

## Infección humana por poliomavirus JC y BK

M.T. Pérez Gracia y M.A. Rodríguez Iglesias

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

La primera enfermedad humana asociada con un poliomavirus fue la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un desorden neurológico fatal y raro caracterizado por múltiples focos de desmielinización repartidos por todo el sistema nervioso central, que ocurría sobre todo en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia. En 1961, Richardson<sup>1</sup> propuso correctamente que esta enfermedad podía ser causada por el curso atípico de una infección viral común en un individuo comprometido y sugirió que la clave del suceso patológico de la LMP era la infección por un virus citopático. En 1971, Padgett et al<sup>2</sup> aislaron el virus JC del cerebro de un paciente de 38 años con LMP y con enfermedad de Hodgkin. En este mismo año, Gardner et al<sup>3</sup> identificaron en la orina de un trasplantado renal que recibía terapia inmunosupresora otro poliomavirus humano, el VBK.

### Clasificación

Los virus JC y BK pertenecen a la subfamilia *Polyomavirinae*, que comprende virus ADN bicatenarios con genoma circular de aproximadamente 5.000 pb (PM 3,2 × 10<sup>6</sup> D), sin envuelta, cápside de simetría icosaédrica con 72 capsómeros y un diámetro de 45 nm<sup>4</sup>. Estos poliomavirus humanos presentan un alto grado de homología en la secuencia de nucleótidos y su genoma viral está funcionalmente dividido en<sup>5,6</sup>: a) una región temprana (2,3 kb), que codifica proteínas T grandes y pequeñas; b) una región tardía (2,3 kb) que codifica proteínas de la cápside viral VP1, VP2, VP3 y una agnoproteína de función desconocida, y c) una región reguladora (0,4 kb) altamente conservada<sup>7</sup> que no codifica ninguna proteína estructural, que está localizada entre las regiones temprana y tardía, y que contiene los lugares de unión de los antígenos T grande, el origen de replicación del ADN y secuencias de control de transcripción y replicación.

### Composición antigénica

Los virus BK y JC son específicos de especies y no presentan reacciones cruzadas<sup>8</sup>. Poseen determinantes antigénicos, entre los cuales se encuentra el que es específico de género, es decir, compartido por todos los poliomavirus humanos y animales y que está localizado en la parte interna de la cápside del virión sobre el polipéptido mayor VP1<sup>9,10</sup>. Los anticuerpos producidos por la inoculación de viriones rotos en animales susceptibles reaccionan con todos los po-

liomavirus debido a este determinante antigénico, mientras que los sueros producidos por inoculación de viriones intactos son virus-específico.

Los viriones BK y JC presentan dos bandas de densidad en CICs: una de 1,29 g/ml formada por las partículas vacías no infecciosas y otra más densa de 1,34 g/ml que está compuesta por las partículas completas. Ambas partículas tienen actividad hemaglutinante.

### Cultivos celulares

El aislamiento de estos poliomavirus humanos en cultivos celulares es difícil, debido a que las células permisivas no son fácilmente obtenibles, necesita períodos prolongados y su efecto citopático es muy sutil, siendo a veces complicado diferenciarlo del producido por otros virus como citomegalovirus<sup>11</sup>, herpes simple o adenovirus<sup>12</sup>. El VJC tiene un rango muy restringido de células hospedadoras de origen humano<sup>12,13</sup>, entre éstas se encuentran las células gliales fetales primarias que contienen una elevada proporción de espongioblastos (precursores de oligodendrocitos) y constituyen el sistema de cultivo celular más sensible para su aislamiento y propagación<sup>14-17</sup>. Así mismo, las células epiteliales humanas derivadas de la orina se han utilizado para el aislamiento primario de VJC<sup>18</sup>, aunque no son tan sensibles como las células gliales. De igual forma se han adaptado en el laboratorio para crecer en células embrionarias de riñón y en amnios humano<sup>19,20</sup>.

El virus BK tiene un rango de células hospedadoras menos restringido que el VJC. El aislamiento inicial del VBK fue realizado en células VERO (una línea continua derivada de células renales de mono verde africano) pero este virus crece mejor en células embrionarias de riñón<sup>21</sup> y de páncreas<sup>22</sup> humano, fibroblastos de pulmón diploides (WI 38), células uroteliales y fibroblastos fetales<sup>23-25</sup>.

Todos los poliomavirus se multiplican en el núcleo produciendo una gran variedad de cambios (p. ej., incremento de tamaño e inclusiones basófilas) y terminan provocando la muerte celular<sup>26,27</sup>.

