

Viejos enemigos, nuevos retos: virus neurotrópicos en el siglo XXI

González Duarte Alejandra*

* Clínica de Neuroinfectología, Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Revista Mexicana de Neurociencias

Marzo-Abril, 2010; 11(2): 136-140

INTRODUCCIÓN

A diferencia de otros agentes infecciosos, a principios de este siglo, los virus continúan siendo los protagonistas principales en el campo de las neuroinfecciones.¹ Nuevos nichos han permitido que estos antiguos agentes emerjan una y otra vez con variaciones importantes en cuanto a sus manifestaciones clínicas y en nuevas poblaciones susceptibles. Tal es el caso del virus JC, que ha repuntado no sólo en relación con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sino por su reciente asociación con el uso de anticuerpos monoclonales. O bien, el virus herpes humano 6, previamente sólo considerado en las enfermedades exantemáticas de los niños y que ahora recibe especial atención en los adultos postrasplantados por su asociación con la encefalitis límbica. El VIH sigue le-

vantando embates en el campo neurológico, no sólo porque al menos 50% de los pacientes con VIH desarrollan alguna alteración neurológica, sino por el papel que el sistema nervioso juega como reservorio del virus. Además, el descubrimiento de nuevos y más potentes esquemas antivirales ha generado el advenimiento de cuadros mucho más rápidos y agresivos de reconstitución inmunológica, dando lugar a dudas importantes en cuanto al uso mismo, retraso o suspensión del tratamiento antirretroviral. En el último año la infección por el nuevo virus de la influenza H1N1 alcanzó proporciones pandémicas. Esta infección también ha empezado a demostrar sus efectos y secuelas dentro del campo de la neurología.

Es innegable que los virus se encuentran experimentando grandes cambios con respecto a su patogénesis, epidemiología, manifestaciones clínicas

RESUMEN

Actualmente los virus continúan siendo los principales causantes de las neuroinfecciones, por lo que nuevos eventos han permitido que estos agentes emerjan una y otra vez con variaciones importantes a sus manifestaciones clínicas. Ejemplo de lo anterior es el caso del virus JC que aparte de su relación con el VIH ha repuntado por su asociación con el uso de anticuerpos monoclonales. Así como el virus herpes humano 6, considerado sólo en las enfermedades exantemáticas de los niños, ahora recibe especial atención en los adultos postrasplantados por su asociación con la encefalitis límbica. En la actualidad estamos enfrentando nuevos y más difíciles retos inmunológicos, tanto naturales como inducidos artificialmente, por lo que es necesario que el médico perciba dichos cambios y los integre a su práctica diaria.

Los virus se encuentran experimentando grandes cambios con respecto a su patogénesis, epidemiología, manifestaciones clínicas y radiológicas, y esto ha sido el principal foco de atención de la investigación actual.

Palabras clave: Neuroinfecciones, virus neurotrópicos, VIH, SIFI, HHV6, JCV, LMP, Influenza H1N1.

Old enemies, new challenges: neurotropic virus in the XXI century

ABSTRACT

Even today, viral infections are the most important cause of meningitis. New niches have allowed these agents to continue emerging, not as new agents, but as the same old virus with additional variations to its original description. As an example, the JC virus has surged in patients using monoclonal antibodies, in opposition to its classical association with HIV. Or the herpes virus 6, previously described only in children with exanthema, now plays an important cause of limbic encephalitis in adults after receiving an organ transplant. We are facing new immunological challenges, natural and artificially induced, and it will be important that the clinician reincorporate the knowledge of the old infections and its variations to his daily practice.

Key words: Meningitis, neurotropic virus, HIV, SIFI, HHV6, JCV, PML, Influenza H1N1.

y radiológicas, y esto ha sido el principal foco de atención de la investigación actual. A continuación mencionaremos algunos de los retos más importantes que han generado dichos agentes.

