

# Atrofia cerebelosa por el virus JC en un paciente con SIDA

## Cerebellar atrophy by the JC virus in a patient with AIDS

Gonzalo Bustamante F.<sup>1</sup>, Luis Cartier R.<sup>1</sup> y Manuel Lavados M.<sup>1</sup>

*The progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating CNS disease, characterized by lysis of infected oligodendrocytes by JC virus (JCV). Immunodeficiency is a predisposing factor for acquiring the disease and at least 5% of AIDS patients may develop PML. Among patients infected with HIV has also been described the lysis of the granular cells of the cerebellum and cerebellar atrophy, attributed to a variant of the JCV. We present 37 years old HIV infected men, with postural dizziness, followed by gait disturbances, and a cerebellar syndrome, scanned speech, hyperreflexia, pendular reflexes, Babinski sign and mild cognitive impairment were present. Brain MRI showed hyperintense areas of the white matter in the cerebral hemispheres, thalamus and brainstem, associated with incipient atrophy of the cerebellum. The CSF was normal except for the PCR positive for the JCV. The patient received antiretroviral therapy. A second MRI, eight months later, showed a slightly increase in lesions of the cerebral hemispheres, and the left cerebellar hemisphere, but had developed a marked cerebellar atrophy. After two years, the patient remained with a serious cerebellar syndrome. That in association with the slow course of the disease and the particular cerebellar lesions, are suggestive of a mixed JCV infection of both, the typical and mutant type, in this patient. This is the first case of cerebellar atrophy by the JCV reported in the Chilean literature.*

**Key words:** JC virus, progressive multifocal leukoencephalopathy, cerebellar atrophy.  
*Rev Chil Neuro-Psiquiat 2009; 47 (3): 222-227*

### Introducción

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) fue descrita por Astrom en 1958<sup>1</sup>. Posteriormente, Cavanaugh y cols, identificaron inclusiones intranucleares en los oligodendrocitos, que sugerían una etiología viral<sup>2</sup>. Zu Rhein y Chou establecieron en 1965 que la LMP era causada por un virus papova<sup>3</sup>, que fue aislado en

1971 por Padgett y cols, desde un cultivo celular, incubado en el macerado de cerebro de una leucoencefalopatía multifocal progresiva. Bautizaron el virus con el nombre del donante "JC"<sup>4</sup>. El virus JC (VJC) pertenece al género de los poliovirus y presumiblemente se adquiere por vía respiratoria. Produce infecciones asintomáticas de riñón, pulmón o sistema retículo-endotelial, debido a que se mantiene detenida la replicación

Recibido: 24 de abril de 2009

Aceptado: 8 de septiembre de 2009

Sin conflictos de intereses

<sup>1</sup> Departamento de Ciencias Neurológicas, Sede Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Servicio de Neurología, Hospital del Salvador.

viral en los individuos inmunocompetentes. Se han encontrado anticuerpos contra VJC en el 80-90% de la población adulta, alcanzando la seroconversión al 90%. Esto sugiere que la infección se realiza en épocas tempranas de la vida<sup>5</sup>. En pacientes inmunocomprometidos la reactivación del virus se expresa por su eliminación en la orina y se infecta el SNC mediante la replicación del VJC en células del endotelio capilar, que infectan por contigüidad a los astrocitos de la barrera hematoencefálica y luego a los oligodendrocitos causantes de la desmielinización.

Los primeros casos de LMP descritos estaban vinculados a enfermedades linfoproliferativas o mieloproliferativas<sup>6</sup>. Miller y cols, describieron en 1982, el primer caso de LPM asociado a un síndrome de inmunodeficiencia antes del descubrimiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>7</sup>. Ha sido evidente el aumento de la prevalencia de la LMP desde la aparición del síndrome de inmunodeficiencia. Se ha observado entre los portadores de SIDA una prevalencia del 5% del LMP. En una serie de 154 pacientes infectados por VIH la primera manifestación de SIDA fue el desarrollo de una LMP en un número significativo de enfermos<sup>8</sup>. Clásicamente, este daño de la sustancia blanca subcortical evoluciona con alteraciones motoras y compromiso cognitivo. Desarrollan paresias, trastorno de la marcha, disartria, afasia, déficits sensitivos, defectos del campo visual, deterioro cognitivo, alteración de conciencia, coma y muerte, con una sobrevivencia que en promedio es de 6 meses. Significativamente, las crisis convulsivas y el compromiso cerebeloso son muy poco frecuentes. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal en el 75% de los casos, aunque se han descrito ligeras elevaciones de proteínas o pleocitosis que no supera los 25 linfocitos. En secuencia T1 la resonancia magnética (RM) muestra áreas hipointensas de la sustancia blanca en el centro semioval, regiones periventriculares y cerebelo, que son de distribución asimétrica y multifocales y que habitualmente son hiperintensas en la secuencias T2 y FLAIR. La LMP está confinada a la sustancia blanca del encéfalo y su estudio histológico pone en eviden-

