos clásicos descritos incluyen:

- Focos de desmielinización multifocal.
- Oligodendrocitos: núcleo hiper cromático con disminución del ratio núcleo/citoplasma en la periferia de las lesiones y a nivel perilesional.
- Astrocitos: citoplasma agrandado con núcleo lobulado e hiper cromático. Afectados en lesiones grandes.

Aún denominándose leucoencefalopatía, en publicaciones sucesivas se ha descrito hasta un 50% de afectación de los somas neuronales corticales. ^[2]

REVISIÓN

1. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

DIAGNÓSTICO [3] [4]

CLÍNICA

Varía en función de la localización de las lesiones.
Alteraciones cognitivas y del comportamiento.
Síntomas corticales (motora, sensitiva, disfasia, convulsiones en el curso).
Alteraciones visuales por alteración de radiaciones ópticas.

NEUROIMAGEN

Primera prueba complementaria tras la valoración clínica

LABORATORIO

- **PCR (VJC) en LCR:** sensibilidad >95%.

FALSOS POSITIVOS	FALSOS NEGATIVOS
<p>Iacobaeus <i>et al.</i> (2009) detectaron un bajo número de copias en individuos sanos (2/515).</p> <p>Contaminación sanguínea de la muestra.</p>	<p>Sensibilidad varía según número de copias en LCR y el umbral de detección del laboratorio comercial (200 copias/mL la mayoría).</p> <p>Grados de inmunosupresión menores pueden asociarse a un menor número de copias.</p>

- **Índice de anticuerpos LCR/suero mayor a 1,5:** más inmunoglobulina G en LCR que en suero (anticuerpos sintetizados intratecalmente).

HISTOPATOLOGÍA

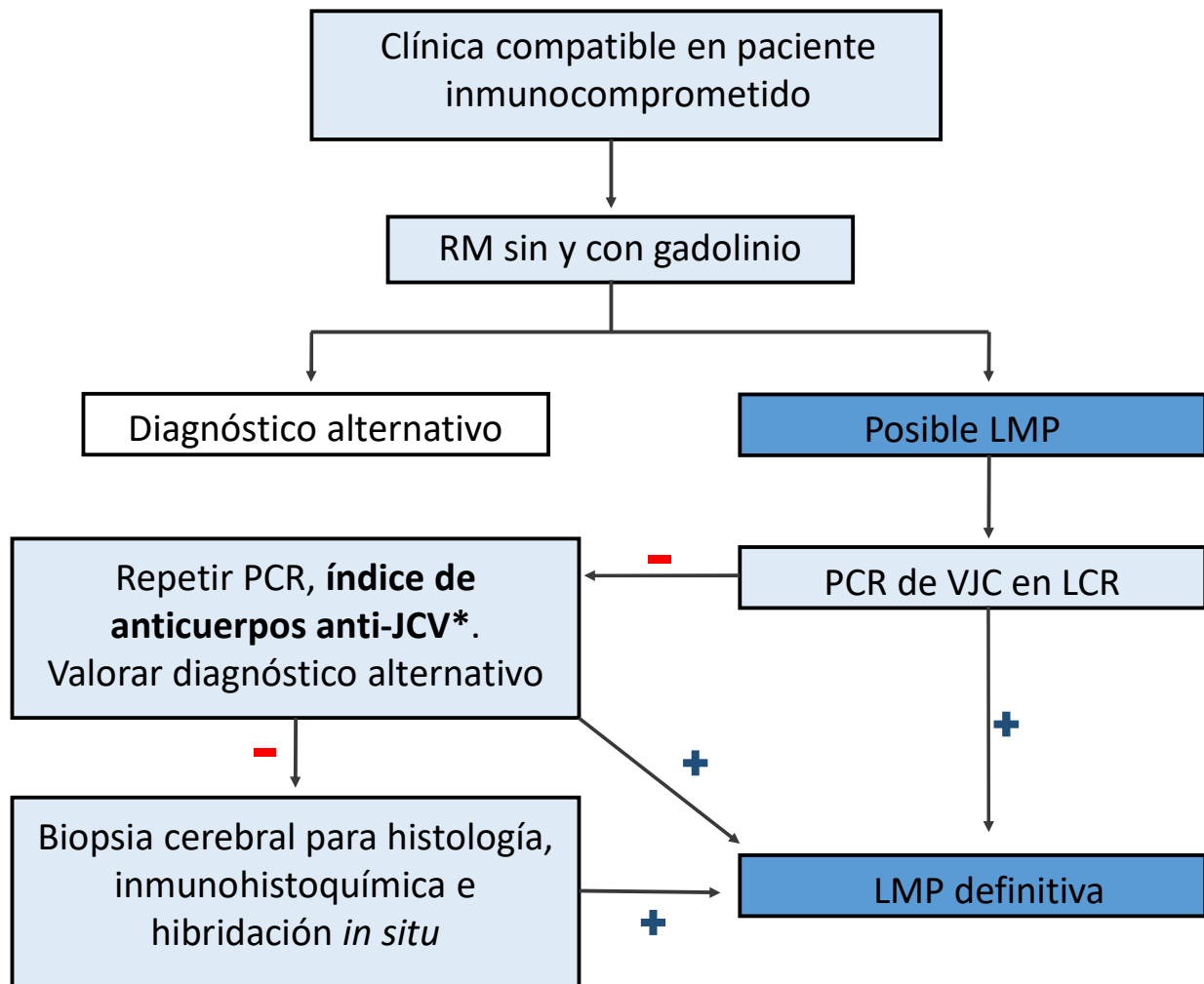
Considerar la biopsia cerebral en casos de sospecha de LMP y laboratorio o neuroimagen no concluyentes.

REVISIÓN

1. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

DIAGNÓSTICO [3] [4]

Berger *et al.* (American Academy of Neurology –AAN-, 2013) y Bartsch *et al.* (European Journal of Neurology, 2019) proponen algoritmos diagnósticos que permiten el diagnóstico de la LMP en dos fases (neuroimagen y laboratorio), sin necesidad de biopsia cerebral.



Esquema 1. Algoritmo diagnóstico adaptado de Berger *et al.* (2013) y Bartsch *et al.* (2019).

* No lo incluye el algoritmo de la AAN.

