

Poliomavirus en sistema nervioso central, una aproximación imagenológica

Polyomaviruses and central nervous system disease

Andrés Gallardo V.^{1,2} y Ariela Herrera L.³

The polyomavirus are a family of opportunistic virus, which belongs to the JC virus whose primary manifestation is the Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and neuronopathy of granulososa cells. Recently given the use of PCR for BK virus in transplant patients have also been described CNS pathologies in relation to this, and most frequent encephalitis and leukoencephalopathy. Each entity has a compatible clinical and genetic testing have allowed a diagnosis of high specificity, however the RNM is the great diagnostic pillar in these pathologies, allowing differentiate the different entities, the progression of lesions and response to treatment, especially in cases where it is indicated antiretroviral therapy, as gadolinium enhancement and mass effect may suggest Syndrome Immune and worse prognosis.

Key words: Poliomyoviruses, JC virus, BK virus.
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2016; 54 (4): 342-352

Introducción

Los poliomyovirus, o virus pertenecientes a la familia Polyomyoviridae, se caracterizan por ser virus pequeños, sin envuelta y de cápside icosaédrica cuyo genoma es una única molécula de ADN de doble hebra¹. Los poliomyovirus infectan a una gran variedad de vertebrados y más específicamente, a aves y mamíferos, incluido el ser humano^{2,3}.

En la actualidad y tras publicaciones en los últimos 10 años, se conocen nueve poliomyovirus humanos, sin embargo, sólo 4 se han asociado a patología: Virus JC, BK, poliomyovirus de las célu-

las de Merkel MC y el poliomyovirus asociado a la tricodisplasia espinulosa TE⁴.

Los viriones de los poliomyovirus son partículas pequeñas y están compuestos por las proteínas estructurales VP1, VP2 y VP3, un genoma circular de doble cadena y las histonas celulares H2A, H2B, H3 y H4.

La proteína VP1 o proteína mayor de la cápside constituye aproximadamente el 70% de las proteínas totales de los poliomyovirus, está implicada en la entrada de todos los poliomyovirus en las células a través de su unión a los receptores celulares⁵.

Los dos primeros poliomyovirus humanos fue-

Recibido: 04/07/2016

Aceptado: 14/11/2016

Los autores no presentan ningún tipo de conflicto de interés.

¹ Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

² Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

³ Escuela de Medicina, Universidad de Chile.

ron descritos simultáneamente en el año 1971 por dos grupos de investigadores independientes. Gardner y colaboradores detectaron uno de dichos virus en la orina de un paciente trasplantado renal que padecía estenosis uretral y cuyas iniciales BK sirvieron para denominar al poliomavirus BK⁶. El otro poliomavirus humano fue aislado por Padgett y colaboradores del cerebro de un paciente que padecía linfoma de Hodgkin y leucoencefalopatía multifocal progresiva LEMP y cuyas iniciales JC fueron utilizadas para nombrar al virus JC⁷, existiendo una similitud del 70% en la secuencia de ADN entre ambos. En el año 2008, Feng y colegas detectaron, mediante pirosecuenciación, ADN viral en tumores de carcinoma de Merkel, un tipo raro y agresivo de tumores cutáneos. Se sospechaba después de eso la presencia de un agente infeccioso en dichos tumores ya que se dan con mucha mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos, siendo posteriormente demostrado⁸. En el 2010, se identificó un nuevo poliomavirus humano a partir de las lesiones en la piel de un paciente con tricodisplasia espinulosa, una rara enfermedad de la piel exclusiva de pacientes inmunodeprimidos, siendo este el cuarto virus de esta familia asociado a patología humana⁹.

Los poliomavirus humanos se detectan en todo el mundo y generalmente la primoinfección tiene lugar en edad preescolar-escolar salvo para el poliomavirus JC que ocurre en promedio a los 12-14 años¹. Para el BK y el JC se han detectado valores de seroprevalencia, en población general, del 94% y del 75%, respectivamente¹¹.

La presencia de ADN del virus JC y del virus BK en SNC no asociado a patología es controvertido, pero se describe a éste como parte de los lugares en que puede estar latente de manera transitoria. En el caso de JC, se ha descrito la existencia de ADN del mismo, en individuos inmunocompetentes en muestras de médula ósea, bazo, tejido renal, nódulos linfáticos, tejido óseo¹² y de tracto gastrointestinal¹³. Por su parte, se ha detectado ADN del BK, en múltiples órganos y tejidos, entre los que destacan los tejidos urogenitales como el cérvix uterino y la próstata, el bazo y el tejido óseo¹⁴.

El poliomavirus BK se ha asociado con muy

diversas patologías, principalmente, la nefropatía intersticial y la cistitis hemorrágica en trasplantados renales y de médula ósea, respectivamente. Recientemente, se ha relacionado con la aparición de encefalitis¹⁵, LEMP y, más raramente, con el desarrollo de neumonía¹⁶.