cia la desaparición de los núcleos de los oligodendrocitos en el centro de las áreas desmielinizadas (citolisis). En la periferia de estas desmielinizaciones, los oligodendrocitos pueden estar aumentados de tamaño, con núcleos densamente teñidos mostrando inclusiones paracrísticas de partículas virales. Los astrocitos también pueden estar aumentados de tamaño con núcleos deformados e hiperromáticos. No se observan respuestas inflamatorias<sup>9</sup>.

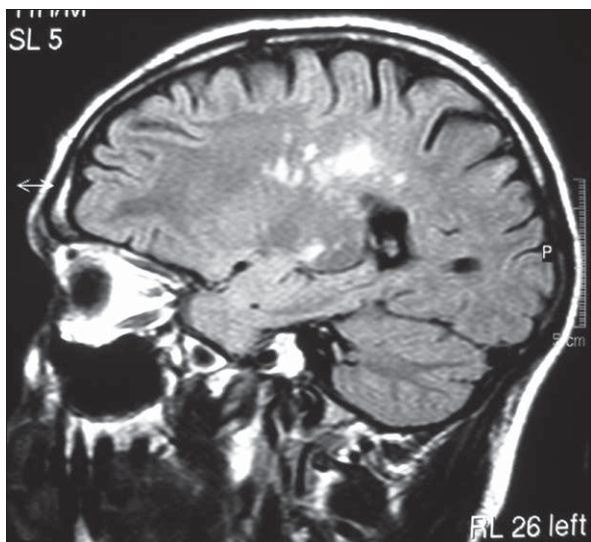
Presentamos el caso de un paciente con SIDA que muestra una atrofia progresiva del cerebelo y una leucoencefalopatía multifocal, vinculadas al virus JC.

## Caso clínico

Hombre de 37 años, homosexual, que consulta por episodios de vértigo postural y desequilibrio, sin tinitus ni hipoacusia, seguidos de un progresivo trastorno de la marcha, palabra escandida, y temblor cefálico. Al examen no se observan paresias ni déficits sensitivos, los reflejos osteotendíneos están exaltados y tiene signo Babinski bilateral. Presenta marcada dismetría y disdiadococinesia bilaterales, marcha atáxica y nistagmus espontáneo multidireccional. Tiene un deterioro cognitivo leve (MMSE 27/30 y MOCA test 25/30). La serología para detección de infección por VIH es positiva y el recuento linfocitario de CD4 es de 230 células/mm<sup>3</sup>. La RM de cerebro, después de tres meses de evolución mostraba una incipiente atrofia del cerebelo, áreas hipointensas de la sustancia blanca en ambos hemisferios cerebrales, tálamos y en la región bulboprotuberancial, que eran hiperintensas en T2 y FLAIR y no se reforzaban con el gadolinio (Figuras 1 y 2). Los potenciales evocados somatosensoriales, visuales y auditivos eran normales. El LCR estaba claro, con proteínas de 0,32 g/L, glucosa 0,67 g/L y 0,4 leucocitos por mm<sup>3</sup> con predominio de mononucleares. Tinción de Gram, tinta china y cultivos fueron negativos, VDRL no reactivo. La reacción de polimerasa en cadena (PCR) para VJC resultó positiva en el LCR. El

paciente se mantuvo con terapia antirretroviral, manteniendo un promedio sobre 200 linfocitos CD4 y una carga viral indetectable. Una RM al 8° mes, mostró leve aumento de las lesiones descritas en el centro oval, en el pedúnculo cerebeloso y sustancia blanca cerebelosa izquierda, además de una notable acentuación de la atrofia del cerebelo (Figuras 3 y 4). Concomitantemente se

observó un importante aumento del temblor cefálico y una consolidación del síndrome cerebeloso, sin pérdida cognitiva relevante. El control a los dos años muestra una detención en



Figuras 1. RM ponderada en T2, FLAIR que muestra lesiones hiperintensas a nivel de tálamo, y centro semioval, al tercer mes de la LMP.

