

Enfermedad por virus JC

Marco Antonio López Hernández*

RESUMEN

La infección por el poliovirus JC es una entidad poco diagnosticada que ocurre en el contexto de inmunosupresión severa. Existen varios contextos clínicos en los que ocurre la activación y enfermedad por virus JC, como las neoplasias, la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana, la inmunosupresión terapéutica en pacientes trasplantados y, recientemente, en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales como rituximab, efalizumab y natalizumab, usados como inmunomoduladores en enfermedades como la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso generalizado y la psoriasis. En esta revisión se describen, además de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en su forma clásica de presentación, formas de presentación recientemente descritas de infección por virus JC como: el síndrome de reconstitución inmune inflamatoria, tanto en pacientes con infección por VIH que inician tratamiento antirretroviral altamente activo como en pacientes con inmunosupresión por fármacos, la neuronopatía de células granulares, la meningitis y la encefalitis por virus JC.

Palabras clave: virus JC, poliovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva, rituximab, efalizumab, natalizumab.

ABSTRACT

The infection by the JC polyomavirus constitutes a rare diagnosed entity, that happens in the context of severe immunosuppression. There are several clinical scenarios in which the activation and disease by virus JC happens, like the malignancy, the infection by the human immunodeficiency virus, the therapeutic immunosuppression in transplanted patients, and recently in patients treated with monoclonal antibodies like rituximab, efalizumab, and natalizumab used in the therapeutic of Crohn's disease, multiple sclerosis, generalized erythematous lupus and psoriasis. In this revision are mentioned another forms of presentation of the JC virus infection, beyond the progressive the multifocal leucoencephalopathy in his classic form of presentation, these recently described forms of JC virus infection are the inflammatory reconstitution immune syndrome in patients with infection by HIV with recent beginning of high active antiretroviral therapy, and patients with immunosuppression by drugs, besides other forms of infection by virus JC, as they are the neuronopathy of granular cells, associated to JC virus, meningitis and the encephalitis by virus JC.

Key words. Polyomavirus, JC virus, multifocal progressive leucoencephalopathy, rituximab, efalizumab, natalizumab.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central ocasionada por la infección de los oligodendrocitos por el poliovirus JC en el contexto de inmunosupresión severa. Esta enfermedad, a menudo mortal, deriva de la infección lítica de las células gliales del cerebro de pacientes inmunosuprimidos.

Este trastorno se observaba esporádicamente en pacientes severamente inmunosuprimidos con neoplasias hematológicas antes del advenimiento de la pandemia de VIH. Posteriormente aumento su incidencia en los pacientes con SIDA hasta el advenimiento del tratamiento antirretroviral altamente activo. Recientemente ocurre en pacientes con tratamiento con inmunomoduladores para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, de la esclerosis múltiple, de la psoriasis y en pacientes con inmunosupresión indicada para el trasplante de órganos.

* CLISIDA (Clínica de VIH). Hospital General Regional N° 1 "Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro" IMSS

Correspondencia: Av. Juárez Mz. 32 L4 Casa 3, Los Héroes, Ixtapaluca C.P. 56530, Estado de México. Correo electrónico: niklaus2003@yahoo.com.mx
Recibido: 5 de enero 2012. Aceptado: abril 2012.

Este artículo debe citarse como: López Hernández MA. Enfermedad por virus JC. Med Int Mex 2012;28(4):352-359.

Historia y epidemiología

La leucoencefalopatía multifocal progresiva fue establecida como una entidad neurológica en 1958 por Astrom Mancall y Richardson¹ en dos casos de leucemia linfocítica crónica y uno de enfermedad de Hodgkin que compartían desenlaces y características neuropatológicas similares en el examen *post mortem* de los cerebros. En 1971 se logró

aislar del cerebro de un paciente fallecido con leucoencefalopatía multifocal progresiva un virus denominado JC por las iniciales de John Cunningham, el paciente en cuestión.²