VIH Y SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

Hasta hace algunos años se creía que las únicas células capaces de sostener la replicación viral del VIH en el sistema nervioso eran las células multinucleadas gigantes y la microglia. Ahora sabemos que al menos 29% de los astrocitos se encuentran infectados por VIH.¹ Este número equivale a la infección de linfocitos periféricos en los nódulos linfáticos de los pacientes con VIH, lo que destaca a los astrocitos como uno de los más importantes reservorios para el VIH.¹ Este conocimiento viene a replantear la dirección que están tomando los nuevos esquemas antirretrovirales (ARVs), pues ahora se encaminan específicamente a establecer tratamientos con buena penetración al SNC, no sólo para prevenir o disminuir la enfermedad neurológica, sino también para controlar la enfermedad sistémica y disminuir la reinfección con cepas resistentes a fármacos ARVs.¹

Por otro lado, el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) se ha incrementado con el advenimiento de nuevos y más agresivos tratamientos ARVs. Se conoce como SIRI al deterioro neurológico que se produce después del inicio del tratamiento ARV, atribuible únicamente a la rápida restauración de la respuesta inmune. Lo más común es que se desarrolle durante los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento ARV, pero también puede ocurrir cuando se cambia un esquema antirretroviral poco efectivo a uno con mejor respuesta,² o cuando se reinician los ARVs después de su interrupción. La respuesta inflamatoria puede estar dirigida a una amplia variedad de antígenos, como agentes infecciosos viables o muertos, antígenos del huésped o antígenos tumorales, lo que produce manifestaciones clínicas muy variables. El SIRI ocurre por lo general en el contexto de una infección oportunista, ya sea de manera simultánea o posterior al inicio del tratamiento para dicha infección (Figura 1). Ocasionalmente, el SIRI también puede ocurrir de manera independiente a las infecciones oportunistas, como una respuesta desproporcionada, ya sea contra el mismo VIH, o bien, contra antígenos propios del huésped.³ Estos pacientes desarrollan al poco tiempo de iniciar los

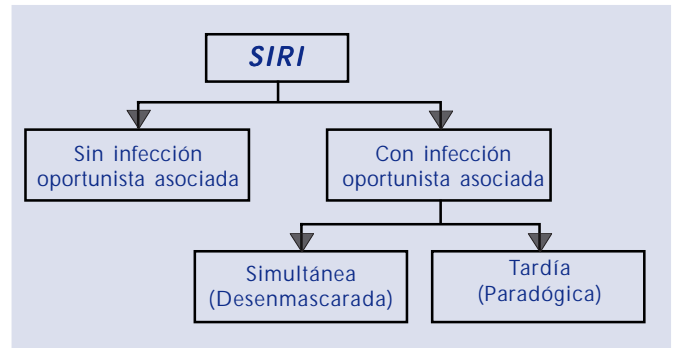


Figura 1. Clasificación del Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inmune (SIRI).

Tabla 1
Características Definitivas del Síndrome Inflamatorio de Respuesta Inmune en el Sistema Nervioso Central

1. Empeoramiento del estado clínico neurológico después del inicio del tratamiento con antirretrovirales.
2. Exacerbación o desarrollo de lesiones en estudios de neuroimagen que sugieren proceso inflamatorio.
3. Disminución en la carga viral plasmática $> 1\log_{10}$.
4. Síntomas que no se expliquen por una nueva enfermedad o la evolución usual de la enfermedad actual.
5. Hallazgos histopatológicos demostrando infiltración de células T.

ARVs una respuesta catastrófica manifestada por crisis convulsivas, alteraciones en el estado mental y eventualmente coma y muerte.³ El diagnóstico se confirma cuando el VIH se detecta en el LCR aun cuando es indetectable por serología, o bien, la carga viral del LCR es mayor a la serológica.³

Las principales características relacionadas con la presencia del SIRI se describen en la tabla 1. El diagnóstico es esencialmente clínico aunque por estudios de neuroimagen con frecuencia se aprecia desarrollo de nuevas lesiones cerebrales o exacerbación de lesiones preexistentes (Figura 2). Es fundamental la exclusión de diagnósticos alternativos, tales como la falla al tratamiento antibiótico, la falta de adherencia al tratamiento, reacciones adversas al tratamiento o la presencia de otras infecciones.² El SIRI representa el mayor dilema en el tratamiento actual del VIH. Con pocas excepciones, no se recomienda suspender los ARV aún en los casos más graves, ya que no existe garantía de que al discontinuar el tratamiento ARV mejorarán los síntomas.^{2,3} El mejor tratamiento se basa en optimizar el tratamiento de la infección oportunista. El uso de esteroides es controversial.² La única justificación absoluta para utilizar esteroides son los casos de SIRI catastrófico, es decir, cuando el proceso inflamatorio es tal que con-