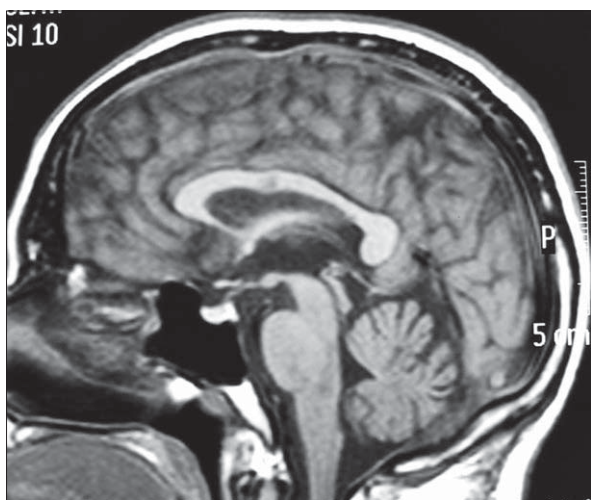


Figura 3. RM cerebral ponderada en T1. Importante atrofia del cerebelo al 8° mes de evolución de la enfermedad.



Figura 2. RM cerebral ponderada en T1. Atrofia incipiente del cerebelo al tercer mes de la evolución de la enfermedad.

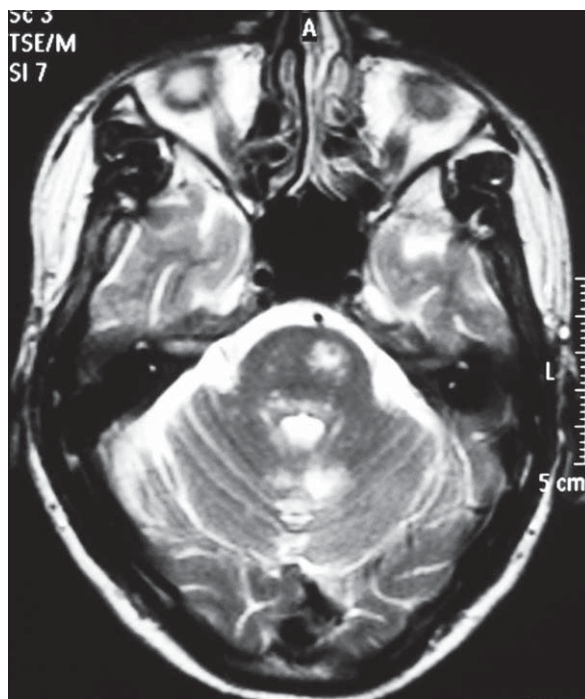


Figura 4. RM ponderada en T2 al octavo mes de evolución que muestra lesiones desmielinizantes del pie de la protuberancia y de la sustancia blanca del cerebelo.

el progreso de la enfermedad. Ha mantenido el tratamiento antirretroviral, el último recuento de linfocitos CD4 es de 300 cél x mm<sup>3</sup> y la carga viral es indetectable.

## Discusión

Este paciente desarrolló una forma infrecuente de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Iniciando su enfermedad con un síndrome cerebeloso rápidamente progresivo, donde fueron irrelevantes las parestias y el daño cognitivo. Las lesiones observadas en la RM no se limitaban a la sustancia blanca del centro oval, tendiendo a ser más significativas en la fosa posterior y mostrando una inhabitual atrofia del cerebelo. Además, la evolución de casi dos años junto a la estabilización de los síntomas neurológicos, le dan un carácter especial.

