



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008

María Begoña Gómez González^{a,*}, María Teresa Pérez Gracia^b, Manuel Antonio Rodríguez Iglesias^c, José Antonio Girón González^d, Míriam Sillero Sánchez^e, María de la Cruz Ballester Díaz^e y Juan José Asencio Marchante^e

^aÁrea de Neurología, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^bDepartamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Cardenal Herrera, Valencia, España

^cServicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^dServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^eServicio de Neurología, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2009

Aceptado el 2 de marzo de 2009

Palabras clave:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Poliomavirus

Virus JC

Desmielinización

VIH

Sida

Keywords:

Progressive multifocal leukoencephalopathy

Polyomavirus

JC virus

Demyelination

HIV

AIDS

RESUMEN

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una enfermedad neurológica desmielinizante originada por la destrucción de oligodendrocitos que produce la reactivación del poliomavirus humano JC, habitualmente adquirido durante la infancia. La aparición de la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) ha contribuido al notable incremento de su frecuencia y al descubrimiento inconcluso de las complejas y estrechas relaciones moleculares entre el JC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y propias de cualquier enfermedad desmielinizante, aunque con mayor agresividad y un sombrío pronóstico vital. El diagnóstico de la enfermedad requiere para su certeza de la anatomía patológica, pero puede aceptarse el basado en la neuroimagen y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus JC en el líquido cefalorraquídeo. No existe tratamiento curativo. Las enfermedades autoinmunes, y recientemente la iatrogenia por inmunosupresores y anticuerpos monoclonales, son otro grupo de asiento preferente de esta patología.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Progressive multifocal leukoencephalopathy: from its origin to 2008

ABSTRACT

The term progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) denotes a demyelinating neurological disease caused by oligodendrocyte destruction produced by reactivation of human polyomavirus JC, usually acquired in childhood. The advent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has contributed to the marked increase in the frequency of this disease and to incomplete discovery of the complex and close molecular relations between JC and human immunodeficiency virus (HIV). Clinical manifestations are nonspecific and are typical of any demyelinating disease, although PML is more aggressive and has a poor prognosis. Definitive diagnosis is based on histological analysis, but neuroimaging and polymerase chain reaction for JC virus in cerebrospinal fluid can also be used. There is no curative therapy. Autoimmune diseases and, recently, iatrogenic damage by immunosuppressors and monoclonal antibodies, are other causes of this disease.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mbgg@comcadiz.com (M.B. Gómez González).

Introducción

Desde el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) a principios de la pasada década de los ochenta, diversas enfermedades, denominadas oportunistas, han recuperado el protagonismo perdido con la mejora sanitaria y social de la población. El nombre de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) designa una entidad definida a mediados del siglo xx e inicialmente rara y que hoy día es una complicación frecuente en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una de las enfermedades definitorias de sida.

El agente causal de la LMP es el virus JC (VJC), un poliomavirus humano que sólo produce esta enfermedad y cuya acción consiste principalmente en una desmielinización en el sistema nervioso central (SNC). La traducción clínica de las lesiones desmielinizantes es común a otras patologías, lo que obliga a un diagnóstico diferencial preciso y fiable. Si bien la certeza diagnóstica sólo viene de la mano de la anatomía patológica, la morbilidad derivada de una biopsia encefálica ha estimulado el desarrollo de técnicas moleculares, que buscan el VJC en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y que son de parecida efectividad.

Agente causal: estructura y ciclo vital del VJC

El VJC pertenece al género *Polyomavirus*, escindido desde hace unos años de los Papoviridae para constituir una familia propia, la Polyomaviridae¹, que acoge también a los virus BK y SV40 y a otros recientemente caracterizados².

Este virus tiene cápside icosaédrica y un genoma circular de ADN con doble cadena. La cepa tipo se denomina Mad-1 y tiene 5.130 nucleótidos³, que se reparten en 3 regiones funcionales: codificadora temprana, codificadora tardía y reguladora. La región temprana codifica la proteína reguladora T y la t. La región tardía codifica las proteínas estructurales VP1, VP2 y VP3 y una agnoproteína o LP1⁴. La región reguladora, situada entre las otras dos, contiene el promotor-cebador, el origen de replicación y el sitio de fijación del antígeno T. El virión completo mide 45 nm.

La proteína más importante dentro de las que se transcriben antes de la replicación —proteínas tempranas— es la T. Las funciones de este antígeno son numerosas: participa en la regulación de la transcripción y en la replicación e interactúa con el ADN, el ARN y las proteínas celulares⁵. A la proteína t se le atribuyen funciones de inducción del crecimiento, y podría participar en la transformación tumoral^{6,7}.

De las proteínas estructurales VP1, VP2 y VP3, la mayor es VP1, responsable de la conformación de la estructura icosaédrica y que contiene los epitopos para la inducción de anticuerpos y reconocimiento⁸. La agnoproteína facilitaría la llegada de VP1 al núcleo, el ensamblaje de la cápside y la propagación infecciosa de una a otra célula⁹, y parece que interacciona con T¹⁰.

La secuenciación genética de VJC, especialmente de VP1, ha permitido definir al menos 7 diferentes genotipos, de entre los que el más numeroso en europeos y americanos es el 1. La definición de estos genotipos supone un método para estudiar la transmisión poblacional del virus, y se ha correlacionado con su virulencia^{11,12}.

Existen 2 posibles estados del virus: actividad/lisis celular y latencia.

Inicialmente, los viriones se unen a receptores de membrana de las células próximas y son transportados al núcleo. La transcripción del genoma viral durante la infección se divide en 2 fases: precoz (antes de la replicación del ADN) y tardía (después). El ciclo lítico comienza con la expresión de la proteína temprana T¹³. T se fija al origen de replicación, anula la represión de ciertas enzimas de la célula e interactúa con la ADN polimerasa del hospedador, y por tanto da comienzo a la replicación viral. También activa la transcripción de

los genes tardíos, que formarán la cápside. La acumulación de muchos viriones completos en el núcleo de la célula infectada causa su muerte por lisis de membrana.

La replicación de VJC se controla primariamente en la transcripción. La transcripción de las proteínas tempranas, entre ellas T, está dirigida por un conjunto de factores celulares que interaccionan con su promotor en la región reguladora, entre ellos Tst-1, NF-1, Sp1, GBPI, NF-κB, YB-1, Pur-α y GF-1, responsables del tropismo hacia las células gliales cerebrales humanas, únicas en las que puede replicarse productivamente el virus^{4,5,14-30}. Los sitios más importantes de fijación de estos factores son 2 repeticiones en tándem de 98 pares de bases y un pentanucleótido repetido AGGGAAGGGA. Al comparar la expresión de VJC en células gliales y no gliales, la actividad del promotor vinculado a la síntesis de T era mucho mayor en las primeras^{15,31,32}, y las otras no podían por ello albergar replicación viral, producción de cápside o padecer infección lítica.

Según la estructura de la región reguladora, las líneas de VJC se dividen en arquetípicas y reordenadas³³. Se cree que los arquetipos son los responsables de la propagación entre la población y de la infección latente, y son incapaces de replicarse de manera efectiva en células gliales³⁴⁻⁴⁶.

El ciclo lítico del virus conduce a la destrucción del oligodendrocito, célula productora de mielinización de axones en el SNC. Cuando se afecta un número crítico de ellos se produce una lesión desmielinizante: ésta es la base patogénica de la LMP.

Sin embargo, otras posibilidades completan el abanico de acciones nocivas de este poliovirus. El concepto de latencia, en el cual no hay lisis del hospedador, está relacionado con el desarrollo de tumores. Hasta la fecha no se ha demostrado concluyentemente la implicación de este poliovirus en la carcinogénesis humana⁴⁷, pero sí se han descrito casos de neoplasias gliales con detección de VJC o su antígeno T en seres humanos⁴⁸⁻⁵¹, aunque sin confirmarse la relación de causalidad. En animales de experimentación pueden inducirse tumores neuroectodérmicos cuando se les inocula el VJC⁵². En estos casos se produce T sin haber ciclo lítico, para que la célula infectada no sea destruida, sino inmortalizada⁵³⁻⁵⁵. El antígeno T interacciona con proteínas supresoras de tumores del hospedador para habilitar un microambiente óptimo que propicie la replicación viral. Ejemplo de esto es la relación con la proteína p53, que altera la intervención de ésta sobre el ADN celular anómalo⁵⁶⁻⁵⁹. Asimismo, T también genera aberraciones cromosómicas en células de cultivo⁶⁰⁻⁶³.