Los primeros hallazgos *post mortem* en los cerebros de pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva mostraban una mezcla de lesiones desmielinizantes pequeñas y grandes distribuidas en la sustancia blanca y, en menor grado, en la sustancia gris. Las lesiones más pequeñas parecían surgir de las más grandes en una conformación distinta a la de otras entidades desmielinizantes conocidas hasta el momento. La fusión de las lesiones desmielinizantes multifocales parecía ser parte de un proceso progresivo; se denominó a esta entidad leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Antes del advenimiento de la pandemia de sida permaneció como una enfermedad rara, vista en algunos pacientes con neoplasias hematológicas, receptores de trasplante de órganos y algunas personas con condiciones inflamatorias crónicas. La incidencia se estimaba en 4.4 casos por cada 100 000 personas.³ Durante los primeros años de la pandemia de VIH en Estados Unidos la mortalidad asociada a leucoencefalopatía multifocal progresiva se incrementó de 1.5 por cada 10 millones de personas a 6.1 por cada 10 millones.⁴

Recientemente ha surgido una nueva clase de paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva surgida entre pacientes tratados con los nuevos fármacos inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como el natalizumab para la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn, el rituximab para el lupus y el efalizumab para la psoriasis.⁵⁻⁹

Etiología

La *Polyomaviridae* es una familia que contiene un solo género, los poliomavirus; el material genético de estos está constituido por una doble cadena de ADN, por lo que se incluyen en el grupo I de la clasificación de Baltimore. El genoma es circular de 5 000 pares de bases, tiene forma icosaédrica y carece de envoltura; tiene un tamaño de 40 a 50 nm.¹⁰ La infección por virus JC es específica de la especie, aislándose únicamente en seres humanos; por lo tanto, no existen modelos animales para su estudio. El virus es muy común entre la población en general con una prevalencia estimada de 70 a 90% de los humanos.

El virus JC comparte 70% de la secuencia de ADN con los virus BK y SV40. Recientemente se han identificado otros tres poliomavirus: el virus KI (Karolinska Institut)¹¹, WU (Washington University)¹² y MC (Merckel Cell Carcinoma).¹³ En un estudio en el que se buscó en pacientes inmunosuprimidos (incluyendo pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva), en líquido cefalorraquídeo, células mononucleares de sangre periférica y médula ósea usando distintas pruebas de PCR para ADN de los poliomavirus KI, WU y MC, en dos laboratorios independientes, se detectaron niveles bajos de ADN del virus MC en una de 269 muestras. El hallazgo infrecuente de estos virus en múltiples muestras de individuos inmunosuprimidos, incluidos pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva, sugiere que los mecanismos de reactivación pueden ser diferentes que los del virus JC y que no juegan un papel en la patogénesis de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.¹⁴

El genoma completo del virus JC fue determinado primero para la cepa Mad-1, con 5 130 pares de bases. La primera cepa japonesa fue determinada en 1981 con un total de 5 128 pares de bases denominándose Tokio-1.¹⁵ El virus JC tiene una homología de 70% con los virus BK y SV40; al igual que estos tiene una organización tripartita de su genoma con regiones codificadoras tempranas y tardías, además de una región reguladora.

La región codificada del virus JC, que implica 90% de la secuencia del material genético, confiere el genotipo que está estrechamente relacionado con el origen geográfico del paciente. La transcripción del material genético ocurre en ambas hebras de ADN. La región temprana codifica proteínas reguladoras multifuncionales, incluida la proteína T grande y sus variantes (t, T₁₃₅, T₁₆₃ y T₁₆₅). La región tardía codifica tres proteínas de la cápside denominadas VP1, VP2 y VP3, además de una pequeña proteína reguladora denominada agnoproteína.¹⁶

Los genes tempranos responsables de la codificación de los antígenos T grande y t pequeño, que se encargan de la transformación, la regulación genética y la replicación, se codifican en sentido opuesto al de las manecillas del reloj, mientras que los genes de la región no regulatoria, los genes tardíos para la agnoproteína y las proteínas de la cápside viral VP1, VP2 y VP3 lo hacen en el sentido de las manecillas del reloj. La región reguladora del virus JC es hipervariable y presenta determinantes de neurotropismo y neurovirulencia.¹⁷

