

El virus JC y la leucoencefalopatía multifocal progresiva: implicaciones en el tratamiento actual de la esclerosis múltiple

ANA MARÍA FERNÁNDEZ, VICTORIA FERNÁNDEZ, MIGUEL GUERRERO, ÓSCAR FERNÁNDEZ
*Instituto de Neurociencias Clínicas. Servicio de Neurología.
 Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.*

RESUMEN. El virus JC es un virus que produce infecciones asintomáticas en la infancia, pudiendo permanecer de manera latente en el organismo y reactivarse posteriormente si existe una situación de inmunodeficiencia. En esta situación pueden producirse enfermedades como la leucoencefalopatía multifocal progresiva, que afecta al sistema nervioso central. Entre las causas de inmunodeficiencia adquirida se encuentra la producida por el empleo de terapias biológicas. En los pacientes con esclerosis múltiple que se tratan con el anticuerpo monoclonal natalizumab existe este riesgo, pero el desarrollo de estrategias preventivas, en el contexto de una medicina personalizada, permitirá inclinar la balanza del riesgo/beneficio a favor del segundo.

Palabras clave: virus JC, leucoencefalopatía multifocal progresiva, esclerosis múltiple, anticuerpos monoclonales, natalizumab.

ABSTRACT. The JC virus produces asymptomatic infections in childhood, remains in a latent form in the body and can be reactivated later on, if there is a situation of immunosuppression. In this situation the virus can produce diseases like progressive multifocal leukoencephalopathy, which affects the central nervous system. One of the acquired causes of immunodeficiency is the use of biological therapies. In patients with multiple sclerosis treated with the monoclonal antibody natalizumab there exist this risk, but the development of preventive strategies in the context of a personalized medicine, will permit to tip the balance of risk/benefit in favor of the second.

Key words: JC virus, progressive multifocal leukoencephalopathy, multiple sclerosis, monoclonal antibodies, natalizumab.

El virus JC es un poliomavirus estudiado desde hace varias décadas¹, pero es en la última cuando se han realizado más progresos en su conocimiento. Produce infecciones asintomáticas en la infancia, pudiendo quedar acantonado en ciertos tejidos por los que presenta afinidad. Sólo cuando la funcionalidad del sistema inmune se ve disminuida, el virus JC puede replicarse de tal manera que causa patología en el individuo, desarrollando, entre otras, la enfermedad conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva, que afecta al sistema nervioso central². La inmunosupresión puede tener orígenes diversos, tratándose de pacientes en situaciones como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades linfoproliferativas, trasplantes de órgano sólido o médula ósea, y algunas terapias inmunomoduladoras como la realizada con ciertos anticuerpos monoclonales³. Conocido el riesgo, se pueden enfocar hacia éste los estudios y así anticiparnos y evitar la aparición de la enfermedad, con resultados prometedores para la seguridad de nuestros pacientes.

El virus JC

La antigua familia de los papovavirus actualmente se divide en dos familias: Papillomaviridae y Polyomaviridae. Los papilomavirus humanos (PVH) producen verrugas y varios genotipos se asocian al cán-

cer humano, como es el caso del carcinoma de cuello uterino⁴. El virus JC pertenece a la familia de los polyomavirus, junto al virus BK y al virus simio vacuolizante (SV40). Se aisló por primera vez en 1971, mediante el cultivo de neuroglíocitos fetales humanos inoculados con extractos de cerebro del paciente J.C., que presentaba leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)¹. Los virus BK y JC suelen provocar una infección asintomática, quedando acantonados en determinados tejidos, y ante una situación de inmunosupresión pueden reactivarse y producir enfermedad, asociándose respectivamente a nefropatía y LMP^{2, 5, 6}. El SV40 fue introducido en la población humana a través de vacunas de poliomielitis contaminadas, siendo aún objeto de estudio actual la repercusión de este hecho⁷. Nuevos miembros de esta familia son el virus KI, el virus WU y el virus de las células de Merkel^{8, 9}.

El virus JC es pequeño (diámetro de 45 nm), no encapsulado, con cápside icosaédrica y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario¹⁰ (Figura 1). Entre las proteínas que codifica, encontramos proteínas estructurales que formarán la cápside (VP1, VP2 y VP3) y proteínas no estructurales que desarrollarán numerosas funciones en procesos de regulación del virus (T, t y varias T[?]; además de una agnoproteína, que es una proteína determinante para el inicio de la replicación, la unión de T

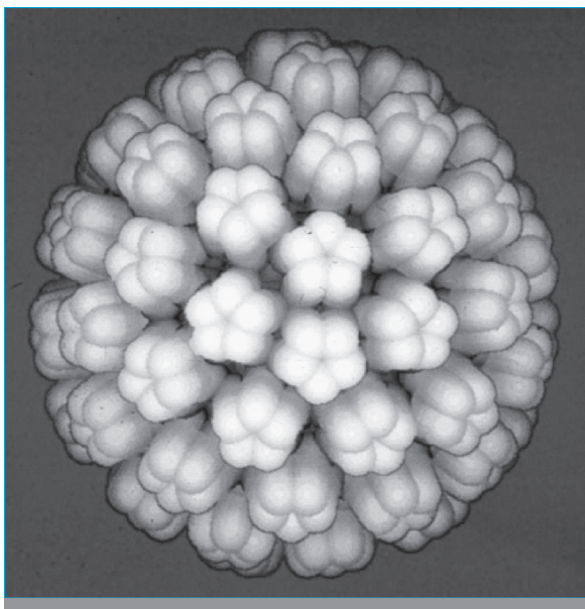


Figura 1 Virus JC. Tomada de: http://news.brown.edu/files/article_images/virus1.jpg2010

y para elementos reguladores transcripcionales). Algunas proteínas estimulan la proliferación celular, lo que facilita la replicación vírica lítica en las células permisivas, mientras que podría provocar una transformación oncogénica en las no permisivas. Los poliomavirus, en especial el SV40, se han estudiado detalladamente como modelo de virus oncogénicos².