REVISIÓN

1. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

NEUROIMAGEN [5] [6]

DISTRIBUCIÓN	Asimétrica (inicial). Fibras en U yuxtacorticales. No se afecta el nervio óptico ni la médula espinal.
MORFOLOGÍA	Lesiones mal definidas hacia sustancia blanca y con márgenes mal definidas hacia sustancia gris.
SECUENCIAS T1 Sin contraste	Lesiones típicamente hipointensas Mayor caída de señal con mayores grados de desmielinización.
Post contraste	Ausencia de realce. Raramente: realce discreto. Realce en anillo en un 9% de casos en HIV durante la era pre-TARGA.
SECUENCIAS T2/FLAIR	Hiperintensidad de señal uni-/multifocales
DWI/ADC	Hiperintensidad en la periferia de la lesión (<i>frente de desmielinización</i>).
RM Espectroscopia	<p>↓ N-acetilaspártato: pérdida neuronal.</p> <p>↑ Colina: rotura de membranas de mielina; mayor en lesiones activas.</p> <p>↑ Lactato.</p> <p>Mioinositol: temporalmente ↑ en fase activa</p>

Tabla 1. Características en resonancia magnética en la LMP

REVISIÓN

1. LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

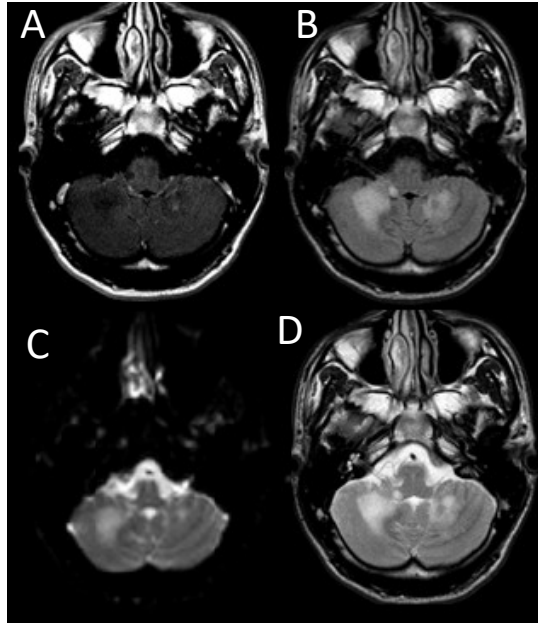


Figura 1. MR sin y tras la administración de Gd. Secuencias potenciadas en T1 post contraste (A), FLAIR (B), mapa ADC (C) y potenciadas en T2 (D).

Caso de un varón con clínica de temblor en extremidades derechas e inestabilidad de la marcha. La MR muestra lesiones en ambos pedúnculos cerebelosos con extensión a sustancia blanca de ambos hemisferios. Las lesiones son **hiperintensas en secuencias ponderadas en T2, hipointensas en T1 y sin captación de contraste**. El paciente resultó ser VIH positivo no conocido y la PCR en LCR para VJC también fue positiva.

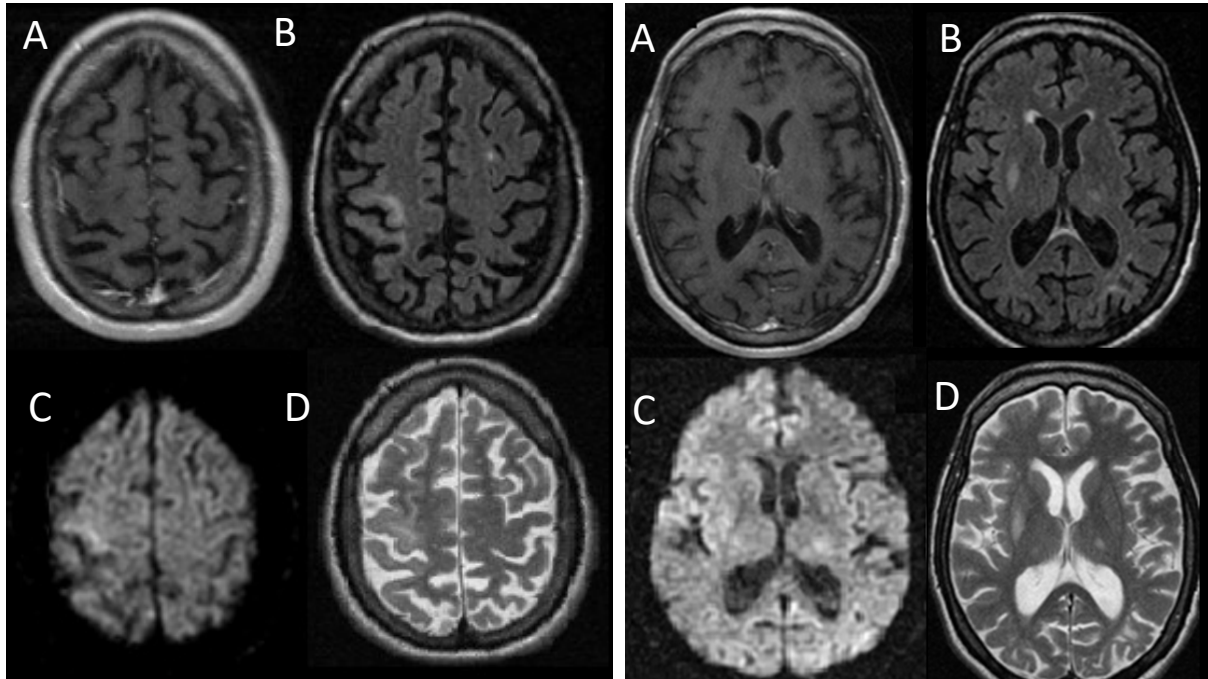


Figura 2. MR sin y tras la administración de Gd. Secuencias T1 post contraste (A), FLAIR (B), DWI (C) y T2 (D).

Caso de un paciente VIH en estadio C3. Abandono de TARGA 4 años antes del cuadro neurológico. Presentaba una lesión típica de LMP en giros pre y postcentral derechos y afectación del núcleo lenticular derecho y del brazo posterior de cápsula interna izquierda. PCR en LCR para VJC resultó positiva.