El compromiso de estructuras de la fosa posterior es minoritario en la mayoría de los casos de LMP. Menos de un tercio de estos pacientes con leucoencefalopatía tiene lesiones de la sustancia blanca del cerebelo y la atrofia del cerebelo es excepcional<sup>10</sup>. Whiteman y cols, en una serie de 47 pacientes VIH+, y diagnóstico neuropatológico de LMP, encontraron en 15 casos (32%) algún compromiso de la fosa posterior y en sólo 2 pacientes el daño estaba limitado a ésta. En ninguno de ellos se describe atrofia de la corteza cerebelosa<sup>11</sup>. Sin embargo, Richardson y cols, en una serie de 22 casos, encontraron lesiones de la corteza cerebelosa en 3 pacientes (13%)<sup>9</sup>. Por otra parte, en 10 casos de SIDA observados durante un período de 8 años, Tagliati y cols, describieron una atrofia cerebelosa aislada. Estos pacientes presentaban degeneración focal de la capa granulosa del cerebelo, no encontrándose en ese momento evidencias de otra causa etiología, salvo el SIDA<sup>12</sup>. Oportunamente Du Pasquier y cols, describieron un paciente con SIDA que desarrolló una LMP, que tenía lesiones de sustancia blanca cerebral y atrofia de la corteza cerebelosa. En este caso se pudo demostrar con técnicas inmunohistoquímicas y marcadores neuronales, que VJC

infectaba también las neuronas de la capa granulosa del cerebelo. La observación de estos autores puso en evidencia que la atrofia cerebelosa pura en la infección por VIH puede estar asociada a una infección por VJC<sup>13</sup>. Situación novedosa y en apariencia insólita, ya que se suponía que VJC sólo infectaba los oligodendrocitos. Dang y Koralnik demostraron que las atrofiaciones cerebelosas se asociaban a una variante genética de VJC, con un tropismo particular para las neuronas de la capa granulosa del cerebelo. Esta variante del virus mostró una deleción única en el gen VP1<sup>14</sup>. Al parecer en algunos enfermos se puede expresar tanto la cepa típica como la cepa mutante separada o simultáneamente como en el caso de Du Pasquier, resultando en una infección doble de VJC, sobre los oligodendrocitos y sobre los gránulos del cerebelo. Recientemente Koralnik y cols, describieron un paciente VIH + con una infección por VJC restringido a las neuronas de la capa granulosa del cerebelo. Los pacientes infectados con la cepa mutante tendrían una evolución más benigna. El paciente de Koralnik tuvo una supervivencia superior a los 8 años. Los síntomas neurológicos del paciente se habrían estabilizado e incluso retrocedido con una terapia antirretroviral altamente efectiva. Estos autores proponen identificar como una entidad distinta esta atrofia cerebelosa pura, llamándola "Neuronopatía por VJC de las células granulosas del cerebelo"<sup>15</sup>.

El diagnóstico definitivo de LMP se realiza con la evidencia de lesiones características de la sustancia blanca del SNC y la detección del ADN o de los antígenos de VJC en el tejido nervioso o por la amplificación por PCR del virus en LCR. Este último procedimiento es diagnóstico en pacientes inmunocomprometido. La PCR en LCR tiene un sensibilidad entre 72 y 100% y una especificidad del 96 al 100%<sup>16</sup>. Los tratamientos antirretrovirales, producen una disminución de la sensibilidad en la PCR, aunque mantiene su especificidad<sup>17</sup>. Además, la PCR no genera falsos positivos frente a otros poliomavirus que pudieran infectar a estos pacientes<sup>18</sup>. En la actualidad, es el método de elección para la confirmación de la enfermedad y se investiga si los niveles de DNA

viral en el LCR tendrían significado pronóstico en esta enfermedad<sup>19</sup>.

No existen tratamientos curativos para la LMP, pero la terapia antiretroviral altamente efectiva, parece estabilizar la enfermedad en algunos casos, además de recuperar la inmunidad y controlar la actividad de otros agentes oportunistas. Los pacientes con lesiones en la corteza

cerebelosas suelen tener una evolución más prolongada, incluso se han identificado regresiones parciales con RM<sup>20</sup>.

En nuestro enfermo, el compromiso fundamentalmente cerebeloso y la evolución prolongada sugieren que este paciente pudiera tener una doble infección por VJC, tanto de la variedad típica como de la mutante.