### Epidemiología

Tanto el VJC como el VBK son virus endémicos con distribución mundial. Los estudios serológicos realizados han demostrado que la infección primaria ocurre habitualmente durante la infancia persistiendo el ADN indefinidamente dentro del sistema renal<sup>28-30</sup> y en el SNC<sup>31-33</sup>, sin que se conozcan con exactitud los factores que controlan el equilibrio entre latencia y reactivación<sup>34</sup>. Las reactivaciones son inducidas no sólo por una inmunosupresión significativa como sucede en los trasplantes renales<sup>26,35-38</sup> y de médula ósea<sup>39,40</sup>, sino también por más factores como pueden ser enfermedades de inmunodeficiencia primaria<sup>41</sup>, quimioterapia

Correspondencia: Dra. M.T. Pérez Gracia.  
Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina.  
Plaza Fragela, s/n. 11003 Cádiz.

Manuscrito aceptado el 4-9-1994

Med Clin (Barc) 1996; 106: 69-75

pia inmunosupresiva<sup>42</sup>, embarazo<sup>43</sup>, diabetes y otras enfermedades crónicas y vejez<sup>44</sup>. En trasplantados renales y embarazadas, tanto el VBK como el VJC se reactivan frecuentemente y son excretados en la orina; sin embargo en trasplantados de médula ósea, la reactivación de VBK es mucho más frecuente que la reactivación de VJC<sup>39,45</sup>.

La infección por VBK suele ocurrir en una edad más temprana que la producida por VJC; así en un estudio realizado en los Estados Unidos se observó que el 50% de los niños con edades comprendidas entre los 3 y los 4 años tenían anticuerpos frente al VBK y llegaban a cerca del 100% para la edad de 10-11 años, declinando hasta el 70-80% en los grupos de edad mayor<sup>46</sup>. En lo que se refiere al VJC, los anticuerpos eran adquiridos por el 50% de los niños en edades de 10-14 años, alcanzando un pico del 75% en la edad adulta<sup>15,47,48</sup>. En la mayor parte de los casos, las primoinfecciones por VBK y VJC en niños sanos no están asociadas con enfermedad; en cambio, en niños con algún tipo de inmunodeficiencia, VBK se ha asociado con lesiones renales<sup>49</sup> y VJC con LMP<sup>50</sup>.

Los mecanismos de transmisión de estos virus no están claros, la mayoría de los aislamientos víricos se han realizado a partir de orina de individuos inmunosuprimidos. Sin embargo, la rápida adquisición de anticuerpos en la infancia se relaciona mucho mejor con una infección diseminada por el tracto respiratorio<sup>51</sup> que por el tracto urinario, aunque VBK y VJC no han sido aislados de secreciones respiratorias.

Por otro lado, en algunas ocasiones, se ha asociado la infección por VJC en oligodendrocitos con la LMP<sup>52</sup>, patología que es actualmente la causa de muerte del 2-4% de los pacientes con sida, aunque quedaría por determinar cuál o cuáles son los factores que pudieran explicar el mayor riesgo de LMP en estos pacientes, ya que la replicación activa del VJC se ha encontrado tanto en individuos infectados con VIH como en no infectados. Se ha sugerido que los poliovirus pueden infectar linfocitos<sup>53-55</sup> y proporcionar así un posible mecanismo de difusión del VJC del riñón al cerebro. Tal vez el deterioro del sistema inmune permita a los linfocitos infectados por el VJC persistir y circular durante más tiempo, aumentando así el riesgo de transmisión al cerebro. También se ha sugerido que el producto del gen *tat* pueda directamente aumentar la expresión del gen tardío del VJC, facilitando de esta forma la replicación del VJC en las células infectadas por ambos virus<sup>41,56-60</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Además de la LMP, donde el papel causal del VJC está claramente establecido, las infecciones por poliovirus en humanos están asociadas con leves infecciones del aparato respiratorio superior y con algunas enfermedades del tracto urinario. La mayoría de estas enfermedades son el resultado de infecciones reactivadas. Por lo tanto, el espectro de cuadros clínicos provocados por los virus JC y BK es muy amplio y diverso, y se comenta en los apartados siguientes.

#### *Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)*

En un principio esta enfermedad fue descrita en la literatura bajo diversas denominaciones, pero en 1958 fue reconocida como una sola entidad<sup>61</sup>. Richardson et al<sup>62</sup> propusieron que la LMP podía ser el resultado de la infección de los oligodendrocitos por un virus oportunista. En 1965, las partículas de poliovirus se visualizaron en cerebros con LMP<sup>63,64</sup> y el VJC fue aislado en 1971 en cultivos primarios de células gliales de feto<sup>14</sup>.