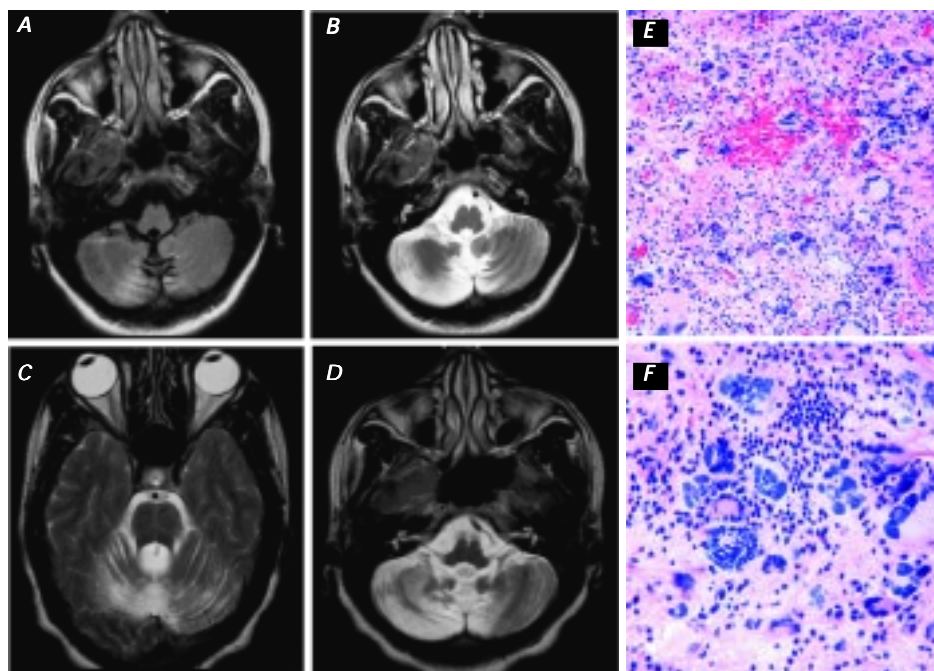


Figura 2. IRM y patología en paciente con VIH, LMP y SIRI. **(A y B).** Lesión hiperintensa confluyente en hemisferio cerebeloso derecho sin reforzamiento. **(C y D).** Misma lesión 6 meses después del inicio de TAARA con extensión a la parte inferomedial del lóbulo cerebeloso contralateral como consecuencia del desarrollo de SIRI. **(E)** Células gigantes con núcleos pleomórficos hiper cromáticos y **(F)** Infiltrado denso de linfocitos y células plasmáticas de la lesión cerebelosa. LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, SIRI: Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, TAARA: Tratamiento Antirretroviral Altamente Efectivo.

lleva el riesgo de herniación cerebral inminente. En aquellos pacientes sintomáticos, pero no catastróficos, el riesgo deberá de ser evaluado con respecto al beneficio. En pacientes con SIRI asintomático, la vigilancia es la mejor opción.

VIRUS JC Y LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Aunque la infección por VIH continúa siendo el factor de riesgo más importante para el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) por la infección del virus JC, desde que se autorizó en el 2004 el uso de natalizumab se han reportado al menos 30 casos de LMP hasta noviembre del 2009 asociados al uso de este potente inmunomodulador.^{1,4} Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que ha mostrado notables beneficios en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn; actúa contra un grupo de moléculas leucocitarias denominadas integrinas, encargadas de facilitar el paso de células inflamatorias a través de los diferentes compartimentos del organismo. Tras la administración de este anticuerpo se desarrolla una importante disminución del paso de linfocitos y monocitos al sistema nervioso central, lo que reduce la respuesta inflamatoria de manera local y crea un estado de inmunodeficiencia relativa que puede ser propicio en ciertas circunstancias para el desarrollo de ciertas infecciones oportunistas. El riesgo de LMP pare-