Por su parte, el poliomavirus humano JC es el agente etiológico de la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva LEMP, que afecta a inmunocomprometidos, especialmente a pacientes VIH en etapa C3¹⁷. También puede afectar a las células granulares del cerebelo provocando una patología denominada neuropatía de las células granulares asociada al JC que cursa con atrofia cerebelar en la neuroimagen y es causa adquirida de ataxia subaguda¹⁸.

Manifestaciones neurológicas de JC

La LEMP fue descrita en el año 1958, donde ya se identificaban las inclusiones intranucleares en los oligodendrocitos, que sugerían etiología viral. Posteriormente se asoció a una etiología viral específica, el que fue aislado en 1971⁷.

Si bien en un inicio se reportó en relación a trastornos linfoproliferativos, hoy en día su mayor asociación es con el VIH, estando presente de forma activa en el 2-5% de los portadores, con mayor prevalencia en paciente con bajo recuento de CD4, siendo la segunda causa de muerte tras el Linfoma de Hogking¹⁸.

La respuesta inmunológica humoral no es suficiente para prevenir que la reactivación del virus JC lleve a la LEMP; así, la respuesta celular inmunológica mediada por CD4 es necesaria para impedir la reactivación y proliferación del virus JC.

Recientemente ha surgido una nueva clase de paciente con LEMP surgida entre pacientes tratados con los nuevos fármacos inmunomoduladores, utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias como el natalizumab para la esclerosis múltiple EM¹⁹ y la enfermedad de Crohn, el rituximab para el lupus y el efalizumab para la Psoriasis. Cabe destacar la importancia que tiene entonces el virus JC en neurología, donde

los pacientes con EM que cumpla criterios para iniciar Natalizumab deben someterse previamente a punción lumbar para PCR de virus JC, si resulta positivo el riesgo de LEMP es de 1:100 por lo cual debería replantearse la indicación. Recientemente se publicó un caso de LEMP por BK en relación a uso de Natalizumab³⁷.

El virus se adhiere a las células que infectará mediante enlaces con ciertos receptores glicoproteicos con ácido siálico en su estructura, o receptores serotoninérgicos²⁰. Una vez que el virus entra en la célula, por ejemplo un Linfocito B, por endocitosis, su ADN se libera y se introduce en el núcleo, ya que necesita la maquinaria de transcripción y replicación proporcionada, la cual es otorgada por la célula huésped. Habitualmente en inmunocompetentes la replicación viral está detenida, sin embargo, esto no ocurre en inmunodeprimidos, donde el virus además es transportado por los mismos linfocitos hasta el SNC. Una vez dentro, el virus JC destruye de manera selectiva los oligodendrocitos, iniciándose un proceso de desmielinización de la sustancia blanca cerebral.

La neuropatología de la leucoencefalopatía multifocal progresiva está caracterizada por diversas zonas de desmielinización que varían en tamaños y etapas 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.

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 JC y su ácido nucleico. Los astrocitos aparecen también aumentados de tamaño, ocasionalmente con núcleos hipercrómicos múltiples o multilobulados, que recuerdan células neoplásicas, denominados por ello "astrocitos bizarros"²¹. Es importante destacar que las glías no son las únicas células que pueden ser afectadas por el virus, también las neuronas corticales existiendo casos de Encefalitis y las células granulares del cerebelo.

Clásicamente, el daño de la sustancia blanca subcortical evoluciona con alteraciones motoras y compromiso cognitivo.

Desarrollan paresias (50-63%), trastorno de la marcha (32-43%), disartria, afasia (20%), defectos del campo visual (30-50%), deterioro cognitivo (29-55%), alteración de conciencia, coma y muerte, con una sobrevida que en promedio es 2,5 meses sin tratamiento pero más de 2 años con TARGA²².

Dentro de las exploraciones de rutina en neurología está la punción lumbar, donde el LCR habitualmente es normal, estando inflamatorio en sólo el 25% de los casos.

Características imagenológicas

En TC de encéfalo, los hallazgos clásicos descritos son lesiones focales o multifocales hipodensas no contrastantes de sustancia blanca sin efecto de masa. En fosa posterior las lesiones no pueden ser evaluadas adecuadamente.

Lo clásico en RNM que se describe son hallazgos característicos correspondientes a compromiso multifocal o parchado de la sustancia blanca, clásicamente sin efecto de masa o muy escaso en relación con el grado de compromiso. Se inicia en las áreas subcorticales, afectando a las fibras en U. Se observan lesiones hipointensas en imágenes ponderadas en T1, que pueden tener un anillo incompleto de hiperintensidad, siendo en T2 hiperintensos, confluyentes y bilateral pero siempre asimétricas. La localización más frecuente es a nivel del lóbulo parietal, frontal, comprometiendo centros semiovais y cuerpo calloso. Se trata de lesiones sin signos de hemorragia y sin realce.