La LMP es una rara enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central que ocurre como una complicación poco frecuente en una gran variedad de situaciones predisponentes: a) desórdenes linfoproliferativos, como la enfermedad de Hodgkin<sup>65</sup>, leucemia linfocítica crónica y linfosarcoma; b) enfermedades crónicas como sarcoidosis y tuberculosis, y c) enfermedades inmunodeficientes primarias.

El suceso patológico clave en la LMP es la infección citocida de los oligodendrocitos por el VJC. Los oligodendrocitos son responsables de la formación y mantenimiento de las vainas de mielina y, por tanto, la destrucción de éstos conduce a la desmielinización. Así, la enfermedad se caracteriza por la presencia de focos de desmielinización con astrocitos de gran tamaño y núcleos pleomórficos e hiperromáticos, rodeados por oligodendrocitos con núcleos alargados y con numerosos cuerpos de inclusión<sup>66</sup>. La distribución general y multifocal de las áreas de desmielinización en la leucoencefalopatía multifocal progresiva sugiere una propagación hematógena del virus hacia el sistema nervioso central<sup>67</sup>. Esta hipótesis se basa en un estudio realizado de 2 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en los que el VJC se detectó en células mononucleares de la médula ósea y bazo, en células mononucleares de los espacios Virchow-Robin en el cerebro y en el parénquima cerebral vascular<sup>68</sup>.

Actualmente, los efectos inmunosupresores de la infección por el VIH han producido un gran incremento en la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>69,70</sup>, estimándose en un 3,8% los pacientes con sida que presentan anomalías neurológicas<sup>71,72</sup>, y constituyen en los Estados Unidos la mayoría de los casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>73</sup>. Cuando no está asociado con sida suele aparecer en pacientes con edades medianas o mayores, probablemente debido a una reactivación de una infección latente del virus JC ocasionada por una enfermedad subyacente o por su terapia. No obstante, la enfermedad puede ocurrir en un individuo inmunocomprometido de cualquier edad y ha sido reconocido en niños con inmunodeficiencia<sup>68</sup>, en los cuales la leucoencefalopatía multifocal progresiva sería debida a la infección primaria de VJC en un hospedador con menos defensas.

Por lo tanto, los factores del hospedador son, obviamente, de gran importancia porque el VJC no infecta el cerebro si no existe fallo inmunológico. Los pacientes con LMP tienen, generalmente, su inmunidad celular deprimida y una marcada disminución en la capacidad de los linfocitos para responder al antígeno VJC<sup>74</sup>. Así, el factor viral en la patogenia de LMP es el tropismo que presenta el VJC por el sistema nervioso central.

Hasta hace unos pocos años el diagnóstico de LMP en un paciente se podía establecer conclusivamente sólo por demostración de las lesiones patognomónicas en una biopsia cerebral. Recientemente, el examen del cerebro por técnicas no invasivas como la tomografía computarizada y la imagen de resonancia magnética han resultado ser muy efectivas en el diagnóstico de LMP<sup>71</sup>.

#### *Enfermedad respiratoria*

La primoinfección por VBK en niños se ha asociado con enfermedad respiratoria moderada<sup>51,75</sup>. Así, en un estudio prospectivo de 66 niños con enfermedad respiratoria se observó en 11 una elevación de los títulos de anticuerpos frente a VBK<sup>75</sup>. En todos los casos excepto en uno, la infección se diagnosticó como primaria. Durante el período de elevación de los anticuerpos, siete de estos niños tenían enfermedad respiratoria leve y cuatro eran asintomáticos. En otro

estudio, realizado por Goudsmit et al<sup>51</sup>, 7 de 86 niños con enfermedad del tracto respiratorio superior y ninguno de 91 con enfermedad del aparato respiratorio inferior mostraban seroconversión a VBK. En este trabajo, VBK se aisló en la orina de uno de los niños que mostraba seroconversión y el ADN-VBK se identificó en el tejido amigdalario de 5 de los 12 niños que tenían enfermedad respiratoria recurrente, sin embargo no se detectó VBK en las amígdalas.

#### *Excreción del virus en el embarazo*

Las infecciones por poliovirus durante el embarazo son bastante frecuentes y hoy día se sabe que la aparición del virus en la orina se debe a un incremento en la replicación durante el embarazo y no a una primoinfección, ya que muchas mujeres son seropositivas antes de la reactivación. La viruria ha sido detectada en el 3% de las embarazadas, comenzando ocasionalmente en el primer trimestre, aunque en la mayoría de los casos la excreción se inicia a finales del segundo y durante el tercer trimestre, persistiendo intermitentemente hasta el parto y en algunos casos hasta el período posparto<sup>43</sup>. Los datos serológicos indican que la incidencia actual de la infección en embarazadas es del 25%<sup>76</sup>, en estas mujeres la viruria puede no ocurrir o ser transitoria.