La latencia de la infección se ha confirmado mediante detección del VJC en riñón y orina, y de anticuerpos en orina, entre otros^{35,36,64-72}. Los sitios de probable latencia son las células renales y los linfocitos B^{73,74}, y hay indicios de VJC en orina de trasplantados renales, embarazadas y sujetos sin inmunodepresión, aparte de en enfermos de LMP.

Respecto a la latencia en el SNC, las investigaciones son contradictorias: en unas se detecta el virus sólo en tejido cerebral de pacientes con LMP⁷⁵⁻⁸¹, y en otras, también en sanos⁸²⁻⁸⁷. En suma, es poco habitual el hallazgo del virus en SNC de individuos sin LMP⁸⁸.

La enfermedad: leucoencefalopatía multifocal progresiva

En 1952 se observaron por vez primera los síntomas de una nueva enfermedad descrita años después por Astrom y Richardson^{89,90}, la LMP. Los primeros casos correspondieron a 2 ancianas con leucemia linfática crónica y un síndrome neurológico rápidamente progresivo⁹¹. En 1961 Richardson sugirió una infección viral del SNC en inmunodeficientes como la causa de esta enfermedad⁹². Zu Rhein y Silverman encontraron en el núcleo de oligodendrocitos de los pacientes inclusiones cristalinas idénticas al virus poliovirus murino^{93,94}. Padgett et al⁹⁵ cultivaron en 1971 un virus similar a los papova a partir del cerebro de un enfermo de linfoma de Hodgkin con LMP, y lo llamaron "JC" por ser las iniciales del paciente.

Epidemiología

La distribución de la enfermedad ha variado sustancialmente desde entonces, sobre todo bajo la influencia de la epidemia del sida. El primer caso de LMP en un enfermo de sida se comunicó en 1982. Si antes los trastornos linfoproliferativos constituían la principal patología subyacente a la LMP, en 1991 el sida era la enfermedad de base en el 72% de los casos⁹⁶. La prevalencia de LMP en el sida se sitúa entre el 1 y el 10%, y hay una incidencia de 5,7 casos por 10 millones de habitantes y año^{96,97}, con un acusado predominio de varones y una media de edad de 38 años⁹⁸.

Al margen del sida, otras enfermedades que alteran la inmunidad mediada por células, las autoinmunes (incluidas las conectivopatías) y la inmunodepresión iatrogénica, especialmente en los trasplantados^{99,100}, constituyen patologías de riesgo para la LMP (tabla 1). En los últimos años, una terapia emergente, los anticuerpos monoclonales —utilizados en la lucha contra enfermedades de base inmune, como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn o artritis reumatoide— se suponen responsables de la aparición de la LMP como efecto secundario en un porcentaje escaso de tratados¹⁰¹⁻¹⁰³. El más conocido es el natalizumab¹⁰¹, pero también se ha descrito LMP con etanercept¹⁰⁴ y rituximab^{105,106}.

Historia natural y manifestaciones anatomopatológicas

La distribución de la infección por VJC es universal, y el reservorio, exclusivamente humano¹⁰⁷. La mayoría de la población se infecta en algún momento de su vida. A los 5 años de edad, al menos el 10% tiene anticuerpos anti VJC, y a los 14, la serología es positiva en el 65%. Se acepta que, como mínimo, el 75% de adultos tiene anticuerpos contra VJC, sin que manifiesten enfermedad. La mayor parte de los enfermos de LMP tenía anticuerpos previamente y éstos no se incrementan al aparecer los síntomas.

Se admite que el virus se establece en el ser humano mediante una infección latente, y que la LMP surgiría como reactivación de la infección^{74,108}. Se desconocen la puerta de entrada del virus y los sitios de replicación primaria^{93,109,110}, pero se especula con que el tejido amigdalal, estrechamente relacionado con una posible transmisión respiratoria y en el cual se ha encontrado VJC, podría ser el origen de

la infección^{111,112}, desde donde el virus se transferiría a linfocitos B y llegaría al riñón^{113,114}. Los linfocitos B activados, en el contexto de una deficiencia inmune, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y transmitir el virus a los oligodendrocitos encefálicos^{73,115,116}. En más del 95% de pacientes con LMP hay linfocitos periféricos infectados.

Aunque el riñón y los linfocitos B puedan albergar una infección latente, la replicación efectiva de VJC solamente ocurre en células gliales. La alteración de la inmunidad celular es el factor esencial en la patogenia de la infección activa, mientras que la inmunidad humoral está aceptablemente representada por la persistencia de anticuerpos en los pacientes.

La principal célula afectada por la reactivación viral es el oligodendrocito. Su destrucción masiva genera lesiones desmielinizantes, donde no hay vainas de mielina pero los axones están relativamente preservados^{89,117}. La muerte del oligodendrocito se cree que se produce por apoptosis. Los oligodendrocitos enfermos y todavía no destruidos están agrandados y presentan núcleos hiper cromáticos con inclusiones de VJC¹¹⁸, y tienden a ocupar la periferia de las lesiones.

Los astrocitos, otras células gliales, se afectan secundariamente y exhiben morfología anómala, gran tamaño y multinucleación, con núcleos heterocromáticos y mitosis anormales⁸⁹. En ellos ocurriría una infección abortiva relacionada con la aparición de neoplasias, bien porque los oligodendrocitos se resistan al proceso de transformación o por una mayor interacción con los factores supresores de tumores por parte del astrocito^{56,57,119}. De hecho, los tumores inducidos experimentalmente por poliomias son de estirpe astrocitaria, y los astrocitos no experimentan degeneración apoptótica¹²⁰.

Manifestaciones clínicas

La afectación del SNC en la LMP es de naturaleza multifocal y guarda relación con la ubicación de las lesiones desmielinizantes. Los 3 pilares clásicos de la semiología son déficit motor, deterioro cognitivo y alteración visual, y se ha señalado al primero como el más prevalente¹²¹⁻¹²³.

La enfermedad puede presentarse de manera insidiosa o abrupta. El comienzo subagudo es frecuente en forma de deterioro cognitivo y demenciación. El comienzo brusco o ictal suele manifestarse como un defecto campimétrico visual o una paresia motora de miembros.

La demencia traduce por lo común una afectación cerebral extensa y subcortical, expresada como lentificación y trastorno del comportamiento, en oposición a la demencia cortical de la enfermedad de Alzheimer.

Los déficits focales, como hemiparesia y hemihipoestesia, se deben a lesiones en la corteza cerebral o subcorticales. El defecto visual traduce la afectación del córtex occipital o de las vías temporooccipitales (tabla 2).

Las lesiones del tronco encefálico y del cerebelo ocasionan defectos focales bilaterales, paresias cruzadas, afectación de pares craneales y alteración del equilibrio, de las funciones vegetativas o de la conciencia.

Las crisis epilépticas, mucho menos frecuentes y que tienen por definición un origen cortical, pueden aparecer en una enfermedad de sustancia blanca como la LMP porque al propagarse interesan a conexiones subcorticales.