Vamos a hacer una mejor aproximación neuroimagenológica respondiendo ciertas preguntas:

¿Dónde se ubican las lesiones en LEMP?

Revisando la base de datos del Servicio de Neuroradiología del Instituto de Neurocirugía desde el 2012 hasta la fecha, se encontró un total de 20 casos.

Lo que define esta enfermedad es el compromi-

so de la sustancia blanca, la cual está presente en el 100% de los casos, supratentorial en el 90%, siendo lo más frecuente el compromiso del lóbulo parietal y frontal. Las lesiones infratentorial ocurrieron en el 55%, destacando la afección del puente, pedúnculos cerebelos medios y hemisferios cerebelosos. Datos similares a la literatura²³.

¿Los hallazgos en la neuroimagen se correlacionan con el pronóstico?

No hay hallazgos de imagen correlacionados con la supervivencia excepto por el efecto de masa que se encontró sólo en el 10% de los pacientes y que indican un mal pronóstico. Además, el mayor número de lesiones, el tamaño y la relación Mioinositol/Cr baja en tiempo de eco corto se asocia a peor pronóstico, esto último se analizará con mayor detalle.

¿Cuáles son los hallazgos típicos de resonancia magnética en pacientes con LEMP?

Lesiones de alta intensidad en sustancia blanca en T2/FLAIR con o sin hipointensidades en T1. Las lesiones de baja intensidad en T1 ayudan a diferenciar LEMP de la encefalopatía por VIH donde es isointenso.

Característicamente las lesiones en LEMP no realzan con gadolinio lo que refleja integridad de la barrera hematoencefálica.

¿Cuál es el diagnóstico diferencial de lesión con compromiso de troncoencefálico donde T2 es hiperintensa y T1 hipointenso sin efecto de masa?

Esclerosis Lateral Amiotrófica, Glioma de bajo grado, Infartos lacunares de Puente, Esclerosis Múltiple, Mielinolisis centralpontina, daño axonal difuso.

¿Y cuándo las lesiones con estas características se ubican en sustancia blanca subcortical?²⁴

Allí podemos mencionar a los Infartos embólicos, Daño axonal difuso, Esclerosis tuberosa.

¿Cómo podemos mejorar el diagnóstico radiológico de LEMP?

Con los hallazgos de la difusión:

DWI que brilla en la periferia y de señal baja en centro, con ADC hipointenso en periferia e hiperintenso en el centro²⁵. La difusión facilitada en el centro corresponde a la necrosis central de estas lesiones. La restricción corresponde a lesiones activas con destrucción de Oligodendrocitos y presencia de células espumosas (Figura 1).

En la espectroscopia se observa un prominente peak de NAA y de Colina y mientras el peak de Cr (creatina) se mantiene estable. Debido a inflamación y disfunción mitocondrial puede observarse un peak de lactato, en la espectroscopia de tiempo corto se puede observar un *peak* de mioinositol.

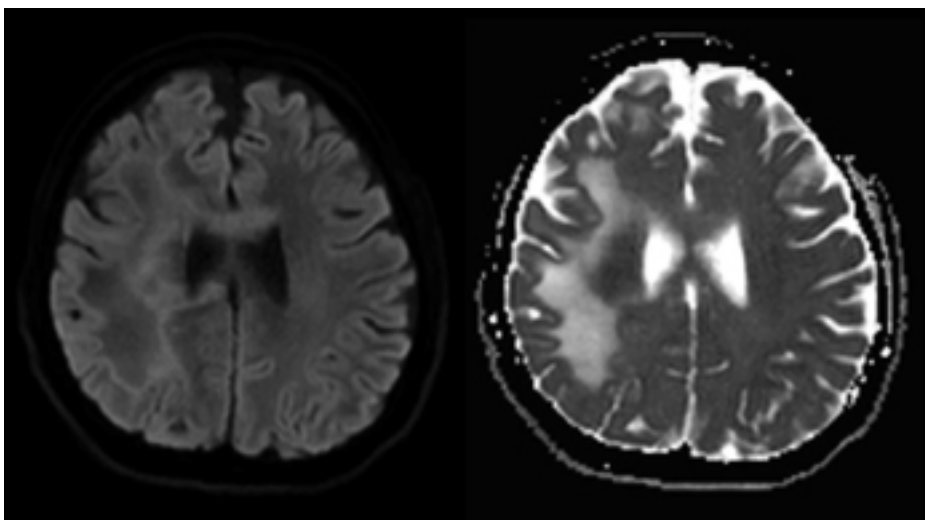


Figura 1. Imagen de un paciente de nuestra serie, en DWI con lesión hipointensa con hiperintensidad periférica. En ADC hiperintenso con hipointensidad periférica.