Pero, ¿por qué sólo algunas mujeres excretan virus cuando la mayoría están infectadas bien con VBK o con VJC? Aunque no se ha observado anomalías inmunológicas, las mujeres que presentan viruria tienen al principio del embarazo una cantidad más elevada de monocitos y menor número de neutrófilos y linfocitos que otras mujeres embarazadas<sup>76</sup>. Por lo tanto, parece que la reactivación de poliovirus ocurre más probablemente en aquellas embarazadas que presentan una elevada proporción de monocitos/linfocitos. Estas diferencias inmunológicas pueden explicar la incapacidad de algunas mujeres para controlar la replicación de poliovirus durante el embarazo.

Por otra parte se ha investigado, mediante pruebas para la detección de anticuerpos IgM virus-específico en el suero del cordón umbilical<sup>23</sup>, la posibilidad de que estos virus sean transmitidos congénitamente. Sin embargo, no se han detectado anticuerpos en todos los estudios<sup>77,78</sup>, y las discrepancias pueden deberse a diferencias en la sensibilidad de las pruebas para detectar los anticuerpos IgM; así mismo, pueden haberse obtenido falsos positivos debido a la contaminación de la muestra con sangre materna. Por lo tanto, se sugiere que la reactivación de poliovirus durante el embarazo no está asociada a una transmisión congénita. No obstante, la posibilidad de que esta transmisión pueda ocurrir no debe ser excluida y, así, en un estudio realizado en Alemania en 17 niños, con edades de 3 días a 3 meses y con varias anomalías congénitas presentaban anticuerpos anti-VBK de tipo IgM. Sus alteraciones incluían hiperbilirrubinemia, prematuridad, convulsiones y defectos cerebrales como hidrocefalia y microcefalia. También VBK se aisló de la orina de un niño de un mes con múltiples displasias y hepatosplenomegalia<sup>79</sup>.

#### *Infecciones en trasplantados renales*

Recientes estudios<sup>35,38,80,81</sup> han mostrado que las infecciones primarias y secundarias por poliovirus en trasplantados renales son tan frecuentes aunque no tan severas como las producidas por citomegalovirus, que es la infección viral más común en los pacientes con trasplante renal.

La frecuencia de excreción de poliovirus en orina en el período postrasplante varía del 10 al 45% de los trasplantados renales. Los factores que contribuyen a esta variación

son la naturaleza intermitente de la viruria y la diferente sensibilidad de los métodos usados para detectar estos virus. Así mismo, se ha observado que más del 50% de estos pacientes muestran evidencia serológica de infección, bien con uno o con ambos poliovirus, excretándose más a menudo VBK que VJC. Estas infecciones ocurren de 4 a 8 semanas después del trasplante y otras pueden desarrollarse más tarde aunque no se ha observado ninguna después de 12 meses de realizado el trasplante.

La mayoría de las infecciones por poliovirus son subclínicas, y la LMP ha sido descrita en sólo 13 ocasiones, por ello esta enfermedad es una complicación excepcional en este grupo de pacientes<sup>50</sup>.

Así, los datos serológicos<sup>80</sup> indican que la infección primaria por VBK tiene lugar en el 10% de los pacientes trasplantados renales mientras que más del 20% de estos pacientes pueden experimentar infección primaria por VJC. Se cree que el donante de un riñón seropositivo puede ser la fuente viral de las infecciones primarias de un paciente seronegativo, en cambio las infecciones secundarias o reactivaciones ocurrirían en la mitad aproximadamente de los individuos que eran previamente seropositivos<sup>82</sup>.

En aquellos pacientes con infección activa los valores de anticuerpos están muy elevados y permanecen así durante la inmunosupresión. El anticuerpo IgM específico es producido tanto en las infecciones primarias como secundarias y persiste durante períodos prolongados de tiempo, lo que sugiere una estimulación antigénica continua.

Las infecciones por poliovirus parecen ser las responsables de algunos de los casos de obstrucción ureteral<sup>35,83</sup>, complicación poco frecuente y tardía del trasplante renal<sup>80</sup>.