El virus se adhiere a las células que infectará mediante enlaces con ciertos receptores glicoproteicos con ácido siálico en su estructura¹¹; también es posible la participación de receptores serotoninérgicos^{12, 13}. Una vez que el virus entra en la célula por endocitosis, su ADN se libera y se introduce en el núcleo, ya que necesita la maquinaria de transcripción y replicación proporcionada por la célula en crecimiento. Al final, los virus nuevos se ensamblan y son liberados².

Existe un cierto tropismo celular del virus. Probablemente el virus entra en el organismo por transmisión respiratoria, siendo el tejido amigdalario un lugar potencial para la infección inicial¹⁴ generalmente asintomática, para después infectar linfocitos B periféricos¹⁵ que podrían, más tarde, transportar los virus al sistema nervioso central. La seroconversión está muy extendida y ocurre en la infancia o la adolescencia, de manera que alrededor de un 50-70% de la población adulta tendrá anticuerpos frente al virus JC^{16, 17}. El riñón y la médula ósea son lugares de infección latente, con unos efectos citopáticos mínimos. La replicación está inhibida en los sujetos inmunocompetentes², aunque es cierto que se puede detectar virus en la orina de sujetos sanos¹⁸. En pacientes inmunodeprimidos, la reactivación del virus

provoca un aumento de la replicación y su eliminación en la orina, que puede ser detectada, aunque el grado de viruria no se correlaciona con el grado de inmunosupresión¹⁹; también puede provocar una viremia, lo que podría iniciar una infección del SNC, al atravesar la barrera hematoencefálica mediante su replicación en las células endoteliales de los capilares. Otra posibilidad es que el virus infecte el SNC desde el principio, siendo controlado por las células T que migran allí, y cuando se produce la inmunodepresión, este control deja de ser eficaz, con lo que el virus dispara su replicación²⁰. Una vez dentro, el virus JC destruye de manera selectiva los oligodendrocitos, iniciándose un proceso de desmielinización de la sustancia blanca cerebral; la infección de los astrocitos los transforma en células hipertrofiadas con núcleos anómalos que remedan glioblastos^{2, 21, 22}.

La respuesta inmune celular que desarrollan los linfocitos T es muy importante para el control de la infección por el virus JC, los pacientes con niveles más altos de células T CD4 y CD8 anti-virus JC específicas muestran una supervivencia mayor. Los niveles de anticuerpos anti-virus JC no cambian durante la progresión de la LMP y no se detectan en el LCR, un argumento en contra de la participación de la respuesta inmune humoral^{23, 24}.

Según el tipo celular infectado, podemos encontrar diferentes genotipos del virus JC, que varían en la estructura de la región reguladora²⁵. Factores virales como éste, junto a factores del huésped, no sólo el estado inmunitario del mismo, explicarían la enorme diferencia que se observa entre la prevalencia de infección viral en la población y la baja incidencia de la enfermedad. Incluso se han descrito ciertos cambios en las proteínas estructurales de la cápside (Proteína VP1) que se encuentran sólo en los virus aislados de pacientes con LMP¹¹.

Las células permisivas permiten la transcripción del ARNm de expresión tardía del virus y la replicación vírica, lo cual provoca la muerte celular. Por otro lado, algunas células tan sólo permiten la expresión de los genes de expresión temprana, incluido el antígeno T, lo que estimula el crecimiento celular y podría comportar la transformación oncogénica de la célula². Actualmente se está estudiando el posible papel del virus JC en varios tipos de cáncer: glioblastoma, meduloblastoma, astrocitoma, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, gástrico y de pulmón²⁶.

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

La LMP es una enfermedad causada por la infección del SNC por el virus JC, que destruye de manera se-

lectiva los oligodendrocitos y causa la desmielinización de la sustancia blanca cerebral^{21, 22}. Fue descrita por primera vez en 1958 en pacientes ancianos con enfermedades linfoides, principalmente linfomas²⁷. Pocos años después se descubrieron viriones con morfología de polyomavirus en los núcleos de los neuroglíocitos afectados²⁸. En 1971, se aisló el virus JC en un caso de LMP, por medio del cultivo de neuroglíocitos fetales humanos^{1, 29}.

Se considera una complicación mayor de los pacientes infectados por VIH, de manera que un 5-10% de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desarrollan LMP^{21, 23, 24}. También se observa en pacientes con trasplantes de órgano sólido o médula ósea, y más recientemente, en pacientes bajo tratamientos inmunomoduladores, sobre todo con ciertos anticuerpos monoclonales, como natalizumab, rituximab, infliximab y efalizumab³.

