



## TEMA 2-2020:

### El Lupus Eritematoso Sistémico como Factor de Riesgo en el Desarrollo de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Recibido: 07/03/2020

Aceptado: 14/10/2020

<sup>1</sup> Gabriel Calderón Valverde

<sup>2</sup> Raquel Salas Contreras

<sup>3</sup> Carlos Sequeira Quesada

<sup>1</sup> Médico y Cirujano. Trabajador Independiente. Hospital San Juan de Dios. gabrielcald@gmail.com

<sup>2</sup> Médico y Cirujano. Trabajador Independiente. Hospital San Juan de Dios. raquesalascon@gmail.com

<sup>3</sup> Médico Residente de Neurología. Universidad de Costa Rica. Hospital San Juan de Dios. carlossq24@hotmail.com

#### Resumen

La Leucoencefalopatía multifocal progresiva, a causa de la activación por la infección del virus JC, es una patología clásicamente asociada a factores de riesgo como la infección por VIH, las neoplasias hematológicas y los pacientes con inmunosupresión.

No obstante, recientemente, se ha podido identificar el Lupus Eritematoso Sistémico como un factor de riesgo para el desarrollo de dicha condición. La asociación de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva con el Lupus Eritematoso Sistémico no parece encontrarse vinculada al tratamiento inmunosupresor sino a características inherentes a la enfermedad.

#### Palabras claves

Virus JC; inmunosupresión; enfermedades reumáticas; Lupus; Artritis Reumatoide inmunomoduladores; Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva.

#### Abstract

Multifocal progressive leukoencephalopathy, caused by reactivation of a latent JC-virus infection, has been classically correlated with certain conditions such as HIV infection, hematological malignancies and profound immunosuppression.

However, recently, it has been possible to identify Systemic Erythematosus Lupus as a risk factor for the development of this condition. The association of Multifocal Progressive Leukoencephalopathy with Systemic Erythematosus Lupus does not seem to be linked to immunosuppressive treatment but to inherent characteristics of the disease.

#### Key words

JC virus; immunosuppression; immunomodulators; rheumatic diseases; Lupus; Rheumatoid arthritis; Multifocal progressive leukoencephalopathy.

## Introducción

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una patología desmielinizante ocasionada por la reactivación del virus JC en el organismo de un huésped inmunocomprometido. Históricamente se ha asociado con inmunocompromiso secundario al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo, en los últimos años ha sido relacionada con patologías reumáticas y tratamientos inmunomoduladores. (1,2,3)

Las manifestaciones clínicas clásicas incluyen déficit neurológico, alteración en el estado de conciencia, déficit motor y anomalías visuales. El curso de la enfermedad es progresivo, con una media de supervivencia de escasos meses, debido a que no existe a la fecha ningún tratamiento específico que modifique la historia natural de la enfermedad. (1,4)

En el año 1971 fue aislado el virus causante de la LMP en un paciente con linfoma de Hodgkin llamado John Cunningham, en honor a éste se le denominó virus JC. (5)

El virus JC es un virus de ADN, parte de la familia polyomaviridae, capaz de infectar al ser humano. Se ha postulado que la infección primaria ocurre durante la niñez y puede cursar asintomática o generar síntomas gripales inespecíficos. Posteriormente, el virus se mantiene de forma latente en las células epiteliales renales, tejido linfático y en la médula ósea. (2,3)

La LMP se presenta en pacientes inmunosupresos infectados de previo con el virus JC. En la patogénesis de la LMP tiene un papel fundamental la expresión de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Esta proteína es un regulador negativo de la respuesta inmune, que al sobre expresar inhibe la eliminación del virus. (6)

## Discusión

La inmunosupresión en pacientes infectados por el virus JC, permite que éste desarrolle tropismo

por el sistema nervioso central generando la LMP. En la década de los 70s esta patología fue asociada a la inmunosupresión generada por el VIH. Posteriormente se ha podido relacionar la LMP con la inmunosupresión generada por las enfermedades reumáticas y los tratamientos inmunomoduladores asociados. (3,7)

Las enfermedades reumáticas suponen un grupo de enfermedades autoinmunes o auto inflamatorias con amplio espectro de manifestaciones sistémicas - incluyendo grados variables de disfunción inmunológica. La inmunosupresión o inmunomodulación necesaria para el manejo de dicho grupo de trastornos se ha asociado con un riesgo aumentado de desarrollar infección o reactivación de patógenos oportunistas; incluso grupos específicos de fármacos se han visto vinculados con determinados patógenos, como es el ejemplo de los inhibidores del Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) quienes aumentan 2.29 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide. (8)