#### *Infecciones en trasplantados de médula ósea*

Los trasplantados medulares están sometidos a una profunda inmunodepresión terapéutica como preparación para el trasplante de médula. La mayoría de las infecciones que ocurren en estos pacientes son reactivaciones. En diferentes estudios realizados se ha observado que estos trasplantados presentaban viruria, aislándose el virus BK mucho más frecuentemente que el JC<sup>39</sup>, que normalmente está ausente en estos pacientes.

En los trasplantados medulares los inicios de las infecciones virales en el período postrasplante presentan una secuencia característica<sup>81</sup>: a las 2 semanas aparecen las infecciones por virus herpes simple (VHS), a las 7-10 semanas suceden las infecciones por citomegalovirus (CMV), seguidas por varicela zoster (3-12 meses). El inicio de la infección por VBK ocurre entre 2-8 semanas después del trasplante, ocupando un período entre los inicios de VHS y CMV<sup>39</sup>. La duración de la viruria es variable, pero en general suele ser de 3-4 semanas.

La cistitis hemorrágica es una complicación común en trasplantados medulares y suele ocurrir en los primeros días del trasplante, siendo probablemente el resultado de la toxicidad de los fármacos inmunosupresores sobre la mucosa vesical. Esta cistitis puede también ocurrir de 2-12 semanas más tarde del trasplante y tener una duración aproximada de 7 días, asociándose en este caso a una viruria BK<sup>45,85</sup>, ya que el inicio y la terminación de la cistitis hemorrágica coinciden con el período de viruria BK.

#### *Implicación en tumores malignos*

Los poliovirus son oncogénicos para animales de laboratorio<sup>86,92</sup>. Recientemente, se han encontrado variantes antigénicas de VBK en tumores humanos de las células de los

islotos pancreáticos<sup>90</sup> y cerebrales<sup>93</sup>. En 1983, se encontró una variante extracromosómica del genoma de VBK en uno de los 3 adenomas de los islotos pancreáticos de un paciente adulto con síndrome de hiperinsulinemia<sup>94</sup>. Este genoma aislado, denominado VBK-IR, difería del VBK tipo salvaje en una delección de 253 pb, lo que suprimía la expresión del antígeno T pequeño, y añadía una inserción de 80 pb en la región reguladora, lo que producía modificaciones en esta región vírica<sup>95,96</sup>. Esta variante inducía tumores cerebrales de gran malignidad en hámsters<sup>96</sup>. Se ha sugerido que la región reguladora de la variante de VBK en insulinomas y tumores cerebrales tiene características de un elemento transponible y que éste puede integrarse en el ADN celular produciendo transformación, ya sea por un efecto mutagénico o por activación de oncogenes celulares<sup>95-97</sup>. Así mismo, se ha demostrado que la región temprana de VBK y el oncogén humano c-Harvey *ras* cooperan en la oncogénesis y transformación de sistemas experimentales<sup>98-100</sup>.

Las secuencias genómicas de VBK también se han detectado en tumores cerebrales de variada histología que incluyen glioblastoma, astrocitoma, meningioma, oligodendroglioma y neurinoma<sup>93,95</sup>, en tejidos con sarcoma de Kaposi<sup>101,102</sup>, en genotecas de tejido hepático normal y en carcinoma renal<sup>103</sup>.

Actualmente, no está claro si todas estas observaciones son indicativas de que el VBK tiene algún papel en la etiología de tumores de células de los islotos pancreáticos y cerebrales o si sólo representa el tropismo que tiene este virus por estos tejidos sin ninguna otra implicación etiológica.

### Diagnóstico

Las muestras que se examinan para el diagnóstico de las infecciones por VBK y VJC son suero, tejido cerebral y orina. El tejido cerebral se examina para confirmar el diagnóstico de la LMP causada por VJC, y es recogido por biopsia directa o autopsia.

Los métodos directos de detección de poliomavirus humanos incluyen microscopía electrónica, examen citológico, técnicas de inmunohistoquímica para la detección de antígenos víricos<sup>104</sup> y métodos de hibridación de ácidos nucleicos<sup>105,106</sup>.

La visualización directa de partículas virales por microscopía electrónica se ha utilizado para detectar VJC y VBK en orina y tejido cerebral<sup>3,63,64</sup>. Las técnicas de detección de antígeno que son realizadas en algunos laboratorios pueden ser aplicadas para VBK y VJC, aunque el antisuero específico es difícil de obtener. El ELISA de doble captura antígeno-anticuerpo<sup>107,108</sup> es utilizado también para detectar poliomavirus en el sobrenadante de orina y es una técnica eficiente para el examen de un gran número de muestras.