Pronóstico

El curso de la LMP es habitualmente subagudo y conduce al fallecimiento entre 1 mes y 1 año del comienzo de los síntomas^{90,117,124}. No obstante, hay enfermos con supervivencias inexplicablemente prolongadas^{117,125-127}. Estudios de supervivientes a largo plazo indican que la actividad de linfocitos T citotóxicos dirigidos contra VJC se relaciona con una detención en la progresión de la LMP^{128,129}. Hay asimismo constancia de remisiones completas, espontáneas o por la

Tabla 1
Enfermedades que se han asociado a leucoencefalopatía multifocal progresiva

Linfoma de Hodgkin
Linfoma no hodgkiniano
Leucemia linfática crónica
Linfosarcoma
Leucemia mielógena aguda
Leucemia mielógena crónica
Tuberculosis miliar
Sarcoidosis
Sida
Linfoma primario del SNC
Sarcoma reticulocelular
Inmunodeficiencia congénita
Trasplante renal
Trasplante de médula ósea
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Polimiositis
Mieloma múltiple
Policitemia rubra vera
Cáncer de mama, pulmón e hígado; timoma
Enfermedad de Whipple
Esprúe no tropical
Miastenia gravis
Inmunodeficiencia por colagenopatía vascular
Tumores gliales del SNC
Astrocitoma

De Mattson e Iwamoto⁹⁸.

Tabla 2

Frecuencia de los síntomas observados en el curso de la leucoencefalopatía multifocal progresiva

Déficit visual (24-48%)
• Hemianopsia
• Otros trastornos campimétricos
• Ceguera cortical
• Diplopía
Debilidad motora (31-86%)
• Monoparesia
• Hemiparesia
• Tetraparesia
• Anomalías de la marcha
Trastorno mental (36-66%)
• Cambios de la personalidad
• Estados confusionales
• Embotamiento mental
• Demencia
• Coma
• Síndrome de Gerstmann
• Síndromes del lóbulo parietal derecho
Incoordinación (11-40%)
Anomalías verbales (17-53%)
• Disartria
• Afasia
Parálisis de pares craneales (27-38%)
• Tercer par
• Sexto par
• Séptimo par
• Disfagia
Déficit sensorial (3-18%)
Cefalea (3-23%)
Crisis comiciales (3-22%)
Vértigo (2-4%)
Síntomas extrapiramidales (1%)

De Mattson e Iwamoto⁹⁸.

retirada de medicación inmunosupresora⁹⁸. En la LMP asociada a sida son de mejor pronóstico el recuento elevado de linfocitos T CD4, el tratamiento con terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART), la carga viral reducida de VIH, el inicio del sida como LMP, la carga viral escasa de VJC en el LCR, la ausencia de efecto de masa radiológico y de progresión neurológica a los 2 meses de tratamiento y, con discrepancias, las lesiones captadoras de contraste en la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM)¹²⁹⁻¹³⁷.

Mientras que la introducción de la HAART en el tratamiento del sida ha conseguido disminuir la tasa de enfermedades oportunistas neurológicas como el linfoma del SNC, la encefalitis toxoplásmica, la encefalopatía por VIH, la meningitis criptocócica o la polineuropatía asociada al VIH¹³⁸, no ha variado las cifras de LMP, que incluso se han incrementado¹³⁸⁻¹⁴², aunque sí ha mejorado el pronóstico de la LMP ya declarada¹⁴³.

Diagnóstico

En la práctica clínica, un paciente inmunodeficiente con sintomatología neurológica multifocal subaguda y no regresiva, tras descartar otros agentes, en ausencia de fiebre y de infección piógena y con una neuroimagen típica, tiene una alta probabilidad de padecer LMP. Las técnicas utilizadas en el diagnóstico de esta enfermedad son:

Radiología

El diagnóstico puede efectuarse por TC o por RM cerebrales, si bien ambas son inespecíficas. La RM es más sensible y puede detec-

tar lesiones ausentes de la TC, especialmente las pequeñas, las recientes o las de la fosa posterior.

Las lesiones típicas de la LMP son bilaterales en el 75% de los casos, y se localizan frecuentemente en la sustancia blanca de alrededor de los ventrículos cerebrales o en la subcortical, especialmente en la unión córtico-subcortical y en los lóbulos parietal, occipital y frontal. Se afectan menos el córtex, los ganglios basales, el cerebelo y el tronco cerebral, y menos aún la médula espinal^{144,145}. Los casos de LMP asociada al sida se caracterizan por la participación de las estructuras de fosa posterior, los ganglios basales y los lóbulos temporales, topografías inusuales en la enfermedad^{146,147}.

Las lesiones son inicialmente asimétricas, y al evolucionar la enfermedad tienden a confluir hasta dibujar una disposición simétrica⁷. En la TC y en la secuencia T1 de la RM están hipoatenuadas, y en secuencias FLAIR y T2 de la RM son hiperintensas (figs. 1 y 2). No suele haber desplazamiento de estructuras adyacentes ("efecto de masa") ni realce con el contraste intravenoso¹⁴⁸ (fig. 3).

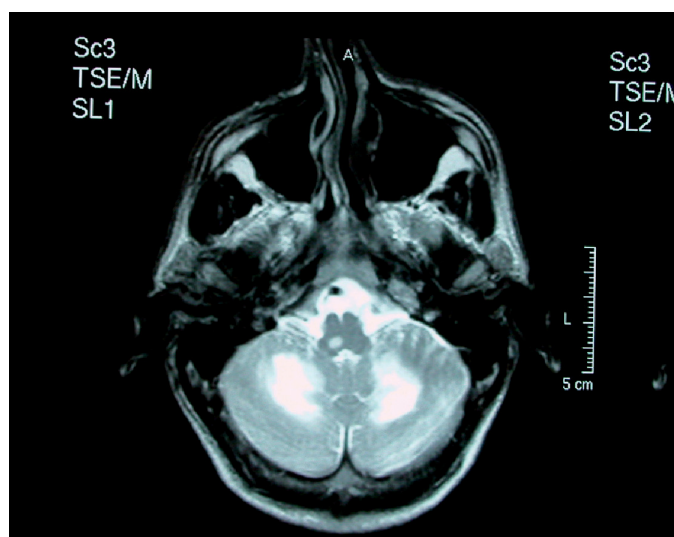


Figura 1. Resonancia magnética craneal, secuencia T2 de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva. Afectación cerebelosa bilateral y de bulbo raquídeo. Original.

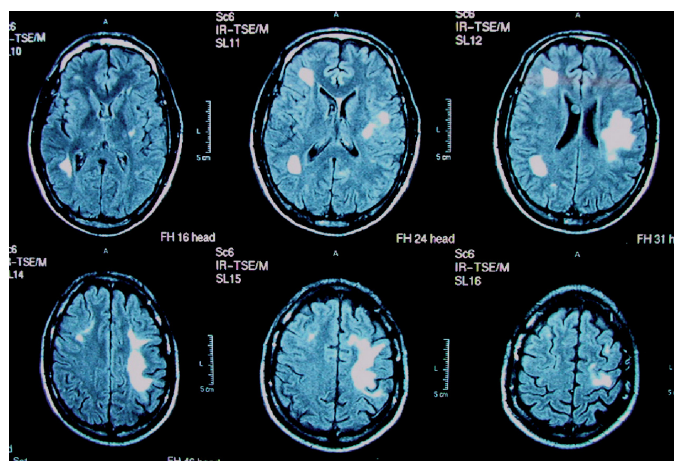


Figura 2. Resonancia magnética craneal, secuencia FLAIR de un paciente con leucoencefalopatía multifocal progresiva. Afectación frontal y parietal bilateral y asimétrica. Original.

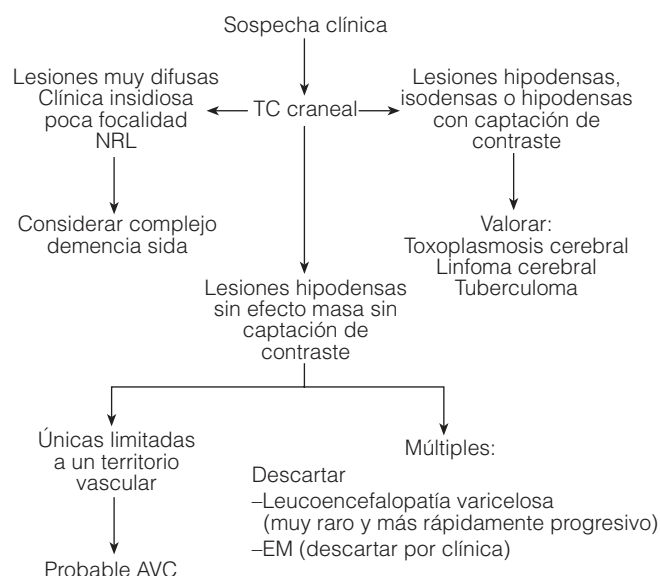


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la leucoencefalopatía multifocal progresiva mediante TC craneal. TC: tomografía computarizada; AVC: accidente vascular cerebral. (Tomada de Abós¹⁴⁸.)