La relación Mioinositol/Cr es de valor pronóstico siendo menor en pacientes con lesiones progresivas. En sobrevivientes hay una mayor relación mI/Cr en, pues la mayor actividad glial limita la progresión de las lesiones. Finalmente en pacientes avanzados se ve una disminución del *peak* de NAA.

Caso clínico 1

Paciente de 23 años con antecedente de VIH, sin TARGA; CD4 de 4 cel/mm³. Refiere cuadro de 2 meses de evolución de progresiva alteración de la marcha. Al examen neurológico destaca disartria, paresia M4 derecha con plantar extensor, disimetría y ataxia con Romberg (-). Se amplía estudio con RNM (Figura 2).

Caso clínico 2

Paciente de 32 años, con antecedente de VIH con CD4 de 58 cel/mm³, sin TARGA, ingresa por cuadro de 4 semanas de evolución caracterizado por trastorno del habla y debilidad progresiva del hemicuerpo derecho. Al examen vigil espontáneo, atento, con disartria, sin alteración formal del lenguaje. Motor: Déficit motor del hemicuerpo derecho de predominio braquial, con signología piramidal.

LCR: Citoquímico dentro de rangos normales, PCR para JC (+). Se amplía estudio con RNM (Figura 3).

Evolución: Se inicia tratamiento con TARGA, sin embargo, tras estabilización clínica inicial, a las

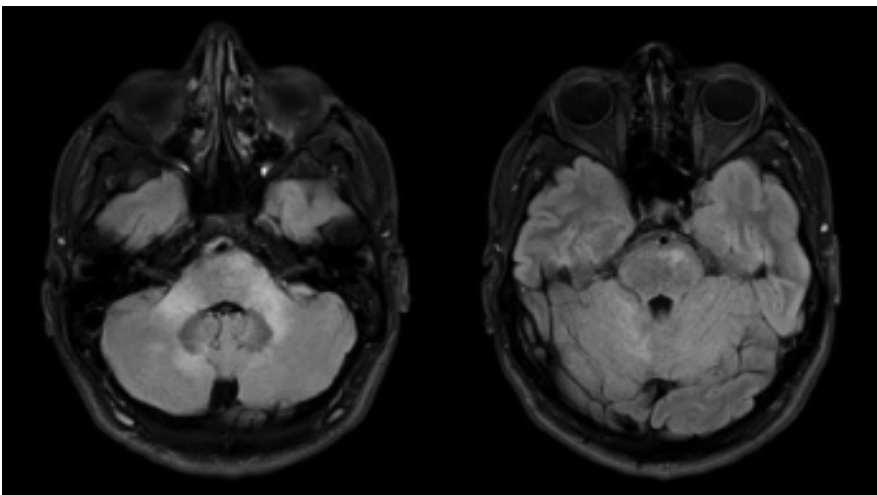


Figura 2. Paciente con LEMP de fosa posterior. RNM de cerebro, FLAIR: Lesiones hiperintensas no tumefactas y parcialmente confluentes de la sustancia blanca cerebelosa profunda, compromiso preferente de ambos pedúnculos medios, asociados a hiperseñal de fibras pontinas transversas y del haz córtico-espinal.

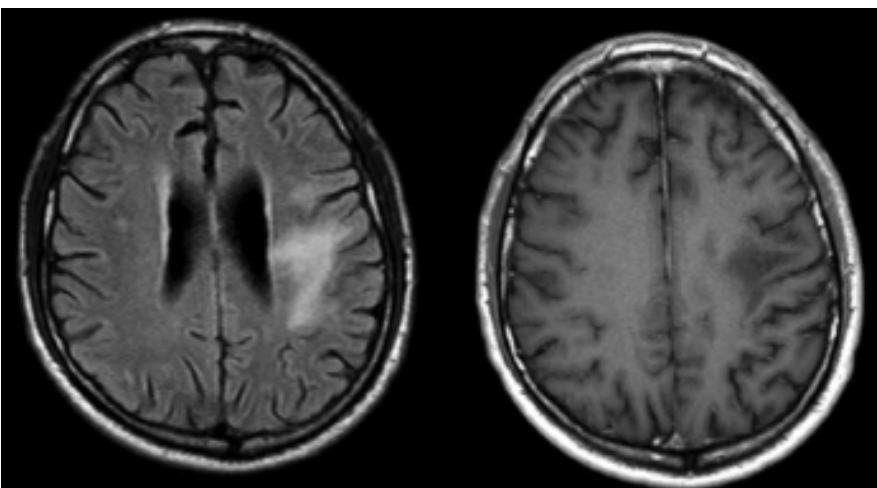


Figura 3. Paciente con LEMP. Informe de RNM FLAIR: Extensa lesión confluyente de alta señal de la sustancia blanca supratentorial subcortical y periventricular frontal y parietal izquierda. No hay refuerzo con gadolinio.