De forma más frecuente se están utilizando las diversas técnicas de hibridación<sup>109,110</sup> para la detección directa de poliomavirus humano, aunque conllevan algunos problemas ya que requieren el uso de sondas de ADN clonadas molecularmente, lo que reduce el atractivo de este procedimiento en el laboratorio clínico porque no son fáciles de obtener.

El desarrollo reciente de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)<sup>111</sup> supera estos obstáculos ya que los reactivos e instrumentación necesarios para realizar esta técnica son obtenibles comercialmente. Como se conoce la secuencia de nucleótidos<sup>5,112</sup> de VJC y VBK, únicamente se tiene que elegir los iniciadores para la ampliación del ADN diana deseado, el segmento amplificado puede ser diferenciado sobre un gel de agarosa después del tratamiento con la endonucleasa de restricción *Ban HI*, que corta VJC pero no VBK. Por lo tanto, la RCP constituye el método más atractivo

para el diagnóstico de las infecciones por poliomavirus debido a su sensibilidad, especificidad y rapidez<sup>113-117</sup>.

Los estudios serológicos son de valor limitado en el diagnóstico de las infecciones activas producidas por poliomavirus, ya que las infecciones primarias son normalmente asintomáticas y la mayoría de los individuos son seropositivos. Los métodos serológicos miden el incremento de anticuerpos específicos frente a estos virus y son útiles para valorar la reactivación en individuos con inmunosupresión moderada como las embarazadas<sup>43</sup> y trasplantados renales<sup>35,38</sup>. Son de poco valor en aquellos pacientes que están severamente inmunocomprometidos, como los trasplantados de médula ósea<sup>39</sup> y los pacientes con sida, ya que a veces los cambios en los títulos de anticuerpos en estos últimos grupos de pacientes no se correlacionan con la viruria. Así, por ejemplo, en pacientes con sida, los marcadores serológicos de infección por VBK pueden desaparecer en los últimos estadios de la enfermedad<sup>118</sup>.

La detección de anticuerpos específicos frente a VJC y VBK se lleva a cabo mediante técnicas de inhibición de la hemaglutinación (IH), inmunofluorescencia indirecta (IFI), neutralización, radioinmunoanálisis (RIA)<sup>119,120</sup>, fijación de complemento y enzimoimmunoanálisis (EIA). De todas estas técnicas la IH es relativamente simple de realizar y la más empleada aunque presenta varias limitaciones porque el suero humano contiene pequeñas concentraciones de inhibidores inespecíficos de la hemaglutinación y a veces contiene aglutininas inespecíficas. Estos problemas se pueden solventar eliminando del suero los inhibidores con acetona, y las aglutininas mediante la adsorción a eritrocitos. Pero más segura que la IH es la EIA ya que esta técnica no se ve afectada por la presencia de inhibidores de hemaglutinación utilizándose como antígeno fijado a las microplacas bien células infectadas<sup>121</sup>, sobrenadantes del cultivo<sup>108</sup> o virus purificados<sup>122</sup>.

### Tratamiento

No se ha desarrollado vacuna ni existe terapia antivírica eficaz. La única infección por poliomavirus que ha sido tratada con fármacos antivirales ha sido la LMP. Se han observado algunas remisiones con la citarabina, aunque en muy pocos casos<sup>65,123</sup>. Han sido infructuosos los tratamientos con idoxuridina, vidarabina y aciclovir, así como los otros agentes terapéuticos como tilorona, levamisol, interferón y timosina. La estrategia general que se ha seguido ha sido interrumpir en lo posible la administración de fármacos y tratamientos inmunosupresores e intentar inhibir la multiplicación vírica por quimioterapia. Los fármacos que más se han probado son los análogos de base de los ácidos nucleicos: adenina-arabinósido y citosina-arabinósido, y los pacientes más beneficiados por esta terapia son aquellos cuyos mecanismos de defensa básicos están relativamente intactos, por ejemplo, los trasplantados renales, y en los que es posible eliminar o reducir la inmunosupresión iatrogénica.