Histología

Si la clínica o la radiología son insuficientes para el diagnóstico de LMP, se puede recurrir a la histología. La biopsia cerebral es, hasta la fecha, el único método de certeza para LMP¹³⁵, y se prefieren las técnicas de estereotaxia por su menor morbilidad¹⁴⁹.

Análisis molecular

Constituye hoy el método de mayor fiabilidad —al margen de la anatomía patológica— y el de mayor potencial futuro. La técnica más estudiada y de mejores resultados es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que detecta el ADN del VJC en el LCR en los casos de LMP mediante amplificaciones sucesivas^{121,137,150-157}. Actualmente se acepta un diagnóstico de LMP basado en la sintomatología, la neuroimagen y la PCR, sin necesidad de biopsia, aunque no constituye una técnica de certeza como ésta¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Otras técnicas

Determinaciones de anticuerpos frente a VJC, análisis bioquímico de LCR y detección del virus en orina son poco útiles, y la viruria se ha demostrado en inmunodeficientes sin LMP, en gestantes e incluso en sujetos sanos^{43,161,162}. La tomografía por emisión de positrones (PET) podría diferenciar la LMP del linfoma, si bien se han referido resultados contradictorios y es una técnica poco accesible¹⁶³.

Diagnóstico diferencial

Diversas enfermedades plantean dificultades de diferenciación con la LMP:

Toxoplasmosis cerebral

Es la enfermedad más prevalente en el enfermo de sida con síntomas neurológicos, pero últimamente está en regresión^{164,165}. También es la causa más frecuente de lesiones expansivas intracraneales en estos pacientes. Produce cefalea, estado confusional, déficit focales, fiebre y crisis epilépticas^{166,167}. A diferencia de la LMP, las lesiones se realzan anularmente con el contraste y tienen efecto de masa, y hay muy buena respuesta a los antitoxoplásmicos.

Linfoma cerebral primario

Es la segunda causa más frecuente de enfermedad focal cerebral en enfermos de sida¹³⁵. Se distingue de la LMP por la captación de contraste y el efecto de masa de las lesiones radiológicas, los síntomas generales como fiebre, sudoración y pérdida de peso, y la mayor prevalencia de comicialidad.

Encefalopatía por virus de la inmunodeficiencia humana

Se caracteriza por demencia subaguda, trastorno de la marcha y alteración de la conducta. Hay menor tendencia a la focalidad en la neuroimagen y en la exploración clínica que en la LMP.

Enfermedad por citomegalovirus

Afecta también al sistema nervioso periférico. Se manifiesta como encefalitis o ventriculoencefalitis. La participación extracranial y el trastorno de la conciencia delimitan las diferencias con la LMP.

Tuberculosis del sistema nervioso central

Se presenta como meningitis, tuberculoma o absceso cerebral; puede haber hipercaptación de meninges o realce de las lesiones con el contraste radiológico. El diagnóstico se basa en el análisis del LCR, y es definitiva la presencia del bacilo de Koch en su cultivo.

Enfermedad del sistema nervioso central sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La más prevalente es la enfermedad desmielinizante primaria, sobre todo la esclerosis múltiple. La evolución de esta patología es crónica, y suele consistir en brotes focales total o parcialmente reversibles con esteroides, y la autonomía del enfermo no suele verse comprometida hasta fases avanzadas. Las lesiones radiológicas son más pequeñas y de contornos más definidos que la LMP, y tienden a situarse periventricularmente. El hallazgo de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en el LCR es de gran importancia en el diagnóstico.

Tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva

La importancia del correcto diagnóstico de LMP se debe a que permite el establecimiento de un pronóstico vital y la exclusión de otras entidades semejantes semiológicamente pero con un tratamiento eficaz, del que carece la LMP.

Se han ensayado numerosos fármacos, sin claro beneficio con ninguno. Los más conocidos fueron el arabinósido de citosina y el cidofovir, de resultados controvertidos^{122,168-173}.

Muchos estudios han relatado posteriormente supervivencias aumentadas en pacientes con VIH y LMP tratados con HAART^{143,174-183}. Se supone que la terapia HAART produce una restauración inmune, pues incrementa el recuento de linfocitos CD4 y disminuye la presencia de VJC en el LCR^{178,183,184}. Por ello, ésta se considera la mejor alternativa farmacológica en la LMP. Sin embargo, se ha observado también ausencia de mejoría neurológica a pesar de la buena respuesta inmunoviológica al tratamiento, e incluso se ha comunicado progresión clínica y radiológica, supuestamente por el aumento de respuesta inflamatoria en los buenos respondedores: es el “síndrome de reconstitución inmune”^{183,185-189}.

Se ha postulado que el cidofovir sería la opción más razonable si no hay mejoría o tolerancia de la terapia HAART¹⁹⁰.

Infección conjunta por virus de la inmunodeficiencia humana y virus JC

La comorbilidad de las infecciones por VIH y VJC determina cambios sutiles en el patrón de la LMP, que comprenden variaciones demográficas (disminución de la edad media de los pacientes y aumento de la proporción de varones), macroscópicas (con mayor implicación de la fosa posterior) y microscópicas (con frecuentes infiltrados inflamatorios perivasculares)^{146,147,191-194}.

La mayoría de las investigaciones sobre el vínculo molecular de ambos virus tienen como diana a la proteína tat del VIH-1, que actuaría favoreciendo la síntesis de proteínas estructurales de VJC al interactuar con su promotor tardío¹⁹⁵⁻²⁰⁰.

La infección por el VIH-1 puede, por otra parte, provocar la disrupción de la barrera hematoencefálica y facilitar el acceso al cerebro de linfocitos B infectados por el VJC²⁰¹⁻²⁰³.