El cuadro clínico de la enfermedad es progresivo y subagudo, se desarrolla en semanas; los pacientes presentan un déficit focal neurológico junto con un deterioro cognitivo. Se afecta sobre todo la mielina de los lóbulos parietooccipitales, lo que explica los trastornos visuales (hemianopsia homónima o ceguera cortical) y la apraxia como síntomas/signos más frecuentes. Además, presentan problemas motores (hemiparesia o cuadriparesia progresivas)^{21, 22}.

Histológicamente, se observan agrandamiento y destrucción de los oligodendrocitos; además, se aprecian astrocitos con núcleos grandes y múltiples. Al principio, encontramos múltiples focos de desmielinización dispersos por la materia blanca subcortical, que posteriormente se van haciendo más grandes conforme el virus se extiende, de manera que pueden coalescer áreas microscópicas de necrosis y llegar a ser placas macroscópicas³⁰.

Ante la sospecha de un paciente con LMP, la resonancia magnética (RM) resulta útil, muestra lesiones dispersas y asimétricas en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, hipointensas en secuencias T1 e hiperintensas en T2, con bordes bien definidos en secuencias FLAIR, sin efecto masa ni edema, con captación variable de gadolinio, en general escasa³¹ (Figura 2). Estas anomalías no son específicas, por lo que se hace necesario el diagnóstico de certeza de la infección por virus JC. Éste puede realizarse mediante biopsia, donde se revelarán los cambios típicos de desmielinización, oligodendrocitos con núcleos aumentados de tamaño e inclusiones víricas en su interior y astrocitos pleomórficos (Figuras 3 y 4). La microscopía electrónica revela la estructura del virus (Figura 5). Más importante resulta la detección del virus mediante técnicas de biología molecular, como la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de material genético viral a partir

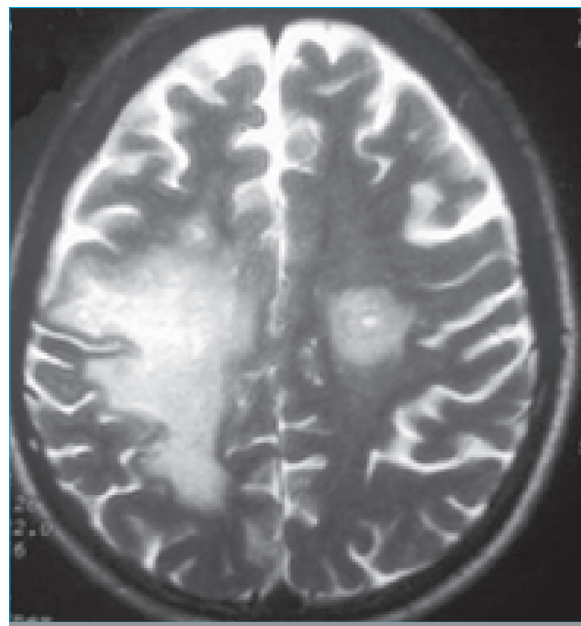


Figura 2 Resonancia Magnética: imagen en T2 que muestra lesiones asimétricas en la sustancia blanca de ambos hemisferios, característica de la LMP. Tomada de: www.imbiomed.com.mx/1/images/bank/Nm063-08F4.jpg

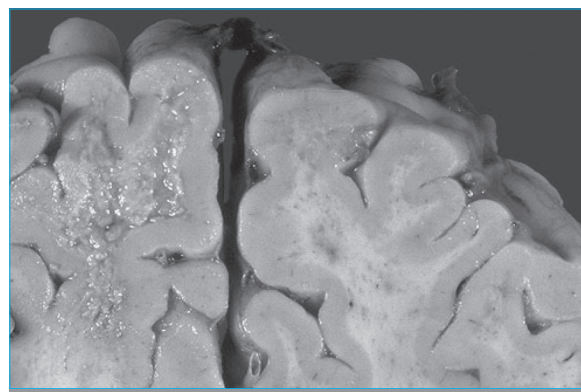


Figura 3 Anatomía patológica: imagen macroscópica del cerebro donde se aprecian lesiones irregulares de aspecto necrotizante y granular en la materia blanca subcortical frontal derecha. Tomada de <http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg2/AIDS037.jpg>

de muestras de tejido cerebral o de líquido cefalorraquídeo (LCR)³; la alta sensibilidad y especificidad de la PCR en el LCR hace que ésta sea la técnica habitual para el diagnóstico de la infección²². La presencia de virus en orina y en sangre se ha descrito tanto en pacientes con LMP como en sujetos sanos, por lo que no sirven para el diagnóstico de LMP³². Es difícil aislar estos virus en cultivos celulares, por lo que no se llevan a cabo^{2, 29}.