### Conclusión

Los poliomavirus humanos JC y BK, aunque descubiertos en 1971, constituyen dos virus interesantes y poco conocidos, capaces de producir un amplio espectro de cuadros clínicos, algunos de ellos muy graves. Son necesarias investigaciones futuras que permitan conocer más profundamente las diferentes características de estos virus, es decir, vías de transmisión, patogenia y mecanismos asociados a la recurrencia, que abran nuevas perspectivas para el diagnóstico, prevención y tratamiento de estas infecciones virales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy 30 years later. *N Engl J Med* 1988; 318: 315-316.
2. Padgett BL, Rogers CM, Walker DL. JC virus a human polyomavirus associated with progressive multifocal leukoencephalopathy: additional biological characteristics and antigenic relationships. *Infect Immun* 1977; 15: 656.
3. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (BK) isolated. *Lancet* 1971; 1: 1.253-1.257.
4. Reese JM, Reissig M, Daniel RW, Shah KV. Occurrence of BK virus and BK-specific antibodies in the urine of patients receiving chemotherapy for malignancy. *Infect Immun* 1975; 11: 1.375-1.381.
5. Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 1984; 51: 459-469.
6. Tooze J, editor. DNA tumor viruses: molecular biology of tumor viruses (2.<sup>a</sup> ed.). Cold Spring Harbor; Nueva York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980.
7. Sugimoto C, Hara K, Taguchi F, Yogo Y. Regulatory DNA sequence conserved in the course of BK virus evolution. *J Mol Evol* 1990; 31: 485-492.
8. Marshall J, Smith AE, Cheng SH. Monoclonal antibody specific for BK virus large-T antigen allows discrimination among the different papovavirus large-T antigens. *Oncogene* 1991; 6: 1.673-1.676.
9. Shah K, Ozer H, Ghazey H, Kelly TJ. Common structural antigen of papovaviruses of the simian virus 40-polyoma subgroup. *J Virol* 1977; 21: 179-186.
10. Jin L, Gibson PE, Knowles WA, Clewley JP. BK virus antigenic variants: sequence analysis within the capsid VP1 epitope. *J Med Virol* 1993; 39: 50-56.
11. Goldstein SC, Tralka TS, Rabson AS. Mixed infection with human cytomegalovirus and human polyomavirus (BKV). *J Med Virol* 1984; 13: 33-40.
12. Walker DL, Frisque RJ. The biology and molecular biology of JC virus. En: Slazman NP, editor. The papovaviridae: the polyomaviruses. Vol 1. Nueva York: Plenum Publishing Co., 1986; 327-377.
13. Feigenbaum L, Khalili K, Major E, Khoury G. Regulation of the host range of human papovavirus JCV. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3.695-3.698.
14. Padgett BL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessell BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1.257-1.260.
15. Padgett B, Walker D. Natural history of human polyomavirus infections. En: Stevens JG, Todano GJ, Fox GF, editores. Persistent viruses. Nueva York: Academic Press, 1978; 751-758.
16. 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 factors for recognition of the regulatory sequences of the human polyomavirus JVC. *J Neurosci Res* 1990; 27: 461-471.
17. Major EO, Miller AE, Mourrain P, Traub RG, De Widt E, Secver J. Establishment of a line of human fetal glial cells that supports JC virus multiplication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1.257-1.261.
18. Beckmann AM, Shah KV, Padgett BL. Propagation and primary isolation of papovavirus JC in epithelial cells derived from human urine. *Infect Immun* 1982; 38: 774-777.
19. Miyamura T, Yoshiike K, Takemoto KK. Characterization of JC papovavirus adapted to grow in human embryonic kidney cells. *J Virol* 1980; 35: 498-504.
20. Takemoto KK, Howley PM, Miyamura T. JC human papovavirus replication in human amnion cells. *J Virol* 1979; 30: 384-389.
21. Pater A, Pater MM. Transformation of primary human embryonic kidney cells to anchorage independence by a combination of BK virus DNA and the Harvey-ras oncogene. *J Virol* 1986; 56: 680-683.
22. Van-der-Noordaa J, Van Strien A, Sol CJ. Persistence of BK virus in human foetal pancreas cells. *J Gen Virol* 1986; 67: 1.485-1.490.
23. Hogan TF, Padgett BL, Walker DL. Human polyomaviruses. En: Belshe RB, editor. Textbook of human virology. Littleton, Mass: PSG Publishing Co., Inc., 1984; 969-995.
24. Beckmann A, Shah K. Propagation and primary isolation of JCV and BKV in urinary epithelial cell cultures. En: Sever JL, Madden DL, editores. Polyomaviruses and human neurological diseases. Nueva York: Alan R. Liss, 1983; 3-14.
25. Takemoto K, Mullarkey M. Human papovaviruses, BK strain: biological studies including antigenic relationships to simian virus 40. *J Virol* 1973; 12: 625-631.