REVISIÓN

2. SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

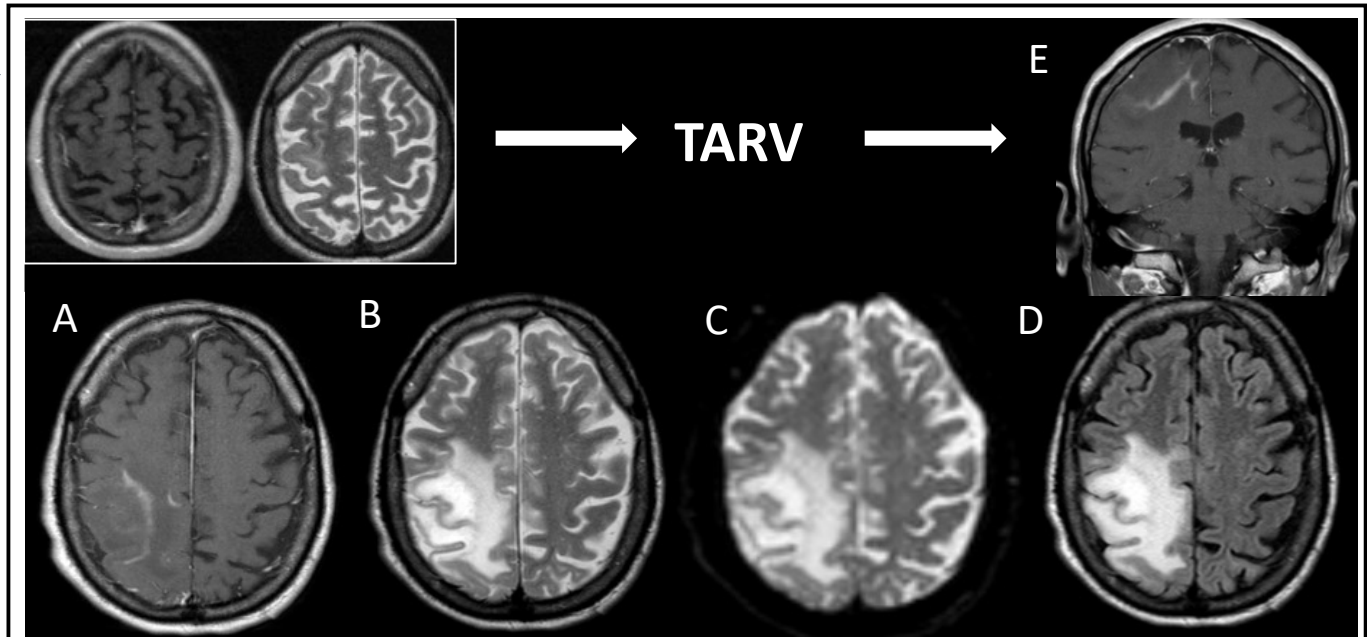


Figura 3. MR sin y tras la administración de Gd. Secuencias T1 postcontraste (A), T2 (B), mapa ADC (C), FLAIR (D) y T1 post-Gd coronal (E).

Mismo caso que el de la **figura 2** +93 días del inicio del cuadro y tras inicio de TARGA. La RM muestra empeoramiento de las lesiones en giros pre y post-central derechos. Muestran el mismo comportamiento en secuencias T2, FLAIR y en difusión pero se añade **realce periférico de la lesión tras la administración de GD** así como **efecto de masa y edema perilesional**.

DEFINICIÓN DE CASO

“Recuperación parcial o total del sistema inmunológico en pacientes previamente inmunocomprometidos que puede conducir una respuesta inflamatoria a patógenos infecciosos; caracterizada por un empeoramiento de la clínica preexistente o por la aparición de nueva sintomatología.”

Bartsch T. Eur J Neurol. 2019

French *et al.* (2004) y Robertson *et al.* (2006) definen criterios para definir un caso en pacientes VIH. Entre ellos se requiere **relación temporal entre el inicio de la TARGA y el empeoramiento o aparición de síntomas asociados a infecciones oportunistas.**

REVISIÓN

2. SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

LMP clásica - IRIS

Entre la bibliografía se describen dos situaciones en las que puede suceder un IRIS sobre una LMP: [7]

- **IRIS simultánea:** debut clínico de la LMP.
- **IRIS paradójica:** empeoramiento paradójico de una LMP preexistente

Estas situaciones clínicas se asocian a diferentes tipos de **hallazgos inflamatorios en RM además de un empeoramiento o aparición de nuevas lesiones.**

En su conjunto, estos hallazgos inflamatorios son raros en la LMP clásica (asociada a inmunosupresión) (<3%).

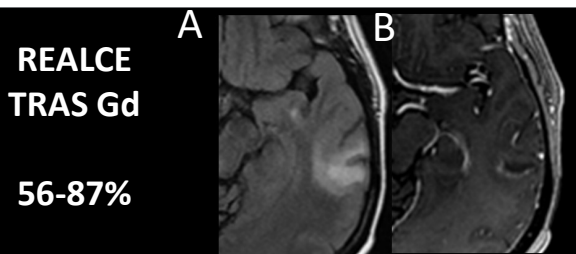


Figura 4. Hospital 12 de Octubre.

Secuencias FLAIR (a) y T1 post-Gd (b) que muestran realce en anillo incompleto de una lesión temporal izquierda. Caso de LMP-IRIS en paciente con infección VIH que sufrió empeoramiento clínico tras 1 mes de TARV.

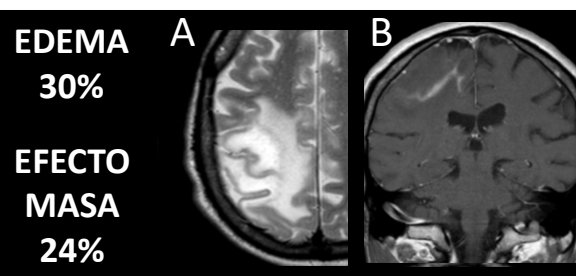


Figura 5. Hospital 12 de Octubre. Mismo caso que el mostrado en la figura 3. Secuencia T1 post-Gd plano coronal. Colapso parcial del cuerpo del ventrículo lateral derecho por efecto de masa de la lesión frontal ipsilateral.



Figura 6. Hospital 12 de Octubre.

Secuencia T2 de un paciente VIH que debuta clínicamente con LMP. Tras 6 semanas de TARV empeora clínica y radiológicamente. Entre los nuevos hallazgos hay lesiones punteadas perilesionales (y perivasculares). La bibliografía no es del todo concordante con los criterios, pero en general se conoce como **patrón en cielo estrellado**.