4 semanas comienza progresivo deterioro neurológico caracterizado por inatención, bradifrenia, con signología piramidal bilateral. Continúa con progresivo compromiso de conciencia tras las 6 semanas, pese a inicio de terapia esteroidal, tomándose una nueva neuroimagen la cual es compatible con SIRI (Figura 4).

Síndrome de reconstitución inmune en paciente con LEMP/HIV

El síndrome de reconstitución inmune inflamatorio con leucoencefalopatía multifocal progresiva puede definirse como: pacientes con VIH que reciben TARGA 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, aparición de nuevas lesiones o bien desarrollan inflamación en el sitio de leucoencefalopatía multifocal progresiva previamente diagnosticada. Tan en el Neurology

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, sin embargo, el promedio fue 7 semanas y el 80% lo presentó dentro de las 12 semanas. El 95% de los pacientes tenían CD4 bajo 100²⁶.

A diferencia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva clásica, las imágenes de lesiones en el SIRI pueden mostrar refuerzo en la resonancia magnética, esto debido a inflamación local y a ruptura de la barrera hematoencefálica. Esta inflamación puede estar asociada con edema cerebral, efecto de masa y en los casos más extremos a herniación cerebral y muerte²⁷.

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 influjo de células T citotóxicas que suprimen efectivamente la replicación de

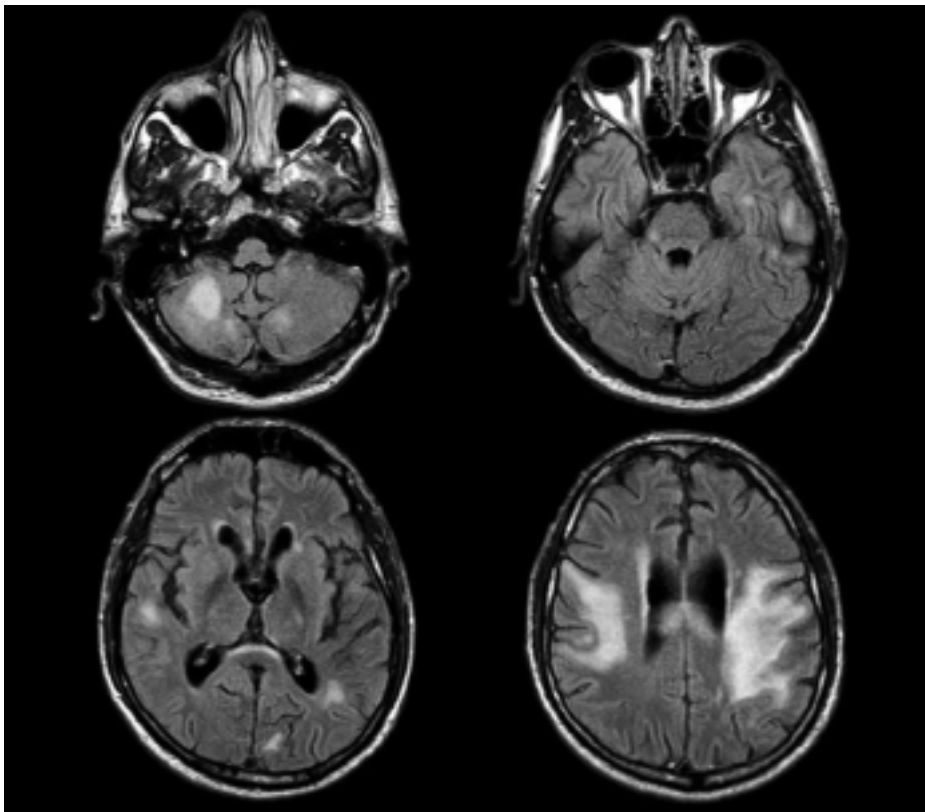


Figura 4. Paciente con LEMP-SIRI. Se observa significativa progresión en tamaño de las múltiples lesiones focales de la sustancia blanca supra e infratentorial, caracterizadas por áreas de incremento de señal confluentes en las secuencias con TR largo.

virus JC) que se contenga la replicación del virus JC hasta niveles por debajo del límite de detección del ensayo.

En algunas series como la misma de Tal²⁶ muestra una respuesta favorable a terapia esteroideal en más del 50% de los casos.