A pesar del riesgo aumentado de desarrollar infecciones oportunistas, la prevalencia de LMP en las enfermedades reumáticas es baja. Algunas estimaciones establecen que tan solo un 2% de los casos de LMP se desarrollan bajo el contexto de una enfermedad autoinmune. (9)

A pesar de la baja prevalencia en este grupo, se ha identificado que la incidencia de LMP es distinta entre diversas entidades clínicas. En un estudio de 9675 casos de LMP, un 0.44% de los pacientes presentaba Lupus eritematoso sistémico (LES), 0.25% Artritis Reumatoide, 0.26% otras enfermedades del colágeno (Dermatomiositis, Polimiositis) y ningún caso para pacientes con vasculitis o espondiloartropatías. (10)

La mayor prevalencia de LMP en el LES en comparación con el resto de las enfermedades reumáticas es un hallazgo constante en los estudios observacionales; se estima que 2/3 de los pacientes con LMP y una enfermedad reumática corresponden a pacientes con

LES. Se ha establecido que la incidencia de LMP en el LES es 4 veces superior a la incidencia en la Artritis reumatoide y 20 veces superior a la incidencia en la población general. (11,12)

Dentro de los factores destacables en los pacientes con LES, es que un 40% de los casos se han desarrollado en pacientes con una inmunosupresión leve o mínima y tan solo un 6% de los casos se ha presentado en pacientes que utilizan terapia con tratamientos biológicos - específicamente Rituximab. Asimismo, ninguno de los pacientes con LES presentaba algún otro factor de riesgo para el desarrollo de LMP (VIH, malignidad o trasplante de órgano) mientras que un 60% de los pacientes con las otras enfermedades presentaban al menos 1 de estos factores. (9,10)

La mayor prevalencia de la enfermedad en el contexto del LES en comparación al resto de enfermedades reumáticas y el alto porcentaje de pacientes con leve inmunosupresión sugiere que dicha predilección no se debe únicamente a un efecto farmacológico. Una revisión de 29 reportes de caso y 4 estudios observacionales de pacientes con LES y LMP no logró establecer una relación entre el número de tratamientos inmunosupresores o su tiempo de uso con el riesgo de desarrollar LMP; por lo que el riesgo podría deberse a características propias o idiosincráticas de la enfermedad. (13)

Asimismo, grupos de investigación han categorizado los tratamientos inmunomoduladores - tanto sintéticos como biológicos - en 3 categorías de riesgo según su asociación con casos de LMP; todos los tratamientos inmunosupresores del LES se han catalogado como Clase 2 o Clase 3 (bajo o muy bajo riesgo). (12,14)

Se teoriza que la mayor incidencia de LMP en el LES se debe a una inmunidad celular defectuosa. Estudios in vitro han demostrado que déficits funcionales o en celularidad absoluta de Linfocitos T predisponen a la activación del virus JC en tejido neurológico; una incapacidad de establecer una respuesta Th1 a nivel cerebral - con la consecuente caída de los niveles

de Interferón gama (IFN- $\gamma$ ) aumenta el riesgo de replicación del virus JC y la mutación hacia cepas neurotrópicas. De forma paralela, se ha logrado determinar que existe un desbalance en la producción de citoquinas en el LES con una disminución el IFN- $\gamma$  y una desviación de la respuesta celular de Th1 hacia la Th17. No obstante, no existe ningún estudio que haya podido demostrar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el aumento del riesgo en el LES. (11,15,16)

A pesar de la baja incidencia en este grupo de pacientes, es importante mantener un alto nivel de sospecha, ya que el diagnóstico de esta entidad presenta una dificultad elevada al compartir manifestaciones clínicas con el compromiso neurológico de distintas enfermedades reumáticas. Debido a esto, es probable que la LMP sea constantemente subdiagnosticada. Datos de cohortes suecos estiman que la prevalencia de LMP es de 1 por cada 800 pacientes con LES, lo cual supera los datos obtenidos en estudios observacionales. (17)

La alta mortalidad asociada a la LMP y la ausencia de tratamiento específico ha ocasionado el aumento de la investigación de nuevas terapias alternativas. En la familia polyomaviridae se encuentra también el virus BK, ambos virus comparten características genéticas similares. En un estudio se utilizaron células T desarrolladas contra el virus BK y fueron inoculadas en pacientes con LMP. Se observó disminución en la carga viral, así como mejoría en el estado neurológico de los pacientes, sin embargo, se requieren más estudios para poder recomendar esta terapia universalmente. (18)

La PD-1 participa en la alteración de la inmunidad que permite al virus JC generar la LMP. En un estudio se administró a pacientes con LMP pembrolizumab, donde se observó disminución en la expresión de PD-1, tanto en linfocitos en sangre periférica como en el líquido cefalorraquídeo. Además, generó estabilización en la progresión de la LMP y mejoría en los síntomas neurológicos. Se requieren más estudios

clínicos para avalar estos resultados y recomendar la terapia. (6)