REVISIÓN

2. SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

LMP clásica - IRIS

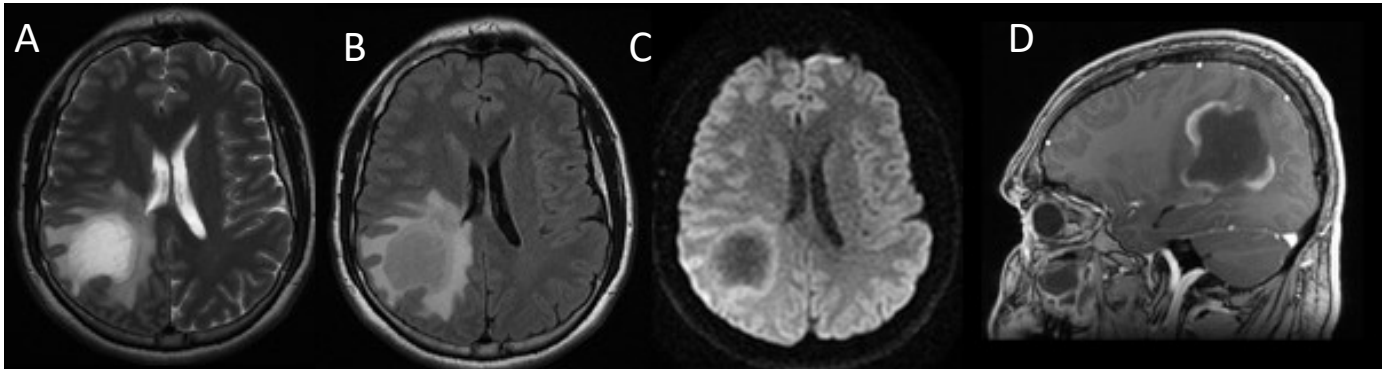


Figura 7. MR sin y tras la administración de Gd. Secuencias T2 (A), FLAIR (B), DWI (C) y T1 post-contraste plano sagital (D). Se observa una lesión parietal derecha que en secuencias T2 es muy hiperintensa y está atravesada por áreas lineales hipointensas. En DWI presenta una restricción periférica. Con contraste existen áreas semicirculares de captación periférica formando anillos incompletos. Se acompaña de marcado edema vasogénico. La PCR en LCR para VJC resultó negativa y se recurrió a la biopsia cerebral, mostrando lesiones típicas de LMP con infiltrado perivascular linfocitario. Hospital Universitario 12 de Octubre.

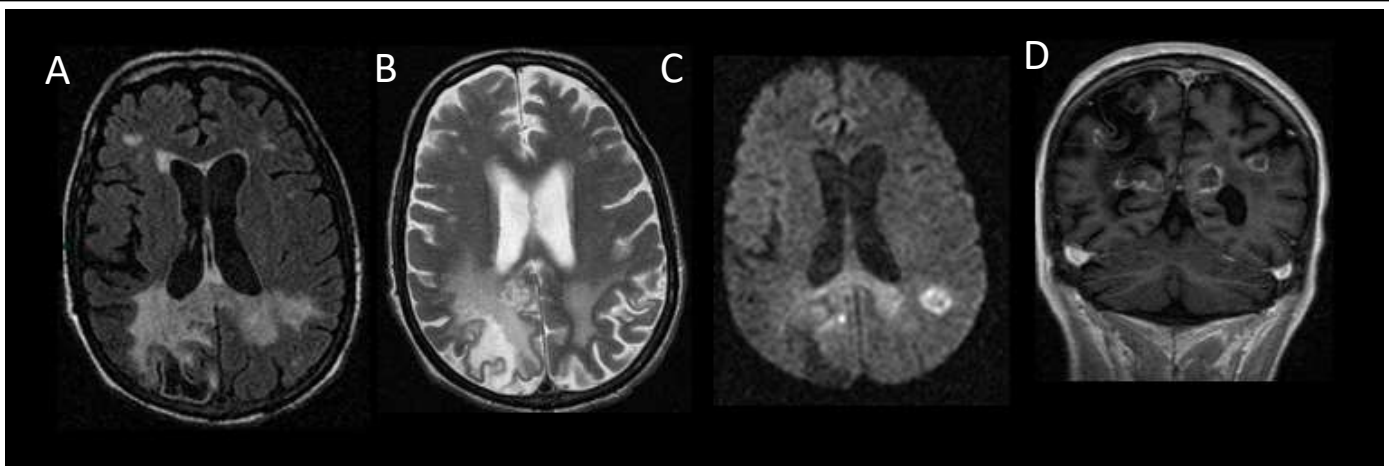


Figura 8. MR sin y tras la administración de Gd. Secuencias FLAIR (A), T2 (B), DWI (C) y T1 contraste plano coronal (D). Caso de un paciente con infección VIH que se trató con TARV durante tres años hasta que hubo incumplimiento terapéutico. Dos meses después de reintroducir la TARV el paciente debutó con clínica neurológica. La RM en ese momento muestra una extensa afectación parenquimatosa cerebral localizada en los ganglios de la base (*no mostrada*), cuerpo calloso y ambos hemisferios cerebrales. Se trata de lesiones con captación periférica de contraste y centro hipocaptante. Se acompañan de importante edema vasogénico y producen efecto de masa con colapso parcial del ventrículo lateral derecho. Las lesiones del cuerpo calloso y región fronto-parietal bilateral restringen en difusión. La biopsia cerebral dio diagnóstico de LMP. Hospital Universitario 12 de Octubre.

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP

LMP-IRIS

Se han publicado varios artículos describiendo la **anatomía patológica** de casos LMP-IRIS en pacientes VIH. Rushing *et al.* (Neuropathol Exp Neurol, 2008) aportan 6 casos con histopatología en los que se describen **infiltrados inflamatorios** con predominio de **linfocitos CD8+**. Se describen niveles variables de infiltrados de **células plasmáticas** y la detección de VJC en las muestras puede ser negativa por el control de la infección por el sistema inmune. [8]

Los **infiltrados inflamatorios** se distribuyen mayoritariamente a nivel **perivascular**, como las **hiperintensidades punteadas en T2/FLAIR** ejemplificadas en la **figura 6**.

LMP inflamatoria “clásica”

Hay casos de LMP en situaciones clínicas que no cumplen criterios para considerar un IRIS (p.ej. VIH sin TARV) que presentan **hallazgos inflamatorios anatomopatológicos y radiológicos**. Esta condición se ha descrito como una **forma inflamatoria de la LMP**.