Patogénesis

La infección por virus JC es específica de la especie y sólo se encuentra en el ser humano; por lo tanto, la investigación de su patogénesis ha sido afectada por la falta de un modelo animal de estudio. Mientras que todos los oligodendrocitos infectados por el virus JC, parecen mantener una infección replicativa. Los receptores celulares para el virus JC incluyen la glucoproteína unida a N con ácido siálico unido a alfa (2,6), el cual está presente en varias células humanas. Además el virus JC se puede unir al receptor serotoninérgico 5HT_{2a} en cultivos astrogliales. A diferencia de otros poliomavirus, el JC tiene un rango estrecho de tipos celulares que le pueden servir como blanco. Aunque los receptores para el virus JC están presentes en muchos tipos celulares, éste se ha aislado únicamente en astrocitos, oligodendrocitos, linfocitos, células epiteliales renales, células estromales de las tonsilas y células plasmáticas, siendo muy difícil propagar el virus JV en sistemas de cultivo de células humanas.¹⁸⁻³⁰

Después de una infección asintomática, que ocurre generalmente en la infancia, el virus permanece latente en riñones, médula ósea y tejido linfoide.²¹⁻²³ De manera que se puede detectar mediante PCR en la orina de un tercio de los pacientes sanos o con inmunosupresión, independientemente de la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva.²⁴⁻²⁵ El virus JC usualmente no se puede aislarse en la sangre de personas inmunocompetentes.²⁶

La hipótesis del arquetipo

La hipótesis del arquetipo se basa en la idea de una infección viral lenta y la pregunta que frecuentemente surgía era: ¿cómo logra el virus persistir asintomático pero, en algunos casos, causar enfermedad desmielinizante? La infección ocurre en forma asintomática durante la infancia o la juventud, con seroprevalencias demostradas de 60 a 80% en adultos. La infección primaria ocurre en a través de las vías respiratorias²⁷⁻²⁸ o por el consumo de alimentos y bebidas contaminadas.²⁹⁻³¹

Los virus se mantienen presuntamente latentes o persistentes en tejidos linfoides como el bazo, las tonsilas y en otros tejidos como la médula ósea o se halla circulante en linfocitos, monocitos o en forma libre en el plasma; una pequeña cantidad de virus parece replicar en riñones y es excretado en la orina. Los virus circulantes pueden alcanzar el cerebro y si la inmunidad del hospedero está comprometida pueden causar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En 1990 se llevó a cabo uno de los más interesantes estudios en el campo, invocándose la presencia de un virus arquetípico. Los virus arquetípicos son frecuentemente excretados en la orina de individuos sanos y pueden ser detectados en las aguas residuales urbanas. Después de la infección primaria el virus permanece quiescente en los riñones y otros órganos con excreción ocasional en la orina. Algún tiempo después puede ocurrir transformación del virus a la forma neurotrópica a través de la vía de reordenamiento de la secuencia, en especial delección y duplicación. Las formas neurotrópicas adquieren neurovirulencia y así pueden causar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Respuesta inmunológica del huésped

La respuesta inmunológica humoral del huésped ha sido extensamente estudiada. Durante la década de los setenta del siglo pasado las primeras pruebas usadas para evaluar la seroprevalencia del virus JC fueron los ensayos de inhibición de la hemaglutinación, basados en la capacidad del virus JC para aglutinar, *in vitro*, eritrocitos tipo O. La presencia de anticuerpos en suero es revelada por la habilidad de prevenir esta aglutinación. Usando viriones JC completos esta prueba detectó 60% de prevalencia en pacientes del grupo de 20 a 29 años, en los Estados Unidos.³² En un estudio más reciente llevado a cabo en Inglaterra y Gales, un ensayo efectuado con partículas virales con el antígeno VP1, se encontró una seroprevalencia de aproximadamente 50% en el grupo de pacientes de 60 a 69 años de edad.³³

Se pueden encontrar niveles elevados de anticuerpos circulantes específicos para el virus JC, en pacientes con y sin infección por VIH, con leucoencefalopatía multifocal progresiva y una síntesis intratecal detectable de anticuerpos específicos para virus JC en pacientes con VIH y leucoencefalopatía multifocal progresiva, después de haber iniciado terapia antirretroviral altamente activa, la cual es paralela al aclaramiento de virus JC del líquido cefalorraquídeo.³⁴⁻³⁵