ce ser mayor después de los primeros tres años del inicio del tratamiento con natalizumab.^{4,5} Los síntomas generalmente son inespecíficos e incluyen cambios en cognición, personalidad y alteraciones motoras.⁴ El diagnóstico se lleva a cabo con las imágenes características hiperintensas de la sustancia blanca en las secuencias T2 y FLAIR de la IRM,⁴ aunque en ocasiones pueden no ser tan características, especialmente en el contexto de SIRI asociado.^{5, 6} Por lo general, las lesiones por LMP no refuerzan con el medio de contraste, mientras que cuando se encuentra un SIRI asociado existe un reforzamiento anormal y heterogéneo e incluso puede producir efecto de masa.⁶ Al menos cuatro de los 30 casos de LMP por natalizumab presentaron SIRI posterior a la suspensión del medicamento.⁴ Entre otros de los anticuerpos monoclonales asociados a esta infección se encuentra el efalizumab y rituximab.¹

Aunque en algún momento se pensó que la LMP era una enfermedad fatal, el virus JC ha demostrado ser más tratable en circunstancias en las que se puede alcanzar una adecuada restauración inmune. En los casos con VIH, la mortalidad por LMP ha disminuido hasta en un 50% con el tratamiento antirretroviral¹ y sólo cuatro de los casos asociados con LMP por natalizumab murieron después de haber suspendido el tratamiento. No obstante, el tratamiento para LMP continúa siendo un reto terapéutico. La plasmaféresis ha demostrado ser útil en los casos asociados con natalizumab al disminuir este

anticuerpo del organismo. Datos extraídos de experimentos *in vitro* han empezado a estudiar la mefloquina, un medicamento utilizado contra la malaria, como una opción terapéutica prometedora ya que parece inhibir la replicación viral de ciertas cepas del virus JC en el SNC.^{1, 7}

HERPES VIRUS HUMANO 6, TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y ENCEFALITIS LÍMBICA

El herpesvirus humano 6 (HHV6) forma junto al citomegalovirus (CMV) la familia de los β -herpesvirus. El HHV6 era conocido únicamente por ser la causa del exantema súbito (roséola) en los niños, pero desde 1994 se describieron los primeros casos de encefalitis límbica en pacientes con trasplante de médula ósea.⁸

Los síntomas neurológicos de la encefalitis límbica aparecen aproximadamente un mes después del trasplante (rango 14-61 días) y se caracterizan por el desarrollo agudo de amnesia anterógrada y parches de amnesia retrograda, generalmente precedida por un estado confusional agudo, y acompañado de crisis convulsivas e hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética. En la resonancia magnética es evidente una señal anormal hiperintensa generalmente bilateral y focal en la región temporal medial, especialmente en el uncus, amígdala, hipocampo, corteza entorrinal y subículo, respetando el giro parahipocampal. El electroencefalograma demuestra actividad epileptiforme o descargas periódicas lateralizadas en las regiones frontotemporales. En el LCR se encuentra pleocitosis leve linfocítica y proteinorraquia. El diagnóstico se lleva a cabo cuando la PCR para HHV6 en el LCR es positiva. Se ha utilizado ganciclovir para su tratamiento, aunque su resultado es variable.⁸

ENCEFALITIS POR INFLUENZA A(H1N1)

Hasta noviembre del 2009 más de doscientos países han reportado la presencia del virus influenza AH1N1 con un total de 6,250 muertes.¹ El AH1N1 es un virus de triple recombinación que contiene genes de los virus de influenza de origen humano, porcino y aviar. Esta infección se diagnostica por medio de la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en material extraído por hisopados nasales o faríngeos. La gran mayoría de

los casos se limitan a un cuadro respiratorio leve. Aunque el virus se puede aislar en el cerebro,¹ la infección neurológica parece ser autolimitada en la gran mayoría de los casos.