El tratamiento de esta situación debe incluir tratamiento corticoideo. [7]

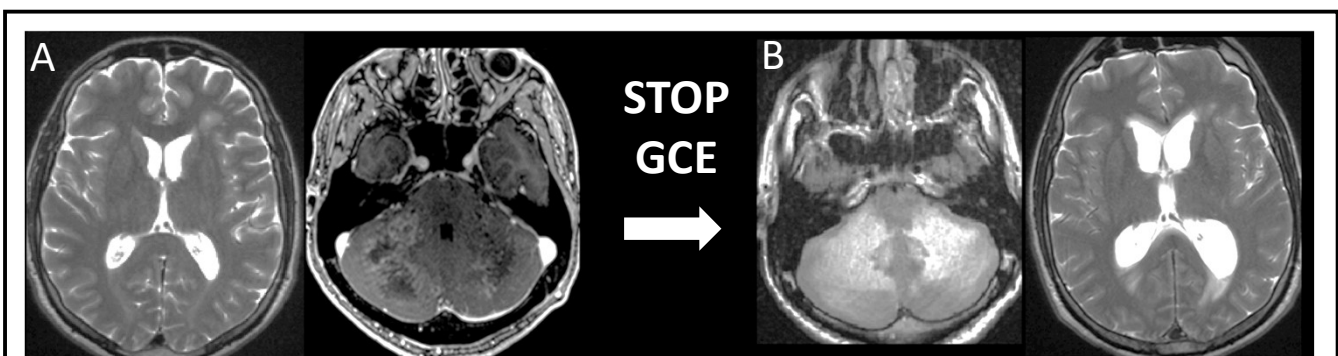


Figura 9. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Caso de un paciente con infección VIH que debuta clínicamente con una LMP. Nunca había recibido TARV. En la RM inicial (A y B) se observó una afectación infratentorial con **edema (no mostrado)** y **realce tras Gd lesional y leptomeníngeo** (secuencia T1 post-Gd, B). Se detuvo el tratamiento con corticoides por complicaciones respiratorias. La RM en ese momento (figuras C y D) muestra un empeoramiento de la lesión con mayor **edema** y **efecto de masa sobre acueducto de Silvio (C)**, condicionando una hidrocefalia supratentorial obstructiva (A y D).

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

LMP CLÁSICA / INFLAMATORIA

Los primeros casos descritos de LMP se dieron en pacientes con **neoplasia hematológicas** (1958). Hasta 1982 representaban el 60% de los casos (un 10% acumulado actualmente), fecha a partir de la cual incrementó el número de casos asociados a **VIH** (hasta un 80%).

En resonancia magnética muestran las características descritas en la **tabla 1** y ejemplificadas en las **figuras 1-2** y raramente presentan características inflamatorias, como las representadas con el caso de la **figura 9**.

INFLAMACIÓN EN LOS FENOTIPOS DE LMP [1]

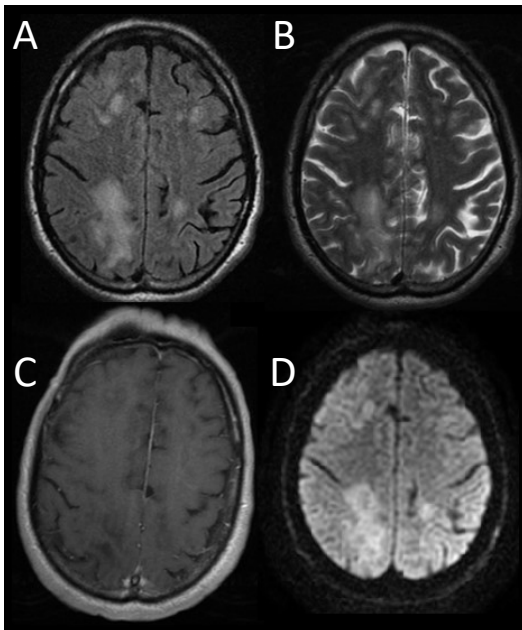


Figura 10. Hospital Universitario 12 de Octubre. Secuencias FLAIR (A), T2 (B), T1 post-contraste y DWI (D).

Caso de una paciente con diagnóstico de VIH y debut clínico de LMP. La resonancia al diagnóstico muestra lesiones bilaterales en sustancia blanca hiperintensas en secuencias TR largo. La difusión demuestra restricción en anillo de las lesiones de mayor tamaño, sin realce de contraste. No se aprecian signos inflamatorios.

LMP-IRIS EN VIH

LMP FARMACOLÓGICA

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

LMP CLÁSICA / INFLAMATORIA

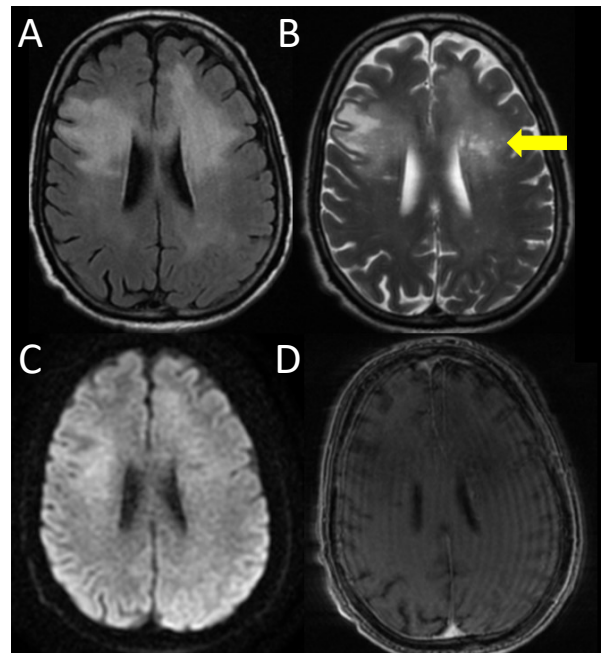
LMP-IRIS EN VIH

Con la introducción de la TARV en la década de 1990 se asociaron más **hallazgos inflamatorios patológicos y radiológicos (edema perilesional, efecto de masa, realce tras contraste)** en los casos de LMP (ejemplos de las *figuras 3-8*).

La sensibilidad de la RM convencional para detectar estos hallazgos inflamatorios se estima inferior a la de otras técnicas como la MR espectroscopia o el PET-FDG18.

Figura 11. Hospital Universitario 12 de Octubre. Secuencias FLAIR (A), T2 (B), DWI (C) y T1 postgadolinio (D).

Caso de un paciente con diagnóstico de VIH en estadio C3 tras debut de **LMP**. 6 semanas tras el inicio de la TARV presenta empeoramiento clínico por **IRIS**. En la imagen B se aprecian lesiones hiperintensas nodulares perivasculares (flecha). La secuencia postcontraste (D) no consigue demostrar captaciones, en parte debido por el artefacto de movimiento. Éste es uno de los motivos recogidos en la bibliografía para explicar la ausencia de hallazgos inflamatorios por RM en algunos casos de LMP-IRIS demostrada.