La respuesta inmunológica humoral no es suficiente para prevenir que la reactivación del virus JC lleve a la leucoencefalopatía multifocal progresiva; así, la respuesta celular inmunológica es necesaria para impedir la reactivación y proliferación del virus JC. Esta respuesta puede estar mediada por linfocitos T CD4+ específicos para virus JC, que se han detectado en la sangre de sobrevivientes de leucoencefalopatía multifocal progresiva, y

que correlaciona con el aclaramiento del virus del líquido cerebroespinal. El papel de los linfocitos T CD8+ citotóxicos se ha estudiado a detalle; estos reconocen el epítipo de 9 aminoácidos de las proteínas virales presentadas en las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) clase I presentadas por las células infectadas, siendo éstas destruidas por los linfocitos T citotóxicos para prevenir la diseminación de la infección. Los linfocitos T CD8+ son las principales células inflamatorias localizadas en las lesiones de leucoencefalopatía multifocal progresiva, donde se agregan en torno a las células infectadas por virus JC.³⁶

Neuropatología

La neuropatología de la leucoencefalopatía multifocal progresiva está caracterizada por diversas zonas de desmielinización que varían en tamaños y etapa de evolución. Los focos iniciales de desmielinización aumentan progresivamente de tamaño y pueden coalescer en lesiones de mayor tamaño, que en casos avanzados pueden formar zonas de necrosis cavitaria. Todas las zonas del sistema nervioso central pueden estar involucradas aunque la afección de la médula espinal es rara.

Los oligodendrocitos mantienen una infección lítica progresiva con lesiones histopatológicas características. El núcleo aparece aumentado de tamaño, densamente basofílico con inclusiones eosinofílicas, tiñéndose por inmunohistoquímica e hibridación *in situ* para proteínas del virus JV y su ácido nucleico. Los astrocitos aparecen también aumentados de tamaño, ocasionalmente con núcleos hipercrómicos múltiples o multilobulados, que recuerdan células neoplásicas, también denominados “astrocitos bizarros”.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica

La leucoencefalopatía multifocal progresiva se produce por la reactivación e infección del virus JC en los oligodendrocitos y, en menor extensión, en los astrocitos. La infección provoca déficits neurológicos por lesiones en la sustancia blanca cerebral por desmielinización. Los síntomas de presentación pueden variar de acuerdo con la localización y extensión de las lesiones incluyendo debilidad, déficit sensitivo, hemianopsia, disfunción cognitiva, afasia o trastornos de la marcha y coordinación. La enfermedad habitualmente no involucra al nervio óptico ni a la médula espinal. Curiosamente, hasta 18% de los pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva

presentan convulsiones,³⁷ esto resulta interesante porque se considera que las convulsiones se originan en la sustancia gris cortical, mientras que la leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad de la sustancia blanca. Estos pacientes con crisis convulsivas frecuentemente presentan lesiones desmielinizantes adyacentes a la corteza.

La característica histopatológica diagnóstica de la leucoencefalopatía multifocal progresiva es la presencia de oligodendrocitos con núcleos alargados conteniendo inclusiones intranucleares anfófilas. También se han descrito astrocitos anormalmente bizarros.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

La leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad del sistema nervioso central ocasionada por el poliomavirus JC que destruye los oligodendrocitos y sus procesos mielínicos. Fuera del contexto de la infección por VIH la leucoencefalopatía multifocal progresiva es una enfermedad rara que se observa en neoplasias hematológicas y en tratamientos inmunosupresores.³⁸⁻³⁹ Recientemente se ha observado esta condición en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales usados como inmunomoduladores como natalizumab, efalizumab y rituximab.⁴⁰⁻⁴¹ De cualquier modo, la leucoencefalopatía multifocal progresiva continua siendo más común en el contexto de la infección por VIH y su biología, diagnóstico y tratamiento han sido extensamente estudiados.

