

Autores: Consuelo Robles¹, Joaquín Bravo¹, Matías Tapia¹, Luis Muñoz¹.
Tutora: Dra. Elba Casanova Faúndez²

1. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Neuróloga, Servicio de Neurología, Hospital Regional de Talca, Chile.

INTRODUCCIÓN

El Virus JC (VJC) corresponde a un virus DNA perteneciente a la familia de los poliomavirus. Es un patógeno ampliamente distribuido a nivel mundial, con tasas de seroprevalencia de aproximadamente 70-90%¹, causando cuadros asintomáticos casi la totalidad de los casos, siendo eliminado del cuerpo en un 40-75% de los casos a los 30 años². Pacientes usuarios de ciertos medicamentos pueden sufrir reactivación de la infección³⁻⁵, causando un cuadro conocido como Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LEMP), patología desmielinizante crónica de mal pronóstico⁶. Esto es relevante en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) ya que la pesquisa de la infección por VJC en pacientes que requieran utilizar terapia biológica puede evitar tratamientos que favorezcan la reactivación⁷.

CASO CLÍNICO

Dos pacientes de sexo femenino, diagnosticadas previamente con Esclerosis Múltiple (EM). La primera paciente de 29 años, en tratamiento con Acetato de Glatiramer, inmunomodulador de primera línea. La segunda paciente de 42 años, usuaria de Natalizumab, terapia biológica de segunda línea. A ambas pacientes se les detecta la presencia de infección latente por VJC.

PREGUNTA CLÍNICA

¿Es el virus JC una limitante para el uso de terapia de segunda línea en esclerosis múltiple?

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión en bases de datos como PubMed, Epistemonikos y revistas médicas reconocidas a nivel internacional por su alto impacto (The Lancet, NEJM). También se hizo revisión de la guía MINSAL sobre tratamiento de segunda línea en pacientes con EM remitente recurrente como acercamiento a nuestra realidad nacional.

RESOLUCIÓN DEL CASO

Una de las pacientes opta por suspender el medicamento y utilizar Fingolimod. La otra paciente resulta candidata al uso de Ocrelizumab, autorizado recientemente.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El uso de terapias de primera línea (ej. Inferón beta-1a o acetato de Glatiramer) no se ha asociado a aumento en la carga viral de VJC en plasma, por lo que se consideran terapias seguras⁸. El Natalizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica⁹, actualmente incluido en las guías nacionales como terapia biológica de segunda línea en EM remitente recurrente¹⁰, siendo la LEMP su riesgo más temido⁶⁻⁹. La mayor parte de los casos han sido reportados con Natalizumab asociado a otro inmunomodulador, sin embargo, existen reportes de LEMP en pacientes con Natalizumab como monoterapia^{4,5}. Esto es relevante en pacientes con EM, ya que la pesquisa de la infección por VJC en pacientes que requieran utilizar terapia biológica podría limitar algunos tratamientos por razones de seguridad⁹. Es por esto que su uso exige protocolos de seguimiento y pesquisa definidos (Tablas 1 y 2)¹⁰.

TABLA 1: Protocolo de seguimiento en pacientes usuarios de Natalizumab

Previo al inicio del fármaco	Serología e índice Virus JC
Serología negativa para Virus JC	Al sexto mes RM de cerebro con gadolinio
	Control de serología Virus JC semestral
	Luego RM de cerebro con gadolinio, hemograma y pruebas de función hepática y renal anuales
	BHCG si sospecha de embarazo
Serología positiva para virus JC, hasta la dosis número 18	Al sexto mes RM de cerebro con gadolinio
	Luego RM de cerebro con gadolinio, hemograma y pruebas de función hepática y renal anuales
	BHCG si sospecha de embarazo
Serología positiva para virus JC, con más de 18 dosis	RM de cerebro cada 4 meses
	Hemograma y pruebas de función hepática y renal anuales
	BHCG si sospecha de embarazo

Fuente: MINSAL¹⁰

TABLA 2: Manejo ante sospecha de LEMP clínica o radiológica

Suspender Natalizumab
RM de encéfalo con gadolinio, punción lumbar y PCR virus JC
Si PCR VJC (+): considerar plasmaféresis y manejo síndrome de reconstitución inmune
PCR VJC (-) pero alta sospecha: considerar plasmaféresis empírica, repetir PL o eventualmente biopsia cerebral para certificar diagnóstico.

Fuente: MINSAL¹⁰

REFERENCIAS

1. Padgett B, Walker D. Prevalence of Antibodies in Human Sera against JC Virus, an Isolate from a Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Journal of Infectious Diseases*. 1973;127(4):467-470.
2. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi, N, Hara K, Yogo Y. High Incidence of Urinary JC Virus Excretion in Nonimmunosuppressed Older Patients. *Journal of Infectious Diseases*. 1990;161(6):1128-1133.
3. Brew B, Davies N, Cinque P, Clifford D, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(12):667-679.
4. Lindå H, von Heijne A, Major E, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1081-1087.
5. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford D, Behrens P, Chan A et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1075-1080.
6. Tan C, Korálnik I. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *The Lancet Neurology*. 2010;9(4):425-437.
7. Hendl-Chavez H, de Goer de Herve M, Giannesini C, Mazet A, Papeix C, Louapre C et al. Immunological Hallmarks of JC Virus Replication in Multiple Sclerosis Patients on Long-Term Natalizumab Therapy. *Journal of Virology*. 2013;87(10):6055-6059.
8. Miller C, Houff S, Hopper J, Danaher R, Gurwell J, Lin Y et al. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and JC virus expression. *Journal of Neurovirology*. 2012;18(5):411-415.
9. Horga A, Tintoré M. Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente. *Neurología*. 2011;26(6):357-368.
10. MINSAL. Tratamiento de Segunda Línea basado en Fingolimod o Natalizumab o Alemtuzumab o Cladribina u Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con falla a tratamiento con inmunomoduladores y Tratamiento con Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva. Ley 20.850. 2019