LMP FARMACOLÓGICA

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

LMP CLÁSICA / INFLAMATORIA

LMP-IRIS EN VIH

LMP FARMACOLÓGICA

INFLAMACIÓN EN LOS FENOTIPOS DE LMP [1]

Los primeros casos de LMP asociados a terapias inmunomoduladoras se describieron asociados al uso de **Rituximab**, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, en 2002.

Actualmente 18 fármacos aprobados por la FDA se asocian a un riesgo incrementado de LMP. El mayor riesgo se registró con el Efalizumab, un anticuerpo anti-CD11 para la esclerosis múltiple y actualmente retirado del mercado.

En 2005 se publicaron los primeros casos asociados al uso del **Natalizumab** (anti-integrina $\alpha 4$, tratamiento para la esclerosis múltiple) y se retiró brevemente del mercado. Se reintrodujo en el mercado en 2006 bajo programas de **farmacovigilancia**, implicando un aumento en la detección de casos en **pacientes asintomáticos**.

Los casos asociados al uso de **anticuerpos (AC) monoclonales** representa un nuevo paradigma tanto etiopatogénico como radiológico ya que presenta **hallazgos compartidos entre una LMP clásica y una inflamatoria**.

Algunos hallazgos que se describían clásicamente en casos asociados al IRIS, como el **realce con contraste** o las lesiones **punteadas microquísticas perilesionales / perivasculares**, se encuentran en estos casos por AC monoclonales en fases asintomáticas o iniciales. [9, 10]

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

LMP CLÁSICA / INFLAMATORIA

LMP-IRIS EN VIH

LMP FARMACOLÓGICA

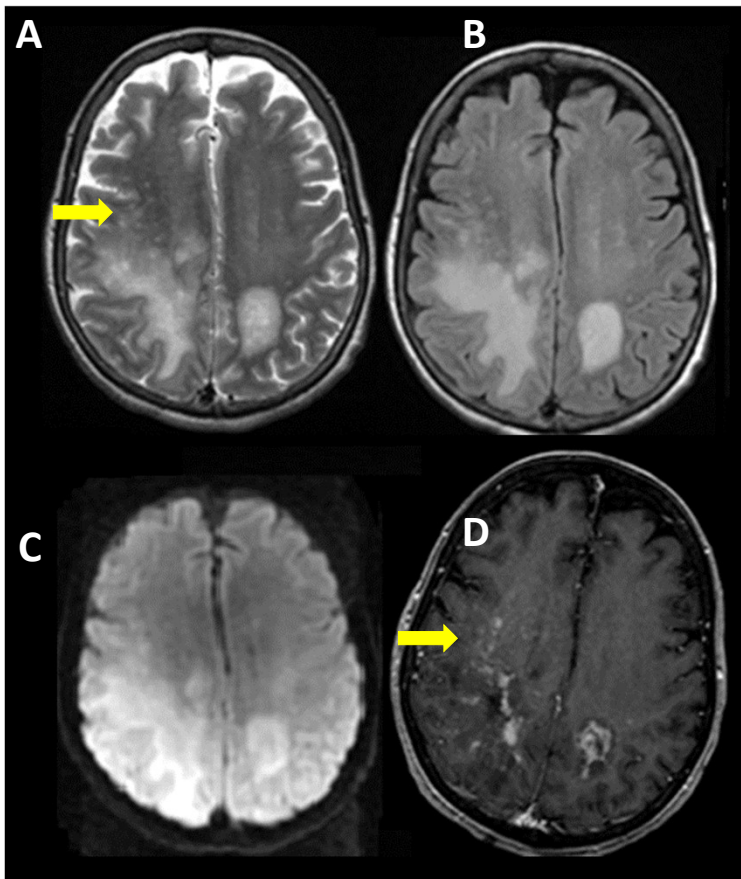


Figura 12. Resonancia Magnética de una mujer con linfoma de estirpe B en remisión tras tratamiento con régimen que incluía **Rituximab**. Lesiones multifocales hiperintensas en T2 (A) y FLAIR (B), con restricción en secuencia de difusión (sólo se muestra DWI, C); así como hiperintensidades punteadas de distribución perivascolar (flechas). Las lesiones de mayor tamaño asocian realce lineal de gadolinio, así como algunas de las lesiones perivasculares.

La PCR en LCR para VJC mostró replicación viral. **Hospital Universitario 12 de Octubre.**

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

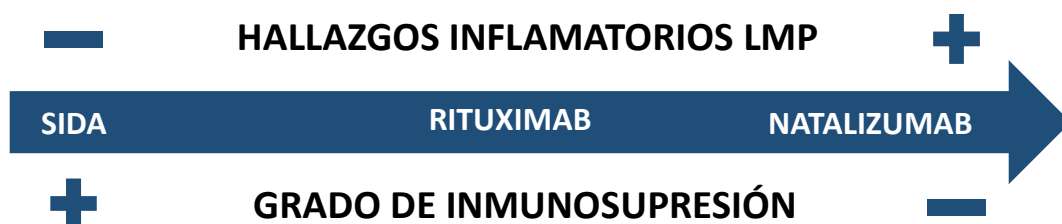
HALLAZGOS DIFERENCIALES: LMP-clásica VS LMP-farmacológica

El **Natalizumab** concentra la mayoría de casos publicados de LMP asociados al uso de anticuerpos monoclonales por el estrecho control por imagen de los programas de farmacovigilancia al que se somete.

Alleg *et al.* (European Radiology 2021) publican un estudio observacional retrospectivo multicéntrico con 72 pacientes en el que comparan los hallazgos en RM de LMP asociados a **VIH, Natalizumab y Rituximab**. Encontraron significación estadística entre los siguientes hallazgos comparativamente entre los grupos: ^[11]

- **Lesiones punteadas HI en secuencias T2/FLAIR** en Natalizumab (50%) respecto al Rituximab (5%). Pese a no ser significativo, en pacientes SIDA lo describen en un 30%.
- **Ausencia de realce tras contraste:** SIDA (80%) respecto a los grupos con Rituximab (55%) y Natalizumab (38%).
- **Frente demielinizante** (DWI y ADC): 85% en el grupo SIDA respecto al 63 % del Rituximab y al 22% en Natalizumab.
- **Ratio CD4/CD8 menor en el grupo SIDA que en el grupo Rituximab.** A su vez, el ratio era mayor en el grupo del Natalizumab.

Concluyen que los hallazgos en MR se correlaciona con el estado de inmunosupresión basal, siendo mayor en pacientes SIDA y con el uso de Rituximab (pacientes hematológicos) que con el Natalizumab,



Esquema 2. Representación de los hallazgos asociados a inflamación en publicaciones de casos de LMP a función del contexto epidemiológico.