Atrofia cerebelosa en paciente con virus JC, Neuronopatía de células granulares

Si bien en el LEMP clásico suele haber compromiso de fosa posterior, especialmente pedúnculos cerebelos medios y SB de hemisferios cerebelosos, el compromiso de células granulares se da en otra entidad, pues mientras 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. Pudiendo existir de forma aislada o en relación a LEMP.

Se caracteriza por una significativa atrofia cerebelosa con signología caracterizada por un síndrome pancerebeloso de curso subagudo, con significativa ataxia, con relativa estabilización de los síntomas tras la terapia antirretroviral en algunos casos.

La sensibilidad de la PCR es de 58%, lo cual es menor a las otras variantes de LEMP, cabe destacar que en esa serie la mayor parte de los pacientes está en tratamiento antirretroviral, lo que disminuye la sensibilidad. En la caracterización molecular de este virus destaca la delección de al menos 10 pares de base en gen que traduce para VP1 en su porción C terminal²⁸.

Caso clínico 3

Paciente con antecedentes mórbidos de VIH C3 desde 2009 sin control ni adherencia a tratamiento. Refiere cuadro progresivo iniciado 2 semanas previo a ingreso caracterizado por trastorno de la marcha asociado a disartria.

Destaca al examen de ingreso, disartria (habla escandida); dismetría, disdiadocinesia y temblor de intención en extremidades superiores e inferiores asociado a marcha con aumento de base de sustentación y pasos irregulares. CD4 de ingreso: 4 cel/mm³.

Punción Lumbar: líquido incoloro, transparente, Leucocitos 0,8 mm³ (100%MN) proteínas 27 mg/dl Glucosa 49 mg/dl, PCR JC en LCR: (+). Estudio paraneoplásico, autoinmune y 14-3-3 negativo.

Estudio con RNM concluye disminución de volumen de parénquima cerebeloso (Figura 5).

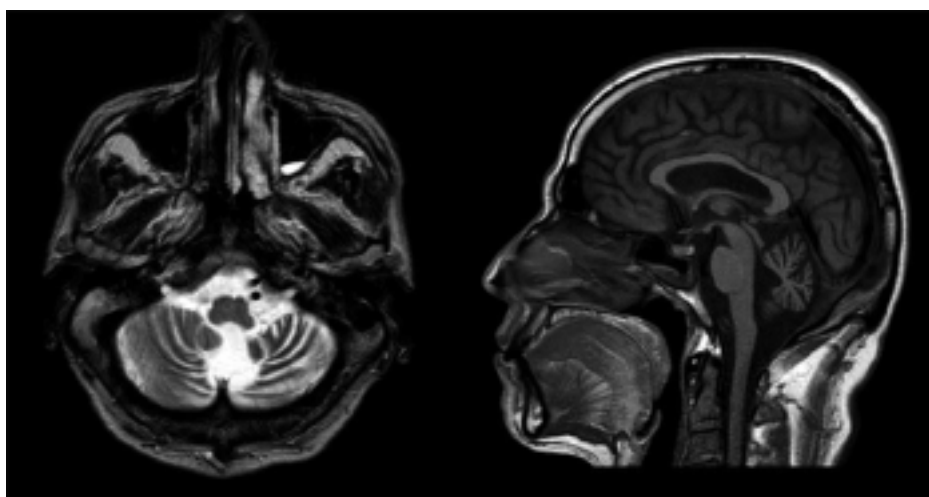


Figura 5. Paciente con Neuronopatía de células granulosas. FLAIR-T1: Se observa marcada disminución de volumen del parénquima cerebeloso. Incremento de señal cortico subcortical cerebeloso de predominio izquierdo.

Encefalopatía por virus JC

Como revisamos previamente en la tabla puede existir compromiso de sustancia gris, con mayor frecuencia Tálamo pero también se ha descrito en corteza. Korálnik 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. 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 cerebral²⁹.

Meningitis y Meningoencefalitis por virus JC

También está descrito la presencia de PCR (+) para JC y/o BK en 2 pacientes de una serie de 89 en los cuales el resto del estudio etiológico resultó negativo²⁹.

Patología inmune y JC

El año 2014 se reportó el primer caso de ADEM tras infección por virus JC, cursando una encefalomiелitis rápidamente progresiva. Se determinó la presencia del virus JC en LCR por PCR en tiempo real. La infección por JC precedió en 3 semanas al ADEM³⁰.

Virus BK y patología del SNC

Los pacientes que presentan infección por Poliomavirus habitualmente cumplen la condición de estar en un estado de inmunocompromiso y eso es válido para el Virus BK. Si bien las manifestaciones más habituales son la Nefropatía en pacientes trasplantados renales y la Cistitis hemorrágica en paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos, las manifestaciones del SNC se han reportado en más de 20 casos en la literatura³¹.