Bibliografía

- Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al. Polyomaviridae. En: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al, editors. Virus taxonomy: the classification and nomenclature of viruses. The seventh report of the international committee on taxonomy of viruses. San Diego: Academy Press; 2000. p. 241-6.
- Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology*. 2009;384:266-73.
- Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol*. 1984;51:458-69.
- Raj GV, Khalili K. Transcriptional regulation: lessons from the human neurotropic polyomavirus, JCV. *Virology*. 1995;213:283-91.
- Frisque RJ, White FA. The molecular biology of JC virus, causative agent of progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Ross RP, editor. Molecular neurovirology – pathogenesis of viral CNS infections. Totowa: Humana Press; 1992. p. 25-158.
- Walker DL, Padgett BL, Zuerlein GM, Albert AE, Marsh RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science*. 1973;181:674-6.
- Weber T, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: molecular biology, pathogenesis and clinical impact. *Intervirology*. 1997;40:98-111.
- Sabath BF, Major EO. 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:S180-6.
- Cole CN. Polyomavirinae: the viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, et al, editors. Fields virology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 1997-2025.
- Safak M, Barrucco R, Darbinyan A, Okada Y, Nagashima K, Khalili K. Interaction of JC virus agno protein with T antigen modulates transcription and replication of the viral genome in glial cells. *J Virol*. 2001;75:1476-86.
- Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Singer EJ, Baumhelfner RW, Stoner GL. JC virus type 2B is found more frequently in brain tissue of progressive multifocal leukoencephalopathy patients than in urine from controls. *J Hum Virol*. 1998;1:200-6.
- Sala M, Vartanian JP, Kousignian P, Delfraissy JF, Taoufik Y, Wain-Hobson S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: absence of correlation between JC virus neurovirulence and polymorphisms in the transcriptional control region and the major capsid protein loci. *J Gen Virol*. 2001;82:899-907.
- Gordon J, Gallia GL, Del Valle L, Amini S, Khalili K. Human polyomavirus JCV and expression of myelin genes. *J Neurovirol*. 2000;6 Suppl 2:S92-7.
- Walker DL, Frisque RJ. The biology and molecular biology of JC virus. En: Slazman NP, editor. The papovaviridae: the polyomaviruses. New York: Plenum Publishing C.; 1986. p. 327-77.
- Feigenbaum L, Khalili K, Major E, Khoury G. Regulation of the host range of human papovavirus JCV. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84:3695-8.
- Khalili K, Rappaport J, Khoury G. Nuclear factors in human brain cells bind specifically to the JCV regulatory region. *EMBO J*. 1988;7:1.205-10.
- Tada H, Lashgari M, Rappaport J, Khalili K. Cell type-specific expression of JC virus early promoter is determined by positive and negative regulation. *J Virol*. 1989;63:463-6.
- Major EO, Amemiya K, Elder G, Houff SA. Glial cells of the human developing brain and B cells of the immune system share a common DNA binding factor for recognition of the regulatory sequences of the human polyomavirus, JCV. *J Neurosci Res*. 1990;27:461-71.
- Kerr D, Khalili K. A recombinant cDNA derived from human brain encodes a DNA binding protein that stimulates transcription of the human neurotropic virus JCV. *J Biol Chem*. 1991;266:15876-81.
- Feigenbaum L, Hinrichs SH, Jay G. JC virus and simian virus 40 enhancers and transforming proteins: role in determining tissue specificity and pathogenicity in transgenic mice. *J Virol*. 1992;66:1176-82.
- Henson J, Saffer J, Furneaux H. The transcription factor Sp1 binds to the JC virus promoter and is selectively expressed in glial cells in human brain. *Ann Neurol*. 1992;32:72-7.
- Ranganathan PN, Khalili K. The transcriptional enhancer element, kappa B, regulates promoter activity of the human neurotropic virus, JCV, in cells derived from the CNS. *Nucleic Acids Res*. 1993;21:1959-64.
- Wegner M, Drolet DW, Rosenfeld MG. Regulation of JC virus by the POU-domain transcription factor Tst-1: implications for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:4743-7.
- Kerr D, Chang CF, Chen N, Gallia G, Raj G, Schwartz B, et al. Transcription of a human neurotropic virus promoter in glial cells: effect of YB-1 on expression of the JC virus late gene. *J Virol*. 1994;68:7637-43.
- Raj GV, Khalili K. Identification and characterization of a novel GGA/C-binding protein, GBP-i, that is rapidly inducible by cytokines. *Mol Cell Biol*. 1994;14:7770-81.
- Chen NN, Chang CF, Gallia GL, Kerr DA, Johnson EM, Krachmarov CP, et al. Cooperative action of cellular proteins YB-1 and Pur alpha with the tumor antigen of the human JC polyomavirus determines their interaction with the viral lytic control element. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:1087-91.
- Chen NN, Khalili K. Transcriptional regulation of human JC polyomavirus promoters by cellular proteins YB-1 and Pur alpha in glial cells. *J Virol*. 1995;69:5843-8.
- Chang CF, Gallia GL, Muralidharan V, Chen NN, Zoltick P, Johnson E, et al. Evidence that replication of the human neurotropic JC virus DNA in glial cells is regulated by the sequence-specific single-stranded DNA-binding protein Pur alpha. *J Virol*. 1996;70:4150-6.
- Raj GV, Safak M, MacDonald GH, Khalili K. Transcriptional regulation of human polyomavirus JC: evidence for a functional interaction between RelA (p65) and the Y-box-binding protein, YB-1. *J Virol*. 1996;70:5944-53.
- Safak M, Gallia GL, Khalili K. Reciprocal interaction between two Cellular proteins, Puralpha and YB-1, modulates transcriptional activity of JCV in glial cells. *Mol Cell Biol*. 1999;19:2712-23.
- Kenney S, Natarajan V, Strika V, Khoury G, Salzman NP. JC virus enhancer-promoter active in human brain cells. *Science*. 1984;226:1337-9.
- Lashgari M, Tada H, Amini S, Khalili K. Regulation on JCV promoter function. Transactivation of JCV promoter by JCV and SV40 early proteins. *Viol*. 1989;170:292-5.
- 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;7:280-7.
- Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, Ueki T, Aso Y, Hara K, et al. Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J Virol*. 1990;64:3139-43.
- Flaegstad T, Sundsfjord A, Arthur RR, Pedersen M, Traavik T, Subramani S. Amplification and sequencing of the control regions of BK and JC virus from human urine by polymerase chain reaction. *Virology*. 1991;180:553-60.
- Markowitz RB, Eaton BA, Kubik MF, Latorra D, McGregor JA, Dynan WS. BK virus and JC virus shed during pregnancy have predominantly archetypal regulatory regions. *J Virol*. 1991;65:4515-19.
- Tominaga T, Yogo Y, Kitamura T, Aso Y. Persistence of archetypal JC virus DNA in normal renal tissue derived from tumor-bearing patients. *Virology*. 1992;186:736-41.
- White FA, Ishaq M, Stoner GL, Frisque RJ. JC virus DNA is present in many human brain samples from patients without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*. 1992;66:5726-34.
- Ault GS, Stoner GL. Human polyomavirus JC promoter/enhancer rearrangement patterns from progressive multifocal leukoencephalopathy brain are unique derivatives of a single archetypal structure. *J Gen Virol*. 1993;74:1499-507.
- Kitamura T, Kunitake T, Guo J, Tominaga T, Kawabe K, Yogo Y. Transmission of the human polyomavirus JC virus occurs both within the family and outside the family. *J Clin Microbiol*. 1994;32:2359-63.
- Kunitake T, Kitamura T, Guo J, Taguchi F, Kawabe K, Yogo Y. Parent-to-child transmission is relatively common in the spread of the human polyomavirus JC virus. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1448-51.
- Guo J, Kitamura T, Ebihara H, Sugimoto C, Kunitake T, Takehisa J, et al. Geographical distribution of the human polyomavirus JC virus type A and B and isolation of a new type from Ghana. *J Gen Virol*. 1996;77:919-27.
- Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Stoner GL. Genotype profile of human polyomavirus JC excreted in urine of immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol*. 1996;34:159-64.
- Daniel AM, Swenson JJ, Mayreddy RP, Khalili K, Frisque RJ. Sequences within the early and late promoters of archetypal JC virus restrict viral DNA replication and infectivity. *Virology*. 1996;216:90-101.
- Sugimoto C, Kitamura T, Guo J, Al-Ahdal MN, Shchelkunov SN, Otova B, et al. Typing of urinary JC virus DNA offers a novel means of tracing human migrations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:9191-6.
- Ciappi S, Azzi A, De Santis R, Leoncini F, Sterrantino G, Mazzotta F, et al. Archetypal and rearranged sequences of human polyomavirus JC transcription control region in peripheral blood leukocytes and in cerebrospinal fluid. *J Gen Virol*. 1999;80:1017-23.
- Arthur RR, Grossman SA, Ronnett BM, Bigner SH, Vogelstein B, Shah KV. Lack of association of human polyomaviruses with human brain tumors. *J Neurooncol*. 1994;20:55-8.
- Dörries K, Loeber G, Meixenberger J. Association of polyomavirus JC, SV40 and BK with human brain tumors. *Virology*. 1987;160:268-70.