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

HALLAZGOS DIFERENCIALES: LMP-IRIS VS LMP-farmacológica

ETIOPATOGENIA [12]

LMP FARMACOLÓGICA

Lesiones perivasculares en estadios iniciales que reflejarían inflamación a dicho nivel, desenmascarando infecciones oportunistas (pacientes con inmunosupresión selectiva).

El daño citopático viral es el responsable de los daños estructurales cerebrales.

LMP-IRIS

Reacción inmunitaria que se inicia e los sitios de replicación viral del VJC.

Sin embargo, **los daños estructurales cerebrales se propagarían mediante una respuesta inflamatoria independiente del inicio del lugar de inicio de la infección.**

El desarrollo de una **IRIS sobre una LMP por anticuerpos monoclonales** se describe en un uso discontinuado de estos o a la retirada brusca de los mismos y la eliminación plasmática mediante plasmaféresis.

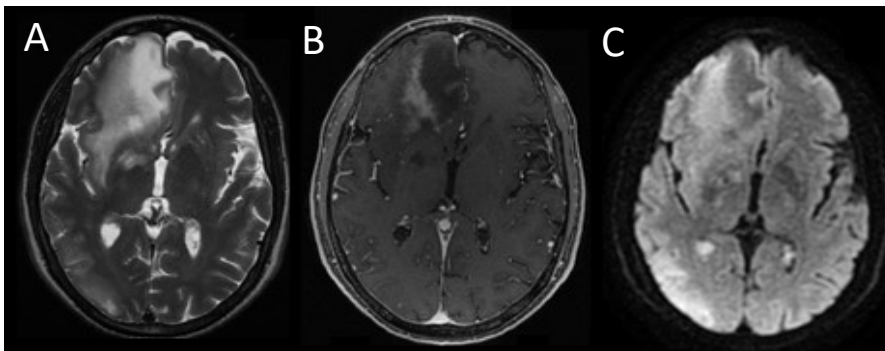
La **única diferencia en neuroimagen** entre la **LMP farmacológica que expresa características inflamatorias** y la **LMP-IRIS** es la **severidad de los hallazgos inflamatorios** (lesiones perivasculares punteadas, realce de contraste, edema y efecto de masa) así como su **extensión**, siendo el IRIS la máxima expresión radiológica.

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

HALLAZGOS DIFERENCIALES: LMP-IRIS VS LMP-farmacológica

LMP FARMACOLÓGICA



LMP-IRIS (?)

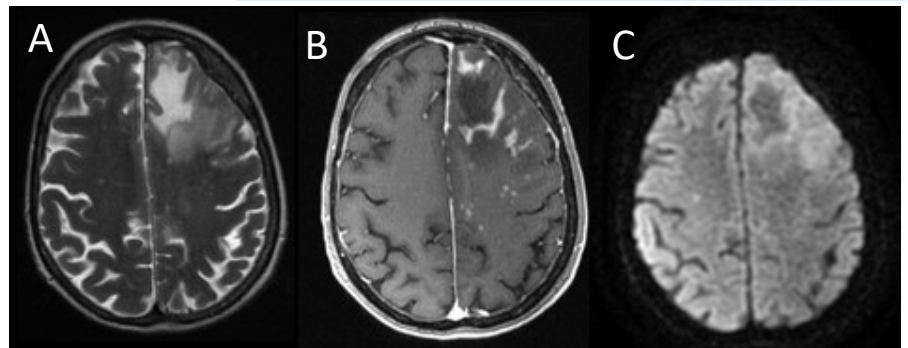


Figura 13. Comparativa entre dos casos de LMP asociados al uso de Rituximab. Secuencias T2 (A), T1 post-Gd (B) y DWI (C). . Hospital Universitario 12 de Octubre.

En la **imagen superior** se muestra la RM de un paciente con linfoma marginal esplénico con **linfopenia** (disminuídas la subpoblación TCD4, TCD20 e hipogammaglobulinemia) dos meses después de terminar el tratamiento con Rituximab.

En la **imagen inferior**, el caso de una paciente con el mismo tipo de linfoma pero sin datos analíticos de inmunosupresión. Había recibido una sola dosis de Rituximab por reacción alérgica al mismo.

A nivel de imagen, ambos muestran lesión en sustancia blanca, HI en T2 con restricción periférica de la lesión. El patrón de realce es parecido (periférico), per en el caso con inmunidad conservada se aprecian **captaciones punteadas perivasculares**.