Se han estudiado numerosos fármacos como tra-

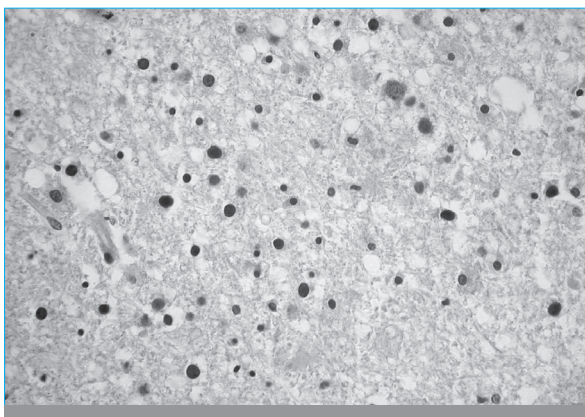


Figura 4 Anatomía patológica: biopsia cerebral donde se observan oligodendrocitos con inclusiones nucleares (posteriormente en ellos habrá lisis con deplección de los mismos e infiltración por macrófagos). Tomada de: <http://www.conganat.org/seap/regional/paisvasco/junio05/donos-tiadg.htm>

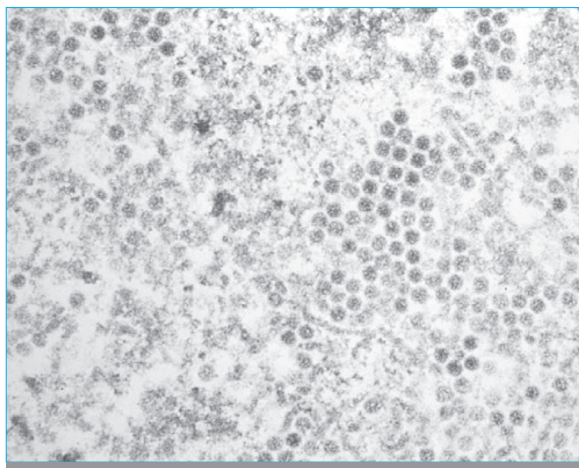


Figura 5 Virus JC. Imagen obtenida con microscopio electrónico donde se observa su estructura. Tomada de: <http://pathology.mc.duke.edu/neuropath/CNSlecture2/pmlm.jpg>

tamiento específico contra la infección del virus en la LMP, incluyendo citarabina, aciclovir, cidofovir, clorpromacina, mirtazapina, interleuquina-2, interferón- β y mefloquina, entre otros, pero ninguno ha dado resultado en la mejoría del pronóstico²⁵. La historia natural de la enfermedad conduce a una discapacidad severa e incluso al fallecimiento del paciente en poco tiempo, si éste permanece inmunodeprimido. La mortalidad es del 30-59% en los tres primeros meses³³, siendo del 20% en los casos secundarios a natalizumab, porque al haberse detectado de forma temprana y haberse retirado el fármaco mediante plasmaféresis, la función inmune en el sistema nervioso central ha sido restaurada.

Por otro lado, se ha constatado un aumento de la supervivencia en los pacientes con LMP que son VIH-positivos y reciben terapia antirretroviral altamente activa²²; en los pacientes inmunodeprimidos VIH-negativos, la opción es modular los tratamientos inmunosupresores reduciéndolos todo lo posible o incluso retirándolos, según el caso, para que el sistema inmune recupere sus funciones de manera adecuada.

En ocasiones se describe la aparición de un síndrome de reconstitución inmune (SIRI) en el que aumentan rápidamente las células T CD8 y CD4³⁴ y se origina una infiltración linfocítica en las lesiones de la LMP, con una inflamación que sí puede verse en la RM con gadolinio y puede producir un efecto masa peligroso con riesgo de herniación cerebral, por lo que debe recurrirse al empleo, preferentemente profiláctico, de corticoides³⁵, con lo que pueden prevenirse las complicaciones más graves. Así pues, el sistema inmune puede llegar a eliminar el virus JC del SNC, el SIRI asociado a la LMP aumenta la su-

pervivencia de los pacientes e incluso lleva a la curación siempre que se realice un manejo adecuado de la inflamación²⁰.

Además de la LMP, se han descrito otras enfermedades causadas por el virus JC³, como son la neuropatía de células granulares³⁶, la encefalopatía³⁷ y la meningitis³⁸ por virus JC. Como ya hemos referido, actualmente se estudia el posible papel del virus JC en varios tipos de cáncer²⁶.

□ Virus JC y esclerosis múltiple

La LMP es una enfermedad desmielinizante, así que parece razonable plantearse si existe relación entre la infección del virus JC y la esclerosis múltiple (EM), una cuestión que presenta controversia. Muchos estudios no han podido demostrar la presencia del ADN viral en pacientes con EM^{39, 40}, mientras que otros encuentran el material genético del virus en el LCR de algunos pacientes y no en el de sujetos sanos⁴¹. Se han descrito casos con un bajo número de copias virales en LCR de pacientes con EM y otras enfermedades neurológicas⁴², incluso limitando el hallazgo sólo a los casos de EM⁴³. Otros investigadores observaron que los pacientes con EM presentaban una respuesta celular T CD8 importante contra el virus JC, indicando contacto con el virus⁴⁴.