## Resumen

*La leucoencefalopatía multifocal progresiva es un proceso desmielinizante del SNC, que se caracteriza por la lisis de los oligodendrocitos infectados por el virus JC. La inmunodeficiencia es un factor predisponente para adquirir la enfermedad y al menos el 5% de los pacientes con SIDA pueden desarrollar una LMP. Entre pacientes infectados con VIH también se ha descrito una lisis de las células granulosas del cerebelo y atrofia cerebelosa, atribuida a una variante del virus JC. Se presenta un hombre de 37 años portador de VIH, que consulta por vértigos posturales, seguidos de alteraciones de la marcha y un síndrome cerebeloso, palabra escandida, hiperreflexia, reflejos pendulares, Babinski y un leve deterioro cognitivo. La RM cerebral mostró áreas de hiperintensidad en T2 de la sustancia blanca en los hemisferios cerebrales, en los tálamos y en estructuras bulbo-protuberanciales, asociadas a una atrofia incipiente del cerebelo. El LCR era normal, salvo la PCR positiva para el VJC. El paciente estaba con terapia antiretroviral que se mantuvo. Una segunda RM, ocho meses después, mostró leve aumento de las lesiones de los hemisferios cerebrales, de la protuberancia y del hemisferio cerebeloso izquierdo, pero se había incrementado la atrofia de la corteza cerebelosa. Después de dos años, el paciente ha mantenido el síndrome cerebeloso, que unido a la detención clínica de la enfermedad y a la atrofia del cerebelo, sugieren que este paciente pudiera tener una doble infección por VJC tanto de la variedad típica como de la mutante. Este sería el primer caso de atrofia cerebelosa por el VJC pesquisado en Chile.*

**Palabras clave:** Virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, atrofia cerebelosa.

## Referencias

1. Astrom K K, Mancall E L, Richardson JR E P. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Brain 1958; 81: 92-127.
2. Cavanaugh J B, Greenbaum D, Marshall A, Rubinstein L. Cerebral demyelination associated with disorders of reticuloendothelial system. Lancet 1959; 2: 524-9.
3. Zu Rhein G M, Chou S M. Particles resembling papavaviruses in human cerebral demyelinating disease. Science 1965; 148: 1477-9.
4. Padgett B L, Walker D L, Zu Rhein G M, Eckroade R J, Dessel B H. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet 1971; i: 1257-60.
5. Walker D L, Padgett B L. The epidemiology of human polyomaviruses. In: Sever JL, Madden D, eds. Polyomaviruses and Human Neurological Disease. New York, NY: Alan R Liss; 1983: 99-106.
6. Mayor E O, Amemiya E E, Tornatore C S, Houff S A, Berger J R. Pathogenesis and molecular biology

- of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol* 1992; 5: 49-73.
7. Miller J R, Barrett R E, Britton C B, Tapper M L, Bahr G S, Bruno P J, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T cell immunodeficiency. *N Engl J Med* 1982; 307: 1436-8.
  8. Berger J R, Pall L, Lanska D, Whiteman M, Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *Journal of Neuro Virology* 1998; 4: 59-68.
  9. Richardson E P J R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961; 265: 815-23.
  10. Tyler K L. The uninvited guest JC virus infectio of neurons in PML. *Neurology* 2003; 61: 734-5.
  11. Whiteman M, Post M J D, Berger J R, Tate L G, Bell M D, Limonte L P, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993; 187: 233-40.
  12. Tagliati M, Simpson D, Morgello S, Clifford D, Schwartz R L, Berger J R. Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1998; 50: 244-51.
  13. Du Pasquier R A, Corey S, Margolin D H, William K, Pfister L A, De Girolami, *et al.* Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology* 2003; 61: 775-82.
  14. Dang X, Koralnik I. A granule cell neuron-associated JC virus variant has a unique deletion in the VP1 gene. *Journal of General Virology* 2006; 87: 2533-7.
  15. Koralnik I, Wüthrich C, Dang X, Rottnek M, Gurtman A, Simpson D, *et al.* JC Virus Granule Cell Neuropathy: A Novel Clinical Síndrome Distinct from Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 576-80.
  16. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A, *et al.* Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11: 1-17.
  17. Koralnik I. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Revisited: Has the Disease Outgrown Its Name? *Ann Neurol* 2006; 60: 162-73.
  18. Hammarin A, 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; 2929-32.
  19. 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.
  20. Garrels K, Kucharczyk W, Wortzman G, Shandling M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Clinical and MR Response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 597-600.

---

Correspondencia:

Luis Cartier R.

E-mail: lcartier@uchile.cl