REVISIÓN

3. INFLAMACIÓN ASOCIADA A LMP: FENOTIPOS

HALLAZGOS DIFERENCIALES: LMP-IRIS VS LMP-farmacológica

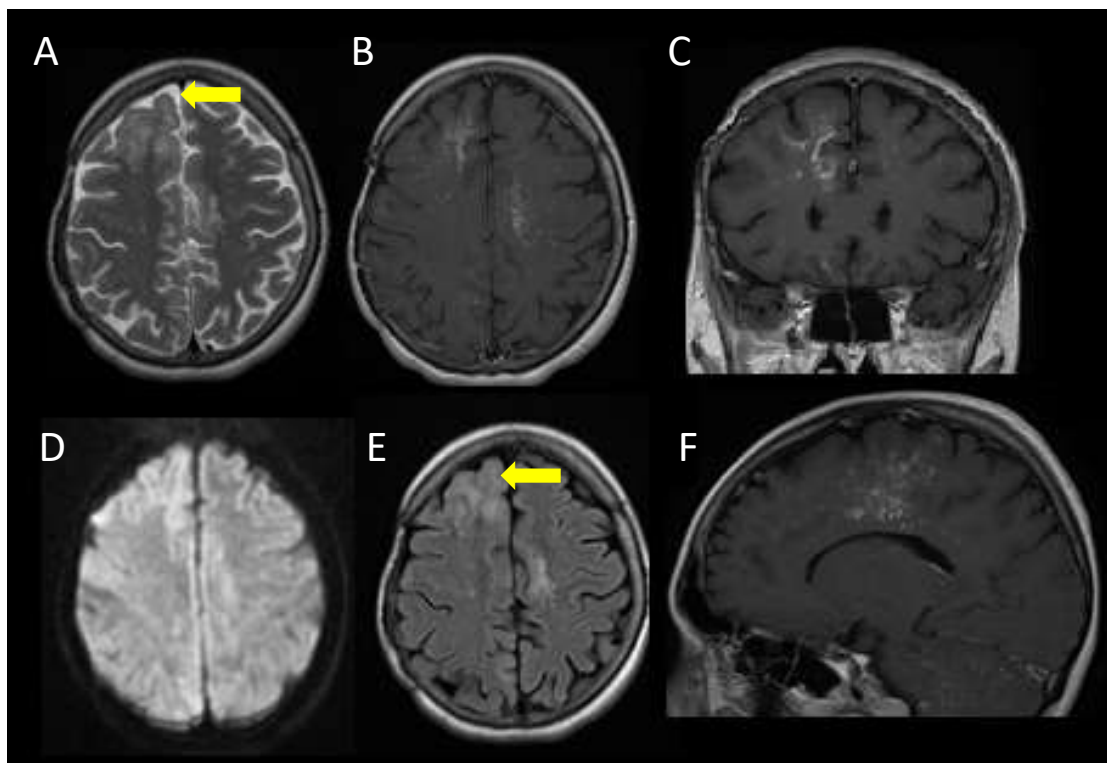


Figura 14. Secuencias T2 (A), FLAIR (E), DWI (D) y T1 post-contraste en planos axial (B), coronal (C) y sagital (F). Hospital Universitario 12 de Octubre.

Caso de una paciente con trasplante renal e intestinal que desarrolló una LMP tras tratamiento con eculizumab, un anticuerpo monoclonal anti-complemento C5. La RM al diagnóstico muestra afectación supratentorial e infratentorial (no mostrada) en forma de lesiones multifocales hiperintensas en secuencias con TR largo. Se observa también afectación cortical (flecha). Tras la administración de gadolinio existe realce periférico de las lesiones de mayor tamaño y de las punteadas de distribución perivascular.

La PCR en LCR para VJC resultó positiva y se asumió el diagnóstico de LMP (por inmunosupresión global) con características inflamatorias - IRIS en imagen (éstas seguramente de causa farmacológica).

CONCLUSIONES

- El paradigma clínico de la **LMP inflamatoria** ha ido cambiando con los años: **primero con las presentaciones asociadas al IRIS** (inicialmente en pacientes **VIH + TARV**) y más recientemente con los casos asociados al uso de **anticuerpos monoclonales**.
- Al inicio, los hallazgos inflamatorios se describieron en los casos con IRIS subyacente (o, muy raramente, en formas de LMP-inflamatoria no farmacológica, como el caso de la figura 7), siendo más **fácilmente discernibles las dos situaciones clínicas** (paciente inmunodeprimido VS paciente con restablecimiento inmunitario).
- La **LMP asociada al uso de anticuerpos monoclonales** presenta más **hallazgos inflamatorios** (histológicos y radiológicos) en el momento diagnóstico, solapándose con las características descritas clásicamente en la LMP-IRIS.
- **Diferenciar entre una LMP farmacológica** (enfermedad por inmunosupresión) y una **LMP-IRIS farmacológica** (restablecimiento inmunitario) únicamente a partir de la imagen es **más complejo que en los casos clásicos**, ya que se trata de pacientes con estados de inmunosupresión selectiva y, por tanto, con diferencias etiopatogénicas.
- Hay **escasas publicaciones de LMP farmacológica-inflamatoria no asociada al uso de Natalizumab**. Además, las series que incluyen casos asociados al Rituximab presentan factores de riesgo independientes para la LMP como son las enfermedades oncohematológicas, pudiendo actuar como factores confusores.
- **En nuestro centro no se han registrado casos asociados al Natalizumab y la mayoría de LMP farmacológicas se asocian al uso de Rituximab**. Esto conduce a una conducta terapéutica empírica, extrapolando la evidencia de las publicaciones relacionadas con el IRIS y con la LMP asociada al uso de Natalizumab.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jan;17(1):37-51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y.
- [2] Bag AK, Curé JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC virus infection of . *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Oct;31(9):1564-76. doi: 10.3174/ajnr.A2035. Epub 2010 Mar 18.
- [3] Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013.
- [4] Bartsch T, Rempe T, Leypoldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019
- [5] Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B, McArthur JC, Hall CD. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? AIDS Clinical Trials Group, 243 Team. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Nov-Dec;20(10):1896-906.
- [6] Alleg M, Solis M, Baloglu S, Cotton F, Kerschen P, Bourre B, Ahle G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML. *Eur Radiol*. 2021
- [7] Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1458-64. doi: 10.1212/01.wnl.0000343510.08643.74. Epub 2009 Jan 7. PMID: 19129505; PMCID: PMC2677476.
- [8] Elisabeth J. Rushing, MD, Angelike Liappis, MD, James D. Smirniotopoulos, MD, Alice B. Smith, MD, James M. Henry, MD, Yan-Gao Man, MD, PhD, Ann M. Nelson, MD, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome of the Brain: Case Illustrations of a Challenging Entity, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 67, Issue 8, August 2008, Pages 819–82.
- [9] Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, Witte BI, de Vos M, Richert ND, Uitdehaag BM, Barkhof F, Killestein J; Dutch-Belgian Natalizumab-associated PML study group. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):879-84.
- [10] Wattjes MP, Wijburg MT, van Eijk J, Frequin S, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Warnke C, Killestein J; Dutch-Belgian Natalizumab-Associated PML Study Group. Inflammatory natalizumab-associated PML: baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-IRIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):535-541.
- [11] Alleg M, Solis M, Baloglu S, Cotton F, Kerschen P, Bourre B, Ahle G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML. *Eur Radiol*. 2021
- [12] Wattjer P, Richert N, Killestein J, Marlieke de Vos, Sanchez E, Snaebjornsson, Cadavid D. et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy.

BIBLIOGRAFÍA

Bauer J, Gold R, Adams O, Lassmann H. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Acta Neuropathol.* 2015 Dec;130(6):751-64.

Hoffmann C, Horst H, Albrecht H, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with unusual inflammatory response during antiretroviral treatment *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2003;74:1142-1144.

Bag AK, Curé JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC virus infection of . *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Oct;31(9):1564-76. doi: 10.3174/ajnr.A2035. Epub 2010 Mar 18.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779–787

Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol.* 2019

Carson KR, Evens AM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies

Rushing EJ, Liappis A, Smirniotopoulos JD, Smith AB, Henry JM, Man YG, Nelson AM. Immune reconstitution inflammatory syndrome of the brain: case illustrations of a challenging entity. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Aug;67(8):819-27. doi: 10.1097/NEN.0b013e318181b4da. PMID: 18648321.

Shah R, Bag AK, Chapman PR, Curé JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol.* 2010 Jun;65(6):431-9.