Si uno realiza una revisión de la literatura, encuentra 24 casos reportados, con una media de edad de 29,5 años, la mayoría del género masculino y en un 70% con alguna comorbilidad que afecta

secundariamente el estado inmune. La manifestación más habitual es la de un síndrome confusional, está en 15/24 casos, el diagnóstico se realiza en 90% de los casos por PCR para BK en LCR, con pronóstico desfavorable en la mayoría de los casos lo que conlleva una mortalidad mayor al 50%³⁶. En un caso se intentó tratamiento con Cidofovir (análogo de nucleósidos) sin respuesta clínica, antiviral que tampoco ha mostrado evidencia favorable en tratamiento de LEMP por JC. La penetrancia de este antiviral a nivel del SNC ha sido cuestionada, y sólo hay reporte de casos que muestran reducción de carga viral de virus herpes tipo 6 tras su uso³². Hay casos de mejoría clínica en relación al TARGA en paciente con VIH y también de SIRI, similar a lo que ocurre con JC.

La importancia del BK en LCR está validada, no sólo por existir plausibilidad biológica, si no por la alta especificidad que se ha encontrado en estudios que incluyen el análisis de anatomía patológica, sin embargo, hay que considerar que esta información debe ser utilizada en contexto clínico adecuado, pues hay reporte de 2 casos asintomáticos con BK en LCR y además, se ha detectado la presencia de este poliomavirus en muestras histológicas de cerebros afectados por Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Huntington³³, de manera tal que pueden existir falsos positivos, en el sentido de que al igual que el JC puede estar latente en LCR y no ser el causante etiológico de la manifestación neurológica. En este sentido se recomienda la evaluación cuantitativa de carga viral con PCR en tiempo real, entendiéndose que un ascenso de los niveles traduciría una replicación activa y apoyaría fuertemente la asociación del virus y la manifestación.

Además, es importante destacar que puede existir una Encefalitis por BK sin que exista una cistitis o nefropatía asociada.

La pregunta que uno debiese hacerse en esta revisión con énfasis imagenológico es ¿cuáles son los patrones más frecuentes en RNM secundarios a este Poliomavirus?

Compromiso de la sustancia blanca periventricular, tálamo, lenticular y cerebelo con restricción a la difusión.

BK y LEMP

Además de Encefalitis y Meningoencefalitis por BK, se han descrito casos de LEMP por BK, asociado a trasplante renal³⁴, terapia esteroidal³⁵ Natalizumab y VIH. Se estima que es más frecuente que lo reportado, esto pues sólo se cataloga como diagnóstico definitivo con PCR cuantitativa, siendo un método poco sensible, dada la habitual baja carga viral que existe en LCR, no más de 1 copia de DNA cada 10 células.

Conclusión

Cabe destacar la importancia que tiene el uso de las imágenes en el diagnóstico patologías asociadas a poliomavirus, la cual nos permite diferenciar incluso las distintas manifestaciones de un mismo agente etiológico, lo que traduce un tropismo diferenciado a partir de las mutaciones en VP1. Además, la neuroimagen tiene un rol en el seguimiento y valoración de la respuesta a tratamiento.

Resumen

Los Poliomavirus son una familia de virus oportunistas, al cual pertenece el virus JC cuya principal manifestación es la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva y la Neuronopatía de Células Granulosas. Recientemente, dada la utilización de PCR para virus BK en LCR en pacientes trasplantados, también se han descrito patologías de SNC en relación a éste, siendo lo más frecuente la Encefalitis y la Leucoencefalopatía. Cada entidad tiene un contexto clínico compatible y las pruebas genéticas han permitido un diagnóstico de alta especificidad, sin embargo, la RNM es el gran pilar diagnóstico en estas patologías, permitiendo diferenciar las distintas entidades, la progresión de las lesiones y la respuesta a tratamiento, especialmente en los casos en que está indicado la terapia antirretroviral, pues la captación de gadolinio y el efecto de masa pueden sugerir un Síndrome de Reconstitución Inmune y peor pronóstico.

Palabras clave: Poliomavirus, virus JC, virus BK.