En los últimos años, se ha descrito el desarrollo de LMP en pacientes que estaban recibiendo tratamientos inmunomoduladores, sobre todo con ciertos anticuerpos monoclonales³, por lo que su estudio presenta un interés renovado.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$

bloqueando así su unión con sus receptores endoteliales (VCAM-1 - vascular cell adhesion molecule - y MadCAM-1 - mucosal addressin cell adhesion molecule - respectivamente), impidiendo el paso de las células inmunes a los órganos, con lo que se atenúa la inflamación, habiéndose empleado por ello en dos enfermedades de esta naturaleza (esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn). En 2005, después de que el fármaco se hubiera comercializado^{45, 46}, aparecieron dos casos de LMP en pacientes con EM tratados con este fármaco, en un estudio clínico en fase III. Paralelamente apareció otro caso en un estudio en enfermedad de Crohn⁴⁷, por lo que se retiró de forma voluntaria el fármaco. Pero tras una investigación minuciosa por parte de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos que determinó que existía una relación beneficio/riesgo positiva para la utilización en monoterapia de natalizumab para el tratamiento de la EMRR, se reintrodujo en el mercado en 2006, con el compromiso de seleccionar y monitorizar a los pacientes para vigilar el riesgo de desarrollar LMP^{32, 48}. Desde entonces, hasta el 30 septiembre de 2010, se han tratado con natalizumab unos 75.500 pacientes con EM comunicándose 79 casos de LMP (diciembre de 2010). El riesgo de desarrollar la enfermedad en pacientes tratados con natalizumab se estima inferior a 1 caso por cada 1.000 pacientes tratados. Según datos recientes, el riesgo acumulado futuro estimado para pacientes tratados a partir de un año es de 1,54 por 1000 (IC: 1,22-1,92); y en los tratados a partir de 2 años (> ó = 24 infusiones), de 2,05 por 1000 (IC: 1,58-2,61). Para periodos de exposición al tratamiento superiores a los dos años, no se disponen datos suficientes para hacer estimaciones de incidencias concluyentes (datos en archivos de Biogen-IDEA, MA, USA)²⁰. Recientemente, se ha observado que el tratamiento previo con inmunosupresores aumenta el riesgo de LMP⁵⁰.

En pacientes tratados con natalizumab, además de interrumpir la administración del fármaco, se recurre a la plasmaféresis para reducir más rápidamente los niveles del fármaco en sangre y acortar el tiempo de recuperación de la función inmune⁵¹. El SIRI asociado a LMP aparece en todos los pacientes en los que se detiene el tratamiento y se realiza plasmaféresis para eliminar cuanto antes el fármaco; suele presentarse pasado un mes aproximadamente^{3, 52, 53}, ya que se favorece el desarrollo del mismo al aumentar el paso de leucocitos al SNC para el aclaramiento del virus, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento con corticoides, de forma profiláctica, en el periodo previo a su aparición.

También se han descrito casos de LMP asociados al tratamiento con otros anticuerpos monoclonales como rituximab, empleado en casos de linfomas y

Tabla I Sugerencias para la selección de pacientes y su seguimiento en el tratamiento con natalizumab

Selección de los pacientes	Seguimiento de pacientes
<ul style="list-style-type: none"> • Historia y exploración clínicas • EM confirmada • Criterios EMA / Ficha técnica • Analítica basal pretratamiento • RM basal pretratamiento • Estratificación por t. inmunosupresor previo • ¿Estratificación por Ac anti VJC? • Contraindicaciones • Determinación riesgo/beneficio • Consentimiento informado 	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión clínica trimestral • ¿Ac anti NTZ a los 6 meses? • ¿RM cada 12 meses si riesgo bajo? • ¿RM cada 3 meses si riesgo elevado? • ¿Determinación anual Ac anti VJC?
<p>Riesgo elevado: antecedente de tratamiento inmunosupresor o Ac a VJC +</p> <p>Riesgo bajo: no antecedente de tratamiento inmunosupresor y Ac a VJC -</p>	

Se han puesto signos de interrogación en aquellos aspectos que no están establecidos definitivamente aún en la actualidad y que precisan mayor información y consenso.

varias enfermedades autoinmunes, efalizumab, usado en psoriasis, e infliximab, utilizado en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn entre otras patologías; también con otros fármacos inmunosupresores como micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, fludarabina y azatioprina⁵⁴.

□ La medicina personalizada y la prevención de la LMP

El natalizumab es una opción terapéutica muy efectiva para casos de pacientes con EM recurrente-remite, pues reduce de manera significativa los brotes, la progresión de la discapacidad y las lesiones medidas por RM, siendo el fármaco más eficaz disponible en el mercado actualmente, pero al igual que otros fármacos que actúan sobre el sistema inmune, su uso presenta riesgos asociados, como es el desarrollo de LMP en un 1/1.000 de los pacientes. La adecuada selección de los casos y un seguimiento adecuado harán posible que el balance riesgo-beneficio se incline a favor de su uso en el tratamiento de los pacientes en los que esté indicado^{32, 48}.

Para seleccionar a los pacientes, deben tenerse en cuenta elementos de la historia médica de cada candidato, como el diagnóstico confirmado de EM, la actividad de la enfermedad, la presencia de co-