El síndrome de reconstitución inmune inflamatorio con leucoencefalopatía multifocal progresiva puede definirse como: pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad, seguido de un incremento de los linfocitos T CD4+ y un descenso del ARN del VIH en plasma (respecto del nivel basal), quienes paradójicamente desarrollan leucoencefalopatía multifocal progresiva inflamatoria o bien desarrollan inflamación en el sitio de leucoencefalopatía multifocal progresiva previamente diagnosticada. Tan revisó casos de síndrome de reconstitución inmune inflamatoria con leucoencefalopatía multifocal progresiva con un tiempo de instauración que va de 1 a 104 semanas luego del inicio del tratamiento antirretroviral.⁴²

A diferencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica, las imágenes de lesiones en el síndrome de reconstitución inmune inflamatorio pueden mostrar reforzamiento en la resonancia magnética, esto debido a

inflamación local y a ruptura de la barrera hematoencefálica.⁴³ Esta inflamación puede estar asociada con edema cerebral, efecto de masa y en los casos más extremos a herniación cerebral y muerte.⁴⁴ El reforzamiento con contraste puede estar presente en pacientes con síndrome de reconstitución inmune inflamatorio en pacientes con y sin infección por VIH. Este reforzamiento puede ser transitorio y no ser captado en el momento de realización de la resonancia magnética.

La PCR para ADN del virus JC en el líquido cefalorraquídeo puede ser negativa en este caso. Esto se explica porque la recuperación del sistema inmune con el uso de tratamiento antirretroviral permite (mediante el flujo de células T citotóxicas que suprimen efectivamente la replicación de virus JC) que se contenga la replicación del virus JC hasta niveles por debajo del límite de detección del ensayo. Los pocos reportes histológicos de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con síndrome de reconstitución inmune inflamatoria muestran grandes infiltrados de linfocitos T CD8+ periféricos a las lesiones desmielinizantes, que correlacionan con el refuerzo de las lesiones con contraste, tanto en pacientes con y sin VIH.⁴⁵ El hallazgo de leucoencefalitis perivascular, que recuerda la esclerosis múltiple, puede ser encontrada en áreas desprovistas de células infectadas con virus JC. Existe la teoría de que una reacción exagerada de linfocitos T CD8+, desprovistos de la regulación por los linfocitos T CD4+, es en parte la causa del síndrome de reconstitución inmune inflamatorio en el sistema nervioso central.⁴⁴

El tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva como parte de un síndrome de reconstitución inmune no está claramente definido. Se han publicado reportes de caso en donde se suspende el tratamiento antirretroviral por dos o tres semanas posteriores a la detección de la leucoencefalopatía multifocal progresiva con buenos resultados en esos casos.⁴⁶⁻⁴⁷ En algunos casos se han usado glucocorticoides como antiinflamatorios mostrando posibles beneficios aunque su uso parece controvertido por el efecto inmunosupresor de estos fármacos.⁴⁸

Leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada con anticuerpos monoclonales

La introducción, en los años recientes, de anticuerpos monoclonales para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el lupus, la esclerosis múltiple, la psoriasis y la enfermedad de Crohn, se ha asociado con

leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que tradicionalmente no se consideran en riesgo para leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Natalizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG₄ que se une a la subunidad alfa 4 del antígeno muy tardío de la integrina 4, presente en los leucocitos, que previene el egreso de estas células fuera del torrente sanguíneo. Las indicaciones de tratamiento incluyen esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. Un total de 31 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva fueron reportados en pacientes con esclerosis múltiple y uno en enfermedad de Crohn.⁴⁹⁻⁵¹

Efalizumab. El efalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ que tiene como blanco la subunidad alfa del antígeno de función leucocitaria tipo 1, que se une a la molécula de adhesión intracelular, en las células presentadoras de antígenos. El bloqueo de estas funciones resulta en una prevención de la activación, proliferación y migración linfocitaria. Fue usado en el tratamiento de psoriasis y retirado en abril de 2009 del mercado por el reporte de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.⁵²⁻⁵³