49. Rencic A, Gordon J, Otte J, Curtis M, Kovatich A, Zoltick P, et al. Detection of JC virus DNA sequence and expression of the viral oncoprotein, tumor antigen, in brain of immunocompetent patient with oligoastrocytoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:7352-7.
50. Boldorini R, Caldarelli-Stefano R, Monga G, Zocchi M, Mediatì M. PCR detection of JC virus DNA in the brain tissue of a 9-year-old child with pleomorphic xanthoastrocytoma. *J Neurovirol.* 1998;4:242-5.
51. Okamoto H, Mineta T, Ueda S, Nakahara Y, Shiraishi T, Tamiya T, et al. Detection of JC virus DNA sequences in brain tumors in pediatric patients. *J Neurosurg.* 2005;102 Suppl 3:294-8.
52. Zu Rhein GM. Studies of JC virus-induced tumors in the syrian hamster. En: Sever JL, Madden DM, editors. *Polyomaviruses and human neurological disease.* New York: AR Liss; 1983. p. 205-21.
53. Khalili K, Krynska B, Del Valle L, Katsetos CD, Croul S. Medulloblastomas and the human neurotropic polyomavirus JC virus. *Lancet.* 1999;353:1152-3.
54. Imperiale MJ. The human polyomaviruses, BKV and JCV: molecular pathogenesis of acute disease and potential role in cancer. *Virology.* 2000;267:1-7.
55. Del Valle L, White MK, Khalili K. Potential mechanisms of the human polyomavirus JC in neural oncogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67:729-40.
56. Ariza A, Mate JL, Fernández Vasalo A, Gómez Plaza C, Pérez Piteira J, Pujol M, et al. P53 and proliferating cell nuclear antigen expression in JC virus-infected cells of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Hum Pathol.* 1994;25:1341-5.
57. Ariza A, Mate JL, Serrano S, Isamat M, Keyzers U, Aracil C, et al. DNA amplification in glial cells of progressive multifocal leukoencephalopathy: an image analysis study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996a;55:729-33.
58. Ariza A, Von-Uexkull-Guldeband C, Mate JL, Isamat M, Aracil C, Cruz Sánchez FF, et al. Accumulation of wild-type p53 protein in progressive multifocal leukoencephalopathy: a flow of cytometry and DNA sequencing study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996b;55:144-9.
59. Nowak JA, Mhawech P, Wirtanen CW. P53 and JC virus infection in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Hum Pathol.* 1995;26:808-9.
60. Theile M, Grabowski G. Mutagenic activity of BKV and JCV in human and other mammalian cells. *Arch Virol.* 1990;113:221-33.
61. Tognon M, Casalone R, Martini F, De Mattei M, Granata P, Minelli E, et al. Large T antigen coding sequences of two DNA tumor viruses, BK and SV40, and nonrandom chromosome changes in two glioblastoma cell lines. *Cancer Genet Cytogenet.* 1996;90:17-23.
62. Neel JV, Major EO, Awa AA, Glover T, Burgess A, Traub R, et al. Hypothesis: "rogue cell"-type chromosomal damage in lymphocytes is associated with infection with the JC human polyoma virus and has implications for oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:2690-5.
63. TrabANELLI C, Corallini A, Gruppioni R, Sensi A, Bonfatti A, Campioni D, et al. Chromosomal aberrations induced by BK virus T antigen in human fibroblasts. *Virology.* 1998;243:492-6.
64. Coleman DV, Gardner SD, Field AM. Human polyomavirus infection in renal allograft recipients. *Br Med J.* 1973;iii: 371-5.
65. Lecatsas G, Prozesky OW, Van Wyk J, Els HJ. Papovavirus in urine after renal transplantation. *Nature.* 1973;241:343-4.
66. Gibson PE, Gardner SD, Porter AA. Detection of human polyomavirus DNA in urine specimens by hybridot assay. *Arch Virol.* 1985;84:233-40.
67. Cobb JJ, Wickenden C, Snell ME, Hulme B, Malcolm AD, Coleman DV. Use of hybridot assay to screen for BK and JC polyomaviruses in nonimmunosuppressed patients. *J Clin Pathol.* 1987;40:777-81.
68. Arthur RR, Shah KV, Yolken RH, Charache P. Detection of human papovaviruses BKV and JCV in urines by ELISA. *Prog Clin Biol Res.* 1983;105:169-76.
69. Arthur RR, Dagostin S, Shah KV. Detection of BK virus and JC virus in urine and brain tissue by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1989;27:1174-9.
70. Dörries K, Ter Meulen V. Progressive multifocal leukoencephalopathy: detection of papovavirus JCV in kidney tissue. *J Med Virol.* 1983;11:307-17.
71. 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;161:1128-33.
72. Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF, Cohen JA, Dynan WS. Incidence of BK virus and JC virus viraemia in Human Immunodeficiency Virus-infected and -uninfected subjects. *J Infect Dis.* 1993;167:13-20.
73. Houff SA, Major EO, Katz DA, Kufta CV, Sever JL, Pittaluga S, et al. Involvement of JC virus-infected mononuclear cells from the bone marrow and spleen in the pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 1988;318:301-5.
74. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:49-73.
75. Telenti A, Aksamit AJ, Proper J, Smith TF. Detection of JC virus DNA by polymerase chain reaction in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis.* 1990;162:858-61.
76. Henson J, Rosenblum M, Armstrong D, Furneaux H. Amplification of JC virus DNA from brain and cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1991;41:1967-71.
77. Buckle GJ, Godec MS, Rubi JU, Tornatore C, Major EO, Gibbs CJ, et al. Lack of JC viral genomic sequences in multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol.* 1992;32:829-31.
78. Rodríguez C, Conticchio LM, Morgello S. Is JC virus latent in brain? A study utilizing polymerase chain reaction. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1992;51:372.
79. Ishaq M, Stoner GL. Tri-primer PCR can distinguish free and cloned viral DNA in a single reaction. *J Virol Methods.* 1993;42:95-8.
80. Moret H, Guichard M, Matherson S, Katlama C, Sazdovitch V, Huraux JM, et al. Virological diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: Detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid and brain tissue of AIDS patients. *J Clin Microbiol.* 1993;31:3310-3.
81. Perrons CJ, Fox JD, Miller RF, Lucas SB, Tedder RS. Molecular analysis of polyomaviruses associated with neurological disease in immunosuppressed patients. *Neuroscience of HIV infection.* Vancouver: Basic and Clinical Frontiers; 1994.
82. Mori M, Kurata H, Tajima M, Shimada H. JC virus detection in brain tissue from elderly patients by in situ hybridization. *Ann Neurol.* 1991;29:428-32.
83. Elsner C, Dörries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology.* 1992;191:72-80.
84. Quinlivan EB, Norris M, Bouldin TW, Suzuki K, Meeker R, Smith MS, et al. Subclinical central nervous system infection with JC virus in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1992;166:80-5.
85. Ferrante P, Caldarelli-Stefano R, Omodeo Zorini E, Vago L, Boldorini R, Costanzi G. PCR detection of JC virus DNA in brain tissue from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Virol.* 1995;47:219-25.
86. Vago L, Cinque P, Sala E, Nebuloni M, Caldarelli R, Racca S, et al. JCV-DNA and BKV-DNA in the CNS tissue and CSF of AIDS patients and normal subjects. Study of 41 cases and review of the literature. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;12:139-46.
87. Pérez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol.* 2008;64:379-87.
88. Weber T, Frye S, Bodemer M, Otto M, Lüke W. Clinical implications of nucleic acid amplification methods for the diagnosis of viral infections of the nervous system. *J Neurovirol.* 1996;2:175-90.
89. Astrom KE, Mancall E, Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease. *Brain.* 1958;81:93-111.
90. Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy 30 years later. *N Engl J Med.* 1982;318:315-7.
91. Henson JW, Louis DN. Edward Peirson Richardson Jr (1918-1998) and the discovery of PML. *J Neurovirol.* 1999;5:325-6.
92. Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 1961;265:815-23.
93. Zu Rhein GM, Chou S. Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease. *Science.* 1965;148:1477-9.
94. Zu Rhein GM. Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Prog Med Virol.* 1969;11:185-247.
95. Padgett BL, Walker DL, Zu Rhein GM, Eckroade RJ. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet.* 1971;1:1257-60.
96. 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;41:1733-6.
97. Holman RC, Torok TJ, Belay ED, Janssen RS, Schonberger LB. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the United States, 1979-1994: increased mortality associated with HIV infection. *Neuroepidemiology.* 1998;17:303-9.
98. Mattson DH, Iwamoto FM. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Medlink Neurology.* 2002.
99. Kneitz C, Wiendl H. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatic disease. *Z Rheumatol.* 2008;67:292-4.
100. Alibert S, Gérolami R, Tammam D, Borentain P, Tissot-Dupont H, Zandotty C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy secondary to JC virus infection after liver transplantation and treatment of recurrent hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:473-5.
101. Aksamit AJ. Review of progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *Neurologist.* 2006;12:293-8.
102. Hutchinson M. Natalizumab: a new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:259-68.
103. Boren EJ, Cheema GS, Naguwa SM, Ansari AA, Gershwin ME. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2008;30:90-8.
104. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, Sukawa Y, Saito M, Suzuki C, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17:72-4.
105. Freim Wahl SG, Folvik MR, Torp SH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2007;26:68-73.
106. Bonavita S, Conforti R, Russo A, Sacco R, Tessitore A, Gallo A, et al. Infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with fludarabine and rituximab. *Neurol Sci.* 2008;29:37-9.
107. Monforte R, Ribera G, Graus F. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Med Clin (Barc).* 1989;92:511-5.
108. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* 1983;147:676-84.
109. Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an opportunistic viral infection of the central nervous system. En: Vinken P, Bruyn G, editors. *Handbook of clinical neurology.* New York: Elsevier North Holland Inc.; 1978. p. 307-29.
110. Taguchi F, Kajioka J, Miyamura T. Prevalence rate and age of acquisition of antibodies against JC virus and BK virus in human sera. *Microbiol Immunol.* 1982;26:1057-64.