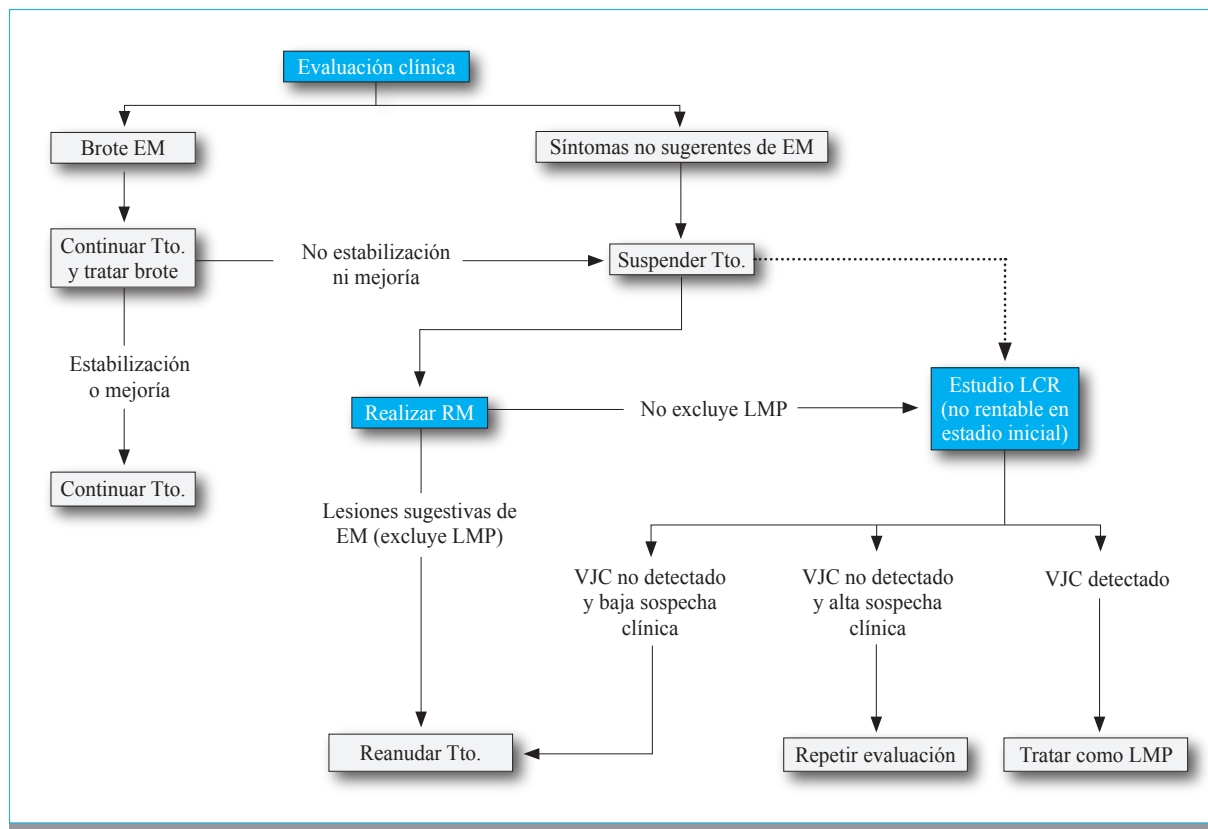


Figura 6 Posible algoritmo de seguimiento de los pacientes tratados con natalizumab.

morbilidades, la historia del tratamiento previo con inmunosupresores y cuáles son los valores basales de los parámetros de laboratorio. Ser VIH-positivo o presentar una historia de inmunodeficiencia o enfermedad linfoproliferativa son contraindicaciones para el uso de natalizumab. Antes de instaurar el tratamiento, se debe realizar una RM, que se repetirá periódicamente, dependiendo su frecuencia del grupo de riesgo al que pertenezca el paciente³², y que oscila entre los 3 y 12 meses. El natalizumab deberá ser siempre empleado en monoterapia⁵⁵ (Tabla I).

Se debe informar al paciente del riesgo que asume con el tratamiento y firmar un consentimiento informado. Es aconsejable la determinación de anticuerpos antinatalizumab a los 6 meses ya que, si estos anticuerpos aparecen, prácticamente el 100% de los casos lo harán en este periodo. Si la determinación de anticuerpos es positiva, debe repetirse la prueba al cabo de un mes; y si persisten, debe retirarse el tratamiento, por cuanto se ha demostrado su asociación con la pérdida de eficacia del fármaco. Esto permite evitar la exposición innecesaria al fármaco y reducir el riesgo⁵⁶.

El seguimiento de los pacientes tratados asegura un diagnóstico precoz de las posibles complicaciones y una actuación rápida para minimizar las

consecuencias, todo esto se lleva a cabo mediante la vigilancia clínica y el uso de la RM y pruebas de laboratorio (Figura 6). El neurólogo y sus habilidades clínicas suponen la mejor manera de monitorizar a los pacientes y así reconocer lo antes posible el desarrollo de la LMP; éste debe tener en cuenta el inicio, desarrollo y tipo de síntomas que presenta el paciente para distinguirla de un brote de EM. También el paciente y sus familiares deben ser educados en este sentido y participar en la detección de los síntomas y signos nuevos³². Si no basta con los datos clínicos, se realizará un estudio con RM para visualizar las lesiones y tratar de distinguirlas de las típicas de EM, basándonos en características como la localización, los bordes y el patrón del cambio producido; es una técnica muy sensible, pero poco específica, sobre todo en las lesiones iniciales de LMP^{49, 57}. Aunque el análisis del LCR para la detección de ADN del virus JC sea muy específico para el diagnóstico de la LMP, en estadios tempranos de la enfermedad es a menudo negativo^{49, 58}, por ello resulta poco útil para el cribado de los pacientes, así que su uso se limita a pacientes que ya presentan una clínica o RM sospechosas de la enfermedad. La determinación de la viremia y la viruria no presenta evidencia científica suficiente que avale su utilidad; en algún estudio se describe un au-

mento de las copias de virus JC en plasma y orina en pacientes tratados, lo que podría suponer una ayuda para la monitorización de los pacientes con más riesgo de desarrollar LMP^{59, 60}, pero esto no se ha podido observar en otras cohortes mayores, probablemente por diferencias en la metodología empleada⁶¹⁻⁶³.