En otro estudio se administró a pacientes portadores de LMP interleucina 7 recombinante (rhIL-7). Se observó que el tratamiento con rhIL-7 tiene el potencial de mejorar el recuento de linfocitos CD4 + y de células T, generando beneficios inmunológicos que son cruciales para el manejo de la LMP. Sin embargo, se necesita una visión más profunda de la patogénesis del virus y más estudios clínicos antes de que se pueda recomendar rhIL-7 para otros casos de inmunodeficiencia y LMP. (19)

### Conclusión

La asociación entre la LMP y las enfermedades reumáticas es relativamente baja, no obstante, dentro de las enfermedades autoinmunes con asociación a esta patología destaca, sobre todas las demás el LES.

La incidencia- relativamente elevada – de la LMP en el LES, parece no tener asociación con el tratamientos inmunosupresor o la actividad de la enfermedad, sino con sus características fisiopatológicas específicas, las cuales conllevan a una disfunción inmunológica celular.

Son necesarias investigaciones específicas que permitan dilucidar los mecanismos específicos mediante los cuales el LES predispone al desarrollo de la LMP a pesar de inmunosupresión mínima y una enfermedad controlada. Dichas investigaciones son de considerable importancia, tomando en cuenta que – después de la infección por el VIH y la inmunosupresión medicamentosa – las enfermedades reumáticas, y en específico el LES, forman parte de las principales causas asociadas al desarrollo del LMP.

Nuevas opciones terapéuticas han demostrado efectividad en la progresión, tales como el uso de células T contra virus BK, pembrolizumab y rhIL-7, sin embargo, se requieren posteriores estudios clínicos que respalden estos resultados.

Por otro lado, a pesar de la experiencia clínica en nuestro país asociada con la alta prevalencia de LES; no hay casos reportados, en la bibliografía consultada, de pacientes con LMP y LES en población costarricense. La ausencia de publicaciones sugiere las interrogantes acerca de la prevalencia o incidencia de esta condición en nuestra población, así como el posible sub-diagnóstico o sub-reporte de la condición y, en tanto, exhibiéndose como una temática con potencial investigativo en nuestra población.

### Conflicto de intereses

Los autores niegan conflicto de intereses.

### Referencias

1. Tan C Koralnik I. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9(4):425-437.
2. Berger J Miller C Danaher R *et al.* Distribution and Quantity of Sites of John Cunningham Virus Persistence in Immunologically Healthy Patients. *JAMA Neurol* 2017;74(4):437.
3. Clifford D. Rituximab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rheumatoid Arthritis. *JAMA Neurol* 2011;68(9):1156.
4. Clifford D Nath A Cinque P *et al.* A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013;19(4):351-358.
5. Gomes da Silva M. JC virus: More than 40 years later with new implications. *Braz J Infect Dis* 2012;16(2):113-114.

6. Cortese I Muranski P Enose-Akahata Y *et al.* Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *NEJM* 2019;380(17):1597-1605.
7. Vieira D Zanella D Avelino E *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in non-HIV patient. *Dement Neuropsychol* 2016;10(2):165-167.
8. Zhang Z Fan W Yang G *et al.* Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567.
9. Palazzo E Yahia S. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2012;79(4):351-355.
10. Bharat A Xie F Baddley J *et al.* Incidence and risk factors for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2012;64(4):612-615.
11. Molloy E Calabrese L. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: Are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk?. *Autoimmun Rev* 2008;8(2):144-146.
12. Molloy E Calabrese C Calabrese L. The Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Biologic Era. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43(1):95-109.
13. Henegar C Eudy A Kharat V Hill D Bennett D Haight B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus* 2016;25(6):617-626.
14. Berger J. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2017;12:59-63.
15. Pavlovic D Patel M Patera A Peterson I. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology* 2018;223(6-7):508-517.
16. Talaat R Mohamed S Bassyouni I Raouf A. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine X* 2015;72(2):146-153.
17. Nived O Bengtsson A Jönsen A Sturfelt G. Progressive multifocal leukoencephalopathy – the importance of early diagnosis illustrated in four cases. *Lupus* 2008;17(11):1036-1041.
18. Muftuoglu M, Olson A, Marin D *et al.* Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *NEJM* 2018;379(15):1443-1451.
19. Alstadhaug K, Croughs T, Henriksen S *et al.* Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Interleukin 7. *JAMA Neurol* 2014;71(8):1030.

### Diagramación:

Daniela Barboza Leiva (diseñadora gráfica)