111. Monaco MC, Atwood WJ, Gravel 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;70:7004-12.
112. Monaco MCG, 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;72:9918-23.
113. Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, Hara K, Iida T, Taguchi F, et al. Sequence rearrangement in JC virus DNAs molecularly cloned from immunosuppressed renal transplant patients. *J Virol.* 1991;65:2422-8.
114. Lisignoli G, Monaco MC, Facchini A, Torreguzzi S, Cattini L, Hilbert DM, et al. In vitro cultured stromal cells from human tonsils display a distinct phenotype and induce B cell adhesion and proliferation. *Eur J Immunol.* 1996;26:17-27.
115. Tornatore C, Berger JR, Houff SA, Curfman B, Meyers K, Winfield D, et al. Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1992;31:454-62.
116. Dubois V, Lafon ME, Ragnaud JM, Pellegrin JL, Damasio F, Baudouin C, et al. Detection of JC virus DNA in the peripheral blood leukocytes of HIV-infected patients. *AIDS.* 1996;10:353-8.
117. Weller R. Pathology of multiple sclerosis. Relationship of other human demyelinating diseases to multiple sclerosis. En: Matthews WB, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. p. 338-9.
118. Hou J, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy: JC virus induce demyelination in the immune compromised host. *J Neurovirol.* 2000;6 Suppl 2: S98-100.
119. Astrom KE, Stoner GL. Early pathological changes in progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of two asymptomatic cases occurring prior to the AIDS epidemic. *Acta Neuropathol Ber.* 1994;88:93-105.
120. Richardson-Burns SM, Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy and apoptosis of infected oligodendrocytes in the central nervous system of patients with and without AIDS. *Arch Neurol.* 2002;59:1930-6.
121. Monno L, Di Stefano M, Zimatore GB, Andreola CF, Appice A, Perulli LM, et al. Measurement of viral sequences in cerebrospinal fluid of AIDS patients with cerebral white-matter lesions using polymerase chain reaction. *AIDS.* 1998;12:581-90.
122. Enting RH, Portegies P. Cytarabine and highly active antiretroviral therapy in HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol.* 2000;247:134-8.
123. Gómez-González MB, Girón-González JA, Rodríguez-Iglesias MA, Pérez-Gracia MT. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the province of Cádiz, Spain. *Rev Neurol.* 2008;47:231-5.
124. Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, Leeds NE, Llena J. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol.* 1985;17:344-9.
125. Kepes JJ, Chou SM, Price LW Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy with 10 year survival in a patient with nontropical spore: report of a case with unusual light and electron microscopic features. *Neurology.* 1975;25:1006-12.
126. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1998;44:341-9.
127. Rosas MJ, Simoes Ribeiro F, An SF, Sousa N. Progressive multifocal leukoencephalopathy: unusual MRI findings and prolonged survival in a pregnant woman. *Neurology.* 1999;52:657-9.
128. Du Pasquier RA, Clark KW, Smith PS, Joseph JT, Mazullo JM, De Girolami U, et al. JC-virus specific cellular immune response correlates with a favorable clinical outcome in HIV-infected individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2001;7:318-22.
129. Koralknik JJ, Du Pasquier RA, Letvin NL. JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes in individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 2001;75:3483-7.
130. Wheeler AL, Truwit ChL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Byrne WR, Hannon RN. Progressive multifocal leukoencephalopathy: contrast enhancement on CT scans and MR images. *Am J Roentgenol.* 1993;161:1049-51.
131. Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Boos 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? *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1896-906.
132. Yiannoutsos CT, Major EO, Curfman B, Jensen PN, Gravel M, Hou J, et al. Relation of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid to survival in acquired immunodeficiency syndrome patients with biopsy-proven progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1999;45:816-21.
133. Taoufik Y, Delfraissy JF, Gansault J. Highly active antiretroviral therapy does not improve survival of patients with high JC virus load in the cerebrospinal fluid at progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosis. *AIDS.* 2000;14:758-9.
134. 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. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:977-84.
135. Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2002;34:103-15.
136. García de Viedma D, Díaz Infantes M, Miralles P, Berenguer J, Marín M, Muñoz L, et al. JC virus load in progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of the correlation between the viral burden in cerebrospinal fluid, patient survival, and the volume of neurological lesions. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1568-75.
137. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, Boschini A, Bertelli D, Mena M, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:738-44.
138. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luca DA, Murri R, Giancola ML, et al. AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology.* 2000;55:1194-200.
139. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 1999;13:1933-42.
140. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:376-80.
141. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Griseti S, Murri R, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol.* 2001;7:323-8.
142. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleiberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic incidence changes: multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology.* 2001;56:257-60.
143. Tassie JM, Gansault J, Bentata M, Deloumeaux J, Boue F, Billaud E, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *AIDS.* 1999;13:1881-7.
144. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology.* 1993;187:233-40.
145. Aksamit AJ Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the pathology and pathogenesis. *Microsc Res Tech.* 1995;32:302-11.
146. Kuchelmeister K, Bergmann M, Gullotta F. Cellular changes in the cerebellar granular layer in AIDS-associated PML. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993;19:398-401.
147. Hainfellner JA, Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus related opportunistic infections and related neoplasms. En: Berger JR, Levy RM, editors. *AIDS and the nervous system*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997. p. 481-515.
148. Abós J. Complicaciones neurológicas en pacientes infectados por el VIH-1. *Rev Neurol.* 1996;24:1569-76.
149. Chappell ET, Guthrie BL, Orenstein J. The role of stereotactic biopsy in the management of HIV-related focal brain lesions. *Neurosurgery.* 1992;30:825-59.
150. Wolcott MJ. Advances in nucleic acid-based detection methods. *Clin Microbiol Rev.* 1992;5:370-86.
151. Weber T, Turner RW, Frye S, Lüke W, Kretzschmar HA, Lüer W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed by amplification of JC virus-specific DNA from cerebrospinal fluid. *AIDS.* 1994;8:49-57.
152. Weber T, Turner RW, Frye S, Ruf B, Haas J, Schielke E, et al. Specific diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by polymerase chain reaction. *J Infect Dis.* 1994;169:1138-41.
153. Fong IW, Britton CB, Luinstra KE, Toma E, Mahony JB. Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol.* 1995;33:484-6.
154. Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, Pirskanen R, Morfeldt L, Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol.* 1996;34:2929-32.
155. Fedele CG, Ciardi M, Delia S, Echevarría JM, Tenorio A. Multiplex polymerase chain reaction for the simultaneous detection and typing of polyomavirus JC, BK and SV40 DNA in clinical samples. *J Virol Methods.* 1999;82:137-44.
156. Fedele CG, Avellón A, Ciardi M, Delia S, Tenorio A. Quantitation of polyomavirus DNA by a competitive nested polymerase chain reaction. *J Virol Methods.* 2000;88:51-61.
157. García de Viedma D, Alonso R, Miralles P, Berenguer J, Rodríguez Créixems M, Bouza E. Dual qualitative-quantitative nested PCR for detection of JC virus in cerebrospinal fluid: high potential for evaluation and monitoring of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol.* 1999;37:724-8.
158. Ueki K, Richardson E, Henson J, Louis D. In situ polymerase chain reaction demonstration of JC virus in progressive multifocal leukoencephalopathy, including an index case. *Ann Neurol.* 1994;36:670-3.
159. D'Arminio Monforte A, Cinque P, Vago L, Rocca A, Castagna A, Gervasoni C, et al. A comparison of brain biopsy and CSF-PCR in the diagnosis of CNS lesions in AIDS patients. *J Neurology.* 1997;244:35-9.
160. Landry ML, Eid T, Bannykh S, Major E. False negative PCR despite high levels of JC virus DNA in spinal fluid: implications for diagnostic testing. *J Clin Virol.* 2008;43:247-9.
161. Chang D, Liou ZM, Ou WC, Wang KZ, Wang M, Fung CY, et al. Production of the antigen and the antibody of the JC virus major capsid protein VP1. *J Virol Methods.* 1996;59:177-87.
162. Polo C, Pérez JL, Mielnichuck A, Fedele CG, Niubò J, Tenorio A. Prevalence and patterns of polyomavirus urinary excretion in immunocompetent adults and children. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:640-4.
163. Campbell B, Hurley J, Zimmerman R. False-negative single-photon emission CT in AIDS lymphoma: lack of effect of steroids. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:1000-1.
164. Ammassari A, Scoppettuolo G, Murri R, Pezzotti P, Cingolani A, Del Borgo C, et al. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovir.* 1998;18:365-71.
165. Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y procesos relacionados. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editors. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 1998. p. 2034-107.
166. Murray H. Toxoplasmosis. En: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. *AIDS therapy*. New York: Churchill Livingstone; 1999. p. 307-27.

167. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol.* 2002;8:158-67.
168. Fong IW, Toma E; Canadian PML Study Group. The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:1305-10.
169. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:345-51.
170. Eggers C, Stellbrink HJ, Buhk T, Dörries K. Quantification of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with human immunodeficiency virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. A longitudinal study. *J Infect Dis.* 1999;180:1690-4.
171. De Luca A, Fantoni M, Tartaglione T, Antinori A. Response to didanosine after failure of antiretroviral therapy alone in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1999;52:891-2.
172. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Didanosine in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS.* 2008; 22:1759-67.
173. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Hustedt IW. Didanosine in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol.* 2008;255:526-31.
174. Baldeweg T, Catalán J. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy after antiretroviral therapy. *Lancet.* 1997;349:1554-5.
175. Baqi M, Kucharczyk W, Walmsley SL. Regression of progressive multifocal encephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1997;11:1526-7.
176. Domingo P, Guardiola JM, Iranzo A, Margall N. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy after antiretroviral therapy. *Lancet.* 1997;349:1554-5.
177. Elliot B, Aronin I, Gold R, Flanigan T, Mileno M. 2.5 year remission of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with combined antiretroviral therapy. *Lancet.* 1997;349:850.
178. Cinque P, Casari S, Bertelli D. Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV, and highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 1998;339:848-9.
179. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, Simpson DM, Singer EJ, Piliero PJ, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1999;52:623-5.
180. Dworkin MS, Wan PC, Hanson DL, Jones JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: improved survival of human immunodeficiency virus-infected patients in the protease inhibitor era. *J Infect Dis.* 1999;180:621-5.
181. Inui K, Miyagawa H, Sashihara J, Miyoshi H, Tanaka-Taya K, Nishigaki T, et al. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy following highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV infection. *Brain Dev.* 1999;21:416-9.
182. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Griseotti S, Paglia MG, Gentile M, et al. The effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis.* 2000;182:1077-83.
183. Giudici B, Vaz B, Bossolasco S, Casari S, Brambilla AM, Lücke 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;30:95-9.
184. Miralles P, Berenguer J, García de Viedma D, Padilla B, Cosin J, López Bernardo de Quirós JC, et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1998;12:2467-72.
185. De Luca A, Ammassari A, Cingolani A, Giancola ML, Antinori A. Disease progression and poor survival of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy despite highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1998;12:1937-8.
186. Sadler M, Chinn R, Healy J, Fisher M, Nelson MR, Gazzard BG. New treatments for progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 1998;12:533-5.
187. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Blanco M. Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy as an immune reconstitution event in AIDS patients. *AIDS.* 1999;13:1426-8.
188. Falcó V, Olmo M, Del Sá SV, Guelar A, Santos JR, Santos JR, et al. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:26-31.
189. Travis J, Varma A, Duplessis D, Turnbull I, Vilar FJ. Immune reconstitution associated with progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus: a case discussion and review of the literature. *Neurologist.* 2008;14: 321-6.
190. Segarra Newnham M, Vodolo KM. Use of didanosine in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:741-4.
191. Akshamit AJ, Gendelman HE, Orenstein JM, Pezeshkpour GH. AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): comparison to non-AIDS PML with in situ hybridization and immunohistochemistry. *Neurology.* 1990;40: 1073-8.
192. Hair LS, Nuovo G, Powers JM, Sisti MB, Britton CB, Miller JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with human immunodeficiency virus. *Hum Pathol.* 1992;23:663-7.
193. Berger JR, Pall L, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV infection. *Neurology.* 1996;46:A268.
194. Iglesias Oliva L, Nan D, García Palomo JD, Fariñas MC. Manifestaciones clínico-epidemiológicas de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). *An Med Interna.* 2000;17:178-81.
195. Chowdhury M, Taylor JP, Tada H, Rappaport J, Wong-Staal F, Amini S, et al. Regulation of the human neurotropic virus promoter by JCV T-antigen and HIV-1 tat protein. *Oncogene.* 1990;5:1737-42.
196. Chowdhury M, Taylor JP, Chang CF, Rappaport J, Khalili K. Evidence that a sequence similar to TAR is important for induction of the JC virus late promoter by human immunodeficiency virus type 1 tat. *J Virol.* 1992;66:7355-61.
197. Chowdhury M, Kundu M, Khalili K. GA/GC-rich sequence confers tat responsiveness to human neurotropic virus promoter, JCV, in cells derived from central nervous system. *Oncogene.* 1993;8:887-92.
198. Cullen BR. The HIV-1 tat protein: an RNA sequence-specific processivity factor? *Cell.* 1990;63:655-7.
199. Tada H, Rappaport J, Lashgari M, Amini S, Wong-Staal F, Khalili K. Trans-activation of the JC virus late promoter by the tat protein of type 1 human immunodeficiency virus in glial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:3479-83.
200. Daniel DC, Wortman MJ, Schiller RJ, Liu H, Gan L, Mellen JS, et al. Coordinate effects of human immunodeficiency virus type 1 protein tat and cellular protein Pur- on DNA replication initiated at the JC virus origin. *J Gen Virol.* 2001;82:1543-53.
201. Power C, Kong PA, Crawford TO, Wesselingh S, Glass J, McArthur J, et al. Cerebral white matter changes in acquired immunodeficiency syndrome dementia: alterations of the blood-brain barrier. *Ann Neurol.* 1993;34:339-50.
202. Hofman FM, Dohadwala MM, Wright AD, Hinton DR, Walker SM. Exogenous tat protein activates central nervous system-derived endothelial cells. *J Neuroimmunol.* 1994;54:19-28.
203. Berger JR, Chauhan A, Galey D, Nath A. Epidemiological evidence and molecular basis of interactions between HIV and JC virus. *J Neurovirol.* 2001;7:329-38.