La respuesta inmune frente al virus JC también ha sido objeto de estudio. Algunos investigadores no encuentran alteración en la respuesta inmune, otros demuestran una reducción en la actividad de las células T durante el tratamiento con el fármaco⁵⁹, y otros comunican un aumento de dicha actividad⁶².

Recientemente se ha propuesto la detección de anticuerpos específicos frente al virus JC en pacientes con EM tratados con natalizumab, para identificar y estratificar sujetos de alto y bajo riesgo de desarrollo de LMP⁶⁴. En este estudio, se establece una tasa aproximada de seropositividad del 54% para este grupo de pacientes, lo que coincide con la población general¹⁷. Estudiando las muestras disponibles de suero pre-LMP de pacientes que luego desarrollaron la enfermedad, observaron que todos ellos tenían anticuerpos frente al virus JC, lo que supone una tasa del 100%. Esto sugiere que los pacientes sin niveles detectables de anticuerpos anti-virus JC pueden tener un riesgo menor de desarrollar LMP comparándolos con los que sí son seropositivos. Si estos datos se confirman, debería probablemente hacerse la determinación de estos anticuerpos basalmente, para estratificar a los pacientes según el riesgo y poderles informar adecuadamente antes de iniciar el tratamiento. Además, sería recomendable realizar el estudio serológico periódicamente, debido a un 2% de seroconversión anual que acontece en estos pacientes⁶⁴. Si todos estos datos se confirman, se habrá dado un paso fundamental en el tratamiento personalizado con natalizumab en la esclerosis múltiple. Finalmente, y con el objetivo de saber si el riesgo se dismi-

nuye mediante el empleo de periodos de interrupción del tratamiento con el fármaco, se está desarrollando un estudio llamado RESTORE que analiza lo que sucede tras la suspensión de natalizumab durante 6 meses en tres brazos, sin tratamiento, con tratamiento con corticoides a altas dosis mensuales, con interferón beta o con acetato de glatirámico (Biogen Idec Inc133 Boston Post RoadWeston, MA 02493, USA).

Conclusiones

El tratamiento de la esclerosis ha mejorado notablemente en los últimos años; en particular, se ha demostrado de una gran utilidad el empleo de natalizumab, pero su uso se asocia con un riesgo de desarrollar, aproximadamente, 1 caso de LMP por cada 1.000 pacientes tratados. En el momento actual, la selección de los pacientes adecuados y el seguimiento clínico y por RM son las actuaciones esenciales. Pero estamos entrando en una fase de tratamientos personalizados y, previsiblemente, la determinación de la presencia/ausencia de anticuerpos dirigidos contra el virus JC permita estratificar a los pacientes en dos poblaciones: los seronegativos, en los cuales el tratamiento conllevará un riesgo mínimo, y los seropositivos, en los que existe un factor de riesgo añadido, motivo por el cual este subgrupo de pacientes deberá estar sometidos a una vigilancia más estrecha. Aparte de ello, y con el fin de reducir el riesgo lo más posible, probablemente en los pacientes seropositivos en los que se dé más de un factor de riesgo (por ejemplo, exposición previa a inmunosupresores), el tratamiento sólo debería emplearse durante periodos más breves de tiempo, quizás como terapia de inducción, pero es preciso tener más datos antes de poder pasar de esta especulación a poder aconsejar con bases racionales una u otra forma de empleo del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, *et al.* Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-1260.
- 2.- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editores. Microbiología médica. 5ª ed, Madrid, Elsevier-Mosby. 2006; 523-531.
- 3.- Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
- 4.- Howley PM. Role of the human papillomaviruses in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51(suppl 18): 5019S-5022S.
- 5.- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1: 1253-1257.
- 6.- Arthur PR, *et al.* Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986; 315: 230-234.
- 7.- Rizzo P, Di Resta I, Powers A, Ratner H, Carbone M. Unique strains of SV40 in commercial poliovac-