Referencias bibliográficas

1. Imperiale MJ, Major EO. Polyomaviridae. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, *et al*, editor. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
2. Johne R, Buck CB, Allander T, Atwood WJ, Garcea RL, Imperiale MJ, *et al*. Taxonomical developments in the family Polyomaviridae. Arch Virol 2011; 156 (9): 1627-34.
3. zur Hausen H. Novel human polyomaviruses--re-emergence of a well known virus family as possible human carcinogens. Int J Cancer 2008; 123 (2): 247-50.
4. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science 2008; 319 (5866): 1096-100.
5. Stehle T, Yan Y, Benjamin TL, Harrison SC. Structure of murine polyomavirus complexed with an oligosaccharide receptor fragment. Nature 1994; 369 (6476): 160-3.
6. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. Lancet 1971; 1 (7712): 1253-7.
7. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. Lancet 1971; 1 (7712): 1257-60.
8. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepide-

- miology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3): e1000363.
9. van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, Bouwes Bavinck JN, Gorbalenya AE, Feltkamp MC. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromized patient. *PLoS Pathog* 2010; 6 (7): e1001024.
 10. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7 (6): 461-9.
 11. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, Hirsch HH. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; 199 (6): 837-46.
 12. Kato A, Kitamura T, Takasaka T, Tominaga T, Ishikawa A, Zheng HY, *et al.* Detection of the archetypal regulatory region of JC virus from the tonsil tissue of patients with tonsillitis and tonsillar hypertrophy. *J Neurovirol* 2004; 10 (4): 244-9.
 13. Ricciardiello L, Laghi L, Ramamirtham P, Chang CL, Chang DK, Randolph AE, *et al.* JC virus DNA sequences are frequently present in the human upper and lower gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2000; 119 (5): 1228-35.
 14. Pietropaolo V, Fioriti D, Simeone P, Videtta M, Di Taranto C, Arancio A, *et al.* Detection and sequence analysis of human polyomaviruses DNA from autoptic samples of HIV-1 positive and negative subjects. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16 (3): 269-76.
 15. Lopes da Silva R. Polyoma BK virus: an emerging opportunistic infectious agent of the human central nervous system. *Braz J Infect Dis* 2011; 15 (3): 276-84.
 16. Galan A, Rauch CA, Otis CN. Fatal BK polyoma viral pneumonia associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 2005; 36 (9): 1031-4.
 17. 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): 4834-40.
 18. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, *et al.* Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol* 2004; 55 (3): 320-8.
 19. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, *et al.* Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354 (9): 924-33.
 20. Maginnis MS, Haley SA, Gee GV, Atwood WJ. Role of N-linked glycosylation of the 5-HT_{2A} receptor in JC virus infection. *J Virol* 2010; 84: 9677-84.
 21. Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med* 2011; 12: 495-503.
 22. Kelley BJ, Samples S, Mays M. The Clinical Picture: A middle-aged Man with Progressive Neurologic Deficits and Bilateral Leg Lesions. *Cleve Clin J Med* 2006; 73 (3): 269-72.
 23. Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B, *et al.* 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; 20 (10): 1896-906.
 24. Thurnher MM, Post MJ, Rieger A, Kleibl-Popov C, Loewe C, Schindler E. Initial and follow-up MR imaging findings in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy treated with highly active antiretroviral therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 (5): 977-84.
 25. Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003; 45 (10): 717-21.
 26. Tan CS, Dezube BJ, Bhargava P, Autissier P, Wüthrich 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): 881-8.
 27. Du Pasquier RA, Korálnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 (Suppl 1): 25-31.

28. Dang X, Korálnik I. A granule cell neuron associated JC virus variant has a unique deletion in the VP1 gene. *J Gen Virol* 2006; 87: 2533-7.
29. 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): 374-8.
30. Rogers S, Falconer R, Torres-Yaghi Y, Boynton H, Sonne C, Mora C, *et al.* Acute Disseminated Encephalomyelitis Following an Acute JC Virus Infection. *Neurology* 2014; 82 (Supl 10): P5. 185.
31. Vidal JE, Fink MC, Cedeno-Laurent F, Delbue S, Ferrante P, Dauar RF, *et al.* BK virus associated meningoencephalitis in an AIDS patient treated with HAART. *AIDS Res Ther* 2007; 4: 13.
32. Chittick P, Williamson JC, Ohl CA. BK virus encephalitis: case report, review of the literature, and description of a novel treatment modality. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (9): 1229-33.
33. Elsner C, Dorries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology* 1992; 191: 72-80.
34. Hix JK, Braun WE, Isada CM. Delirium in a renal transplant recipient associated with BK virus in the cerebrospinal fluid. *Transplantation* 2004; 78: 1407-8.
35. Cabrejo L, Diop M, Blohorn-Sense A, Mihout B. Progressive BK virus associated multifocal leukoencephalopathy in an immunocompromised patient treated with corticosteroids. *Rev Neurol* 2005; 161: 326-30.
36. Chittick P, Williamson JC, Ohl CA. BK virus encephalitis: case report, review of the literature, and description of a novel treatment modality. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (9): 1229-33.
37. Lonergan RM, *et al.* Reactivation of BK polyomavirus in patients with multiple sclerosis receiving natalizumab therapy. *J Neurovirol* 2009; 15 (5-6): 351-9.

Correspondencia:
 Andrés Gallardo Vera
 E-mail: andresgallardov@hotmail.com