Rituximab. El más antiguo de los tres anticuerpos monoclonales mencionados fue aprobado en Estados Unidos en 1997, es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG₁ que se une a los linfocitos B CD20+ para lisis y depleción de estos de la circulación. Es usado en el tratamiento del linfoma CD20+. Se usa también, junto con metotrexato, para la reducción de los síntomas en pacientes con artritis reumatoide que fallaron en el tratamiento con antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa, y más recientemente en esclerosis múltiple y lupus eritematoso generalizado. De 57 casos reportados de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes que fueron tratados con rituximab 90% falleció.⁵⁴ El papel del rituximab en el desarrollo de la leucoencefalopatía multifocal progresiva puede deberse a la depleción de linfocitos B en los espacios perivasculares del encéfalo.⁵⁵

El diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva no es considerado inicialmente en la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la psoriasis y el lupus. En el caso de los pacientes con esclerosis múltiple los síntomas se pueden confundir con los de la misma esclerosis múltiple. Los hallazgos en las imágenes de resonancia magnética son similares a los de la leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica, aunque la neutralización del sistema inmunológico por

estos medicamentos puede llevar a lesiones cavitadas muy destructivas, las cuales rara vez son vistas en otros escenarios, incluidos los pacientes con sida.

Neuronopatía de células granulares asociada a virus JC

Mientras que la leucoencefalopatía multifocal progresiva afecta células gliales, la neuronopatía de células granulosas por virus JC afecta las neuronas de la capa granular del cerebelo. Está condicionada por una variante genética del virus JC con tropismo particular para neuronas de la capa granular del cerebelo. Este virus mostró una delección única del gen de la proteína de envoltura VP1.⁵⁶

Se describió afección de la capa granular del cerebelo hasta en 5% de los pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva previa a la era del VIH. La neuronopatía de células de la capa granulosa del cerebelo puede existir aislada o en forma concomitante con leucoencefalopatía multifocal progresiva.⁵⁷⁻⁵⁸

La destrucción de las neuronas del estrato granuloso del cerebelo por el virus JC condiciona disfunción cerebelosa de subaguda a crónica, con ataxia de la marcha, disartria e incoordinación. La imagen por resonancia magnética muestra atrofia cerebelosa pudiendo existir lesiones en la sustancia blanca del cerebelo. El diagnóstico queda establecido mediante biopsia de la corteza del cerebelo que muestra infección lítica de las neuronas de la capa granulosa. También se puede establecer el diagnóstico mediante la detección de ADN del virus JC mediante PCR. La caracterización molecular en un caso mostró delección de 10 pares de bases en la porción terminal C del gen de VP1, delección que llevó un cambio en los últimos 13 aminoácidos de esta proteína.⁵⁶ Los mecanismos mediante los cuales esta modificación condiciona tropismo neuronal del virus están bajo investigación.

Encefalopatía por virus JC

Aunque el virus JC afecta la sustancia blanca cerebral puede ocurrir la infección de la sustancia gris. Koralnik y sus colaboradores han reportado el caso de una paciente con cáncer pulmonar, afasia, declinación cognitiva, crisis convulsivas y afección de células piramidales por virus JC corroborada por histología y PCR para virus JC en líquido cefalorraquídeo.⁵⁹ Al poder infectar a las fibras mielinizadas de la corteza cerebral se han reportado casos de extensión de las lesiones de la leucoencefalopatía multifocal progresiva a la corteza cerebral.⁶⁰⁻⁶¹

Meningitis por virus JC

En las meningitis no se investiga en forma rutinaria la presencia de virus JC, pero se han reportado el hallazgo del virus JC en líquido cefalorraquídeo tanto en pacientes inmunocomprometidos como inmunocompetentes que presentaban, únicamente, síndrome meníngeo con una incidencia del 1.5%.⁶² La presentación de meningitis por virus JC es consistente con el síndrome meníngeo clásico, hallándose cefalalgia, náusea, diplopía y rigidez de nuca sin signos de focalización neurológica.^{63,64}

CONCLUSIONES

Desde la descripción, en 1958, de la leucoencefalopatía progresiva la comprensión de la infección por virus JC ha aumentado considerablemente. Se han descrito nuevas entidades condicionadas por el virus JC como la afección de neuronas de la capa granulosa del cerebelo y las células piramidales de la corteza cerebral. Se han descrito nuevos escenarios en los que ocurren estas infecciones como la inmunosupresión en pacientes trasplantados y en pacientes que son tratados con fármacos inmunomoduladores en patologías como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn y la psoriasis. Estos nuevos hallazgos constituyen un reto para nuevas indagaciones que lleven a mejorar la comprensión de la infección por este poliomavirus.