- cines from 1955 not readily identifiable with current testing for SV40 infection. *Cancer Res* 1999; 59: 6103-6108.
- 8.- Johnson EM. Structural evaluation of new human polyomaviruses provides clues to pathobiology. *Trends Microbiol* 2010; 18: 215-223.
 - 9.- Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 2009; 384: 266-273
 - 10.- Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984; 51: 458-469.
 - 11.- Sunyaev SR, Lugovskoy A, Simon K, Gorelik L. Adaptive Mutations in the JC Virus Protein Capsid Are Associated with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). *PLoS Genet* 2009; 5(2): e1000368. doi:10.1371/journal.pgen.1000368.
 - 12.- Komagome R, Sawa H, Suzuki T, et al. Oligosaccharides as receptors for JC virus. *J Virol* 2002; 76: 12992-13000.
 - 13.- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004; 306: 1380-1383.
 - 14.- Monaco MC, Jensen PN, Hou J, Durham LC, Major EO. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol* 1998; 72: 9918-9923.
 - 15.- 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): S180-86.
 - 16.- Khalili K, White MK, Lublin F, Ferrante P, Berger JR. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 985-990.
 - 17.- Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol* 2006; 577: 19-45.
 - 18.- Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52: 253-260.
 - 19.- Dörries K. Latent and Persistent Polyomavirus Infection. In: Khalili K, Stoner GL, editors. Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives. New York, Wiley-Liss. 2001; 197-235.
 - 20.- US Tysabri update SRL December 2010. Final. Biogen Idec report.
 - 21.- Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999; 19: 193-200.
 - 22.- Gudíol F, Rufi G, Fernández P, Graus F, Saiz A. Infecciones del sistema nervioso central. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina Interna. 15ª ed, Madrid, Elsevier. 2004; 1423-1434.
 - 23.- Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4: 59-68.
 - 24.- 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: 341-349.
 - 25.- Marshall LJ, Major EO. Molecular regulation of JC virus tropism: insights into potential therapeutic targets for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5: 404-417.
 - 26.- Maginnis MS, Atwood WJ. JC virus: an oncogenic virus in animals and humans? *Semin Cancer Biol* 2009; 19: 261-269.
 - 27.- Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.
 - 28.- Silverman L, Rubinstein LJ. Electron microscopic observations on a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1965; 5: 215-224.
 - 29.- Collier L, Oxford J. *Virología humana*. 3ªed, Santa Fe, McGraw-Hill Interamericana. 2008.
 - 30.- Richardson EP, Webster HD. Progressive multifocal leukoencephalopathy: its pathological features. *Prog Clin Biol Res* 1983; 105: 191-203.
 - 31.- Shah R, Bag AK, Chapman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol* 2010; 65: 431-439.
 - 32.- Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007; 6: 431-441.
 - 33.- Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 365-370.
 - 34.- French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-1627.
 - 35.- Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458-1464.
 - 36.- Koralnik IJ, Wuthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 576-580.
 - 37.- Sandyk R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *S Afr Med J* 1983; 64: 320-321.
 - 38.- Blake K, Pillay D, Knowles W, Brown DW, Griffiths PD, Taylor B. JC virus associated meningoencephalitis in an immunocompetent girl. *Arch Dis Child* 1992; 67: 956-957.

- 39.- Bogdanovic G, Priftakis P, Hammarin AL, *et al.* Detection of JC virus in cerebrospinal fluid (CSF) samples from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy but not in CSF samples from patients with herpes simplex encephalitis, enteroviral meningitis, or multiple sclerosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1137-1138.
- 40.- Buckle GJ, Godec MS, Rubi JU, *et al.* Lack of JC viral genomic sequences in multiple sclerosis brain tissue by polymerase chain reaction. *Ann Neurol* 1992; 32: 829-831.
- 41.- Ferrante P, Omodeo-Zorini E, Caldarelli-Stefano R, *et al.* Detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 1998; 4: 49-54.
- 42.- Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravell M, *et al.* Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler* 2009; 15: 28-35.
- 43.- Alvarez-Lafuente R, Garcia-Montojo M, De Las Heras V, Bartolome M, Arroyo R. JC virus in cerebrospinal fluid samples of multiple sclerosis patients at the first demyelinating event. *Mult Scler* 2007; 13: 590-595.
- 44.- Du Pasquier RA, Stein MC, Lima MA, *et al.* JC virus induces a vigorous CD8+ cytotoxic T cell response in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 2006; 176: 181-186.
- 45.- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressivemultifocal leukoencephalopathy complicating treatmentwith natalizumab and interferon beta-1a formultiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-374.
- 46.- Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381.
- 47.- Van Assche G, Van Ranst M, Sciôt R, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368.
- 48.- Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2622-2629.
- 49.- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, *et al.* Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.
- 50.- Gold R, Jawad A, Miller DH, *et al.* Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 156-158.
- 51.- Khatri BO, Man S, Giovannoni G, *et al.* Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402-409.
- 52.- Linda H, von Heijne A, Major EO, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1081-1087.
- 53.- Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, *et al.* Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1075-1080.
- 54.- Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients on immunomodulatory therapies. *Annu Rev Med* 2010; 61: 35-47.
- 55.- Tysabri prescribing information. Cambridge, MA: Biogen Idec, Inc; 2006.
- 56.- Oliver B, Fernández O, Orpez T, *et al.* Kinetics and incidence of anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis patients on treatment for 18 months. *Multiple sclerosis* 2010; (in press). DOI: 10.1177/1352458510385508.
- 57.- Hurley RA, Ernst T, Khalili K, *et al.* Identification of HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 1-6.
- 58.- Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, *et al.* 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: 2929-2932.
- 59.- Chen Y, Bord E, Tompkins T, *et al.* Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1067-1074.
- 60.- Sadiq SA, Puccio LM, Brydon EW. JCV detection in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol* 2010; 257: 954-958.
- 61.- Rudick RA, O'Connor PW, Polman CH, *et al.* Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. *Ann Neurol* 2010; 68: 304-310.
- 62.- Jilek S, Jaquier E, Hirsch HH, *et al.* Immune responses to JC virus in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: a cross-sectional and longitudinal study. *Lancet Neurol* 2010; 9: 264-272.
- 63.- Gorelik L, Goelz S, Sandrock AW, *et al.* Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 2487-2490.
- 64.- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, *et al.* Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010 Sep; 68 (3): 295-303.