En el 2009 el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta reportó cuatro casos encefalitis relacionada a influenza⁹ y Choi *et al* reportaron un caso más en Corea.¹⁰ Todos los pacientes presentaron crisis convulsivas y/o encefalopatía, con evidencia de hiperintensidad de la sustancia blanca en la secuencia T2 de la resonancia magnética. Todas las manifestaciones se resolvieron sin secuelas permanentes. En todos los casos se confirmó la infección de influenza AH1N1 por RT-PCR positiva como única etiología de la encefalitis, pero fue imposible detectar positividad en el LCR. Desde entonces, al menos seis variantes de encefalopatía se han atribuido al virus de influenza H1N1: encefalopatía con alteraciones en el estado mental, encefalopatía aguda necrotizante, síndrome similar al Reye, encefalopatía con edema agudo cerebral y encefalopatía con crisis convulsivas bifásicas.^{1,11} También se han descrito algunos casos de encefalopatía con falla multiorgánica y/o hemofago-citosis y cuadros de encefalitis leve con delirio y lesiones reversibles del esplenio.¹ La encefalopatía con crisis convulsivas bifásicas ha sido reportado únicamente en niños asiáticos y se cree que se trata de una nueva variante de encefalitis,¹¹ manifestada por crisis convulsivas generalizadas prolongadas al inicio de las manifestaciones respiratorias, seguidas de crisis parciales complejas a los tres o cuatro días y con secuelas neurológicas permanentes.¹¹

Como en otros tipos de encefalitis viral, se requiere de un alto índice de sospecha para considerar el diagnóstico de encefalitis secundario a influenza. Hasta el momento el diagnóstico se realiza por la relación temporal con la infección respiratoria y la exclusión de otras causas de encefalitis. De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), todos los pacientes con riesgo de desarrollar neumonía deben de recibir oseltamivir tan pronto se desarrollen los síntomas, independientemente de la confirmación de la enfermedad para evitar complicaciones graves,¹² aunque parece que este tratamiento no tiene gran actividad en las manifestaciones nerviosas.¹³

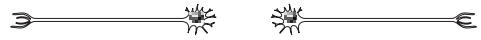
CONCLUSIONES

En la actualidad estamos enfrentando nuevos y más difíciles retos inmunológicos, tanto naturales como inducidos artificialmente, lo que ha permitido

la emergencia de nuevos agentes virales y de nuevas manifestaciones clínicas de viejos y conocidos agentes infecciosos. Es común que muchos de estos padecimientos permanezcan como casos oscuros, tanto por la falta de familiaridad con la cambiante epidemiología viral, como por la baja suspicacia clínica. Es necesario que el médico perciba dichos cambios y los integre a su práctica diaria.

REFERENCIAS

- Berger JR, Houff SA. Neurological infections: The year of PML and influenza. *Lancet Neurol* 2010; 9: 14-7.
- Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, Wilkinson RJ, Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy : Pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68: 191-208.
- Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1184:106-20.
- Clifford DB, Deluca A, Simpson DM, Arendt G, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: Lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-46.
- Bag AK, Cure JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC virus infection of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010. Mar 18. [Epub ahead of print].
- Gonzalez-Duarte A, Sullivan S, Sips GJ, et al. Inflammatory pseudotumor associated with HIV, JCV, and immune reconstitution syndrome. *Neurology* 2009; 72: 289-90.
- Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1840-9.
- Tyler KL. Emerging viral infections of the central nervous system: Part 1. *Arch Neurol* 2009; 66: 939-48.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 773-8.
- Choi SY, Jang SH, Kim JO, et al. Novel swine-origin influenza A (H1N1) viral encephalitis. *Yonsei Med J* 2010; 51: 291-2.
- Takanashi J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. *Brain Dev* 2009; 31: 521-8.
- Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009; 361: 2507-17.
- Huang YC, Li WC, Tsao KC, et al. Influenza-associated central nervous system dysfunction in Taiwanese children: Clinical characteristics and outcomes with and without administration of oseltamivir. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 647-8.



Correspondencia: Alejandra González Duarte
Clínica de Neuroinfectología, Departamento de Neurología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15, Sección 16,
Tlalpan 1600. México D.F.
Correo electrónico: gonzalezduarte@aol.com