REFERENCIAS

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr (1958) Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
2. Padgett, BL, DL Walker, GM ZurRhein, RJ Eckroade, and BH Dessel. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;1257-1260.
3. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, Seeger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006;67(5):884-886.
4. Holman RC, Janssen RS, Buehler JW, Zelasky MT, Hooper WC. Epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States: analysis of national mortality and AIDS surveillance data. *Neurology* 1991;41(11):1733-1736.
5. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353(4):362-368.

6. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353(4):375–381.
7. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353(4):369–374.
8. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, 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;113(20):4834–4840.
9. Korman BD, Tyler KL, Korman NJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy, efalizumab, and immunosuppression: a cautionary tale for dermatologists. *Arch Dermatol* 2009;145(8):937–942.
10. Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984;51:458–469.
11. Allander T, Andreasson K, Gupta S, Bjerkner A, Bogdanovic G, et al. Identification of a third human polyomavirus. *J Virol* 2007;81:4130–4136.
12. Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathog* 2007;3:e64.
13. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008;319:1096–1100.
14. Dang X, Bialasiewicz S, Nissen MD, Sloots TP, Koranik IJ, et al. (2011) Infrequent Detection of KI, WU and MC Polyomaviruses in Immunosuppressed Individuals with or without Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *PLoS ONE* 6(3):e16736. doi:10.1371/journal.pone.0016736
15. Nagashima K, Yamaguchi K, Yasui K, Ogiwara H. Progressivemultifocal leukoencephalopathy. *Neuropathology and virus isolation. Acta Pathol Jpn* 1981;31:953–961.
16. Trowbridge PW, Frisque RJ. Identification of three new JC virus proteins generated by alternative splicing of the early viral mRNA. *J Neurovirol* 1995;1:195–206.
17. Jensen PN, Major EO. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region. *J Neurovirol* 2001;7(4):280–287.
18. Atwood WJ, Amemiya K, Traub R, Harms J, Major EO. Interaction of the human polyomavirus, JCV, with human B-lymphocytes. *Virology* 1992;190(2):716–723.
19. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, Durham LC, Major EO. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol* 1998;72(12):9918–9923.
20. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, Autissier P, Wuthrich C, Miller J, et al. Detection of JC Virus DNA and Proteins in the Bone Marrow of HIV-Positive and HIV-Negative Patients: Implications for Viral Latency and Neurotropic Transformation. *J Infect Dis* ;2009.
21. Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, Tornatore CS, Major EO. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. *J Virol* 1996;70(10):7004–7012.
22. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, Autissier P, Wuthrich C, Miller J, et al. Detection of JC virus DNA and proteins in the bone marrow of HIV-positive and HIV-negative patients: implications for viral latency and neurotropic transformation. *J Infect Dis* 2009;199(6):881–888.
23. Randhawa P, Shapiro R, Vats A. Quantitation of DNA of polyomaviruses BK and JC in human kidneys. *J Infect Dis* 2005;192(3):504–509.
24. Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viremia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected subjects. *J Infect Dis* 1993;167(1):13–20.
25. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, Hara K, Yogo Y. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis* 1990;161(6):1128–1133.
26. Koranik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52(2):253–260.
27. Sabath BF, Major E. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl 2):S180–S186.
28. Seth P, Diaz F, Major EO. Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003;9:236–246.
29. Bofill-Mas S, Clemente-Casares P, Major EO, Curfman B, Girones R. Analysis of the excreted JC virus strains and their potential oral transmission. *J Neurovirol* 2003;9:498–507.
30. Bofill-Mas S, Formiga-Cruz M, Clemente-Casares P, Calafell F, Girones R. Potential transmission of human polyomaviruses through the gastrointestinal tract after exposure to virions or viral DNA. *J Virol* 2001;75:10290–10299.
31. Bofill-Mas S, Girones R. Excretion and transmission of JCV in human populations. *J Neurovirol* 2001;7:345–349.
32. Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1973;127(4):467–470.
33. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003;71(1):115–123.
34. Weber F, Goldmann C, Kramer M, Kaup FJ, Pickhardt M, Young P, et al. Cellular and humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2001;49(5):636–642.
35. Giudici B, Vaz B, Bossolasco S, Casari S, Brambilla AM, Luke W, et al. Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):95–99.
36. Wuthrich C, Kesari S, Kim WK, Williams K, Gelman R, Elmerich D, et al. Characterization of lymphocytic infiltrates in progressive multifocal leukoencephalopathy: co-localization of CD8(+) T cells with JCV-infected glial cells. *J Neurovirol* 2006;12(2):116–128.
37. Lima MA, Drislane FW, Koranik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2006;66(2):262–264.
38. Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961;265:815–823.
39. Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I, Banas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphopro-

- liferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80:271–281.
40. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431–441.
 41. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009;8:28–31.
 42. 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;72(17):1458–1464.
 43. Du Pasquier RA, Koralnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003;9(Suppl 1):25–31.
 44. Vendrey A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005;109(4):449–455.
 45. Huang D, Cossoy M, Li M, Choi D, Taege A, Staugaitis SM, et al. Inflammatory progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-negative patients. *Ann Neurol* 2007;62(1):34–39.
 46. Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, Bonardo P, Jordan R, Seveler G, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 2006;67(9):1692–1694.
 47. Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, Mikol J, Moulignier A, Scaravilli F. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl 3):16–22.
 48. 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;72(17):1458–1464.
 49. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353(4):362–368.
 50. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353(4):375–381.
 51. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353(4):369–374.
 52. Korman BD, Tyler KL, Korman NJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy, efalizumab, and immunosuppression: a cautionary tale for dermatologists. *Arch Dermatol* 2009;145(8):937–942.
 53. Schwab N, Ulzheimer JC, Fox RJ, et al. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab therapy: Insights into the role of leukointegrin α Lb2 in JC virus control. *Multiple Sclerosis* 2009;15:S271–S277.
 54. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, 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;113(20):4834–4840.
 55. Mdel, P Martin; Cravens, PD.; Winger, R.; Kieseier, BC.; Cepok, S.; Eagar, TN., et al. Depletion of B lymphocytes from cerebral perivascular spaces by rituximab. *Arch Neurol* 2009;66(8):1016–1020.
 56. Dang X, Koralnik I. A granule cell neuron-associated JC virus variant has a unique deletion in the VP1 gene. *Journal of General Virology* 2006;87:2533–2537.
 57. Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, Williams K, Pfister LA, De Girolami U, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology* 2003;61(6):775–782.
 58. Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, Rottnek M, Gurtman A, Simpson D, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005;57(4):576–580.
 59. Wuthrich C, Dang X, Westmoreland S, McKay J, Maheshwari A, Anderson MP, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol* 2009;65(6):742–748.
 60. Tallantyre EC, Paine SM, Sharp CP, Lowe JS, Gran B. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy associated with an unusual JC polyomavirus mutation. *Arch Neurol* 2009;66(8):1021–1024.
 61. Moll NM, Rietsch AM, Ransohoff AJ, Cossoy MB, Huang D, Eichler FS, et al. Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences. *Neurology* 2007.
 62. Behzad-Behbahani A, Klapper PE, Vallely PJ, Cleator GM, Bonington A. BKV-DNA and JCVDNA in CSF of patients with suspected meningitis or encephalitis. *Infection* 2003;31(6):374–378.
 63. Viallard JF, Ellie E, Lazaro E, Lafon ME, Pellegrin JL. JC virus meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(12):964–966.
 64. Blake K, Pillay D, Knowles W, Brown DW, Griffiths PD, Taylor B. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. *Arch Dis Child* 1992;67(7):956–957.