26. Kahan A, Coleman D, Koss L. Activation of human polyomavirus infection-detection by cytologic techniques. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 326-332.
27. Traystma MD, Gupta PK, Shah KV, Reissig M, Cowles LT, Hillis WD et al. Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytol* 1980; 24: 501-510.
28. McCance D. Persistence of animal and human papovaviruses in renal nervous tissues. En: Sever JL, Madden DL, editores. Polyomaviruses and human neurological disease. Nueva York: Alan R. Liss, 1983; 343-357.
29. 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: 676-684.
30. Heritage J, Chesters PM, McCance DJ. The persistence of papovavirus BK DNA sequences in normal human renal tissue. *J Med Virol* 1981; 8: 143-150.
31. Elsner C, Dorries K. Evidence of human polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology* 1992; 191: 72-80.
32. 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: 5.726-5.734.
33. Quinlivan EB, Norris M, Bouldin TW, Suzuki K, Meeker R, Smith S et al. Subclinical central nervous system infection with JC virus in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1992; 166: 80-85.
34. Gardner SD. Implication of papovaviruses in human diseases. En: Kurstak E, editor. Comparative diagnosis of viral diseases. Vol 1. Human and related viruses (parte A). Nueva York: Academic Press, 1977; 41-84.
35. Hogan TF, Borden EC, McBain JA, Padgett BL, Walker DL. Human polyomavirus infections with JC virus and BK virus in renal transplant patients. *Ann Intern Med* 1980; 92: 373-378.
36. Lecatsas G, Prozesky OW, Vauwyk J, Els HJ. Papovavirus in urine after renal transplantation. *Nature (Lond)* 1973; 241: 343-344.
37. Coleman DV, Gardner SD, Field AM. Human polyomavirus infection in renal allograft recipients. *Br Med J* 1973; 3: 371-375.
38. Gardner SD, Mackenzie EFD, Smith C, Porter AA. Prospective study of the human polyomaviruses BK, JC and cytomegalovirus in renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1984; 37: 578-586.
39. Arthur RR, Shah KV, Charache P, Sarai R. BK and JC virus infections in recipients of bone marrow transplants. *J Infect Dis* 1988; 158: 563-569.
40. O'Reilly RJ, Lee FK, Grossbard E, Kapoor N, Kirkpatrick D, Dinsmore R et al. Papovavirus excretion following marrow transplantation: incidence and association with hepatic dysfunction. *Transplant Proc* 1981; 13: 262-266.
41. Markowitz RB, Thompson HC, Mueller JF. Incidence of BK virus and JC virus viraemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected subjects. *J Infect Dis* 1993; 167: 13-20.
42. Kitamura T. Detection of urinary JCV and BKV DNA during immunosuppressive therapy. *Nippon-Rinsho* 1992; 50: 211-215.
43. Coleman DV, Wolfendale MR, Daniel RA, Dhanjal NK, Gardner SD, Gibson PE et al. A prospective study of human polyomavirus infection in pregnancy. *J Infect Dis* 1980; 142: 1-8.
44. Tajima M, Takeda F, Mori M, Shimada H. Prevalence of the antibody against human polyomaviruses (JCV and BKV) in aged persons. *Kausenshogakn-Zasshi* 1990; 64: 1.507-1.513.
45. Apperly JF, Rice SJ, Bishop JA. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyomaviruses after bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 108-112.
46. Shah K, Daniel R, Warszawski R. High prevalence of antibodies to BK virus, and SV-40 related papovavirus in residents of Maryland. *J Infect Dis* 1973; 128: 784-787.
47. Brown P, Tsai T, Gajdusek DC. Seroepidemiology of human papomaviruses: discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 331-340.
48. Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1973; 127: 467-470.
49. Rosen S, Harmon W, Krensky A. Tubulo-interstitial nephritis associated with polyomavirus (BK type) infection. *N Engl J Med* 1983; 308: 1.192-1.196.
50. Walker D, Padgett B. Progressive multifocal leukoencephalopathy. En: Fraenkel-Conrat H, Wagner RR, editores. Comprehensive virology. Vol. 18. Nueva York: Plenum Press, 1983; 161-193.
51. Goudsmit J, Wertheim-Van Dillen P, Van Strein A, Van Der Noordaa J. The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils. *J Med Virol* 1982; 10: 91-99.
52. Gibson PE, Knowles WA, Hand JF, Brown DW. Detection of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Virol* 1993; 39: 278-281.
53. Dorries K, Vogel E, Gunther S, Czub S. Infection of human polyomaviruses JC and BK in peripheral blood leukocytes from immunocompetent individuals. *Virology* 1994; 198: 59-70.
54. Atwood WJ, Amemiya K, Traub R, Harms J, Major EO. Interaction of the human polyomavirus, JCV, with human B-lymphocytes. *Virology* 1992; 190: 716-723.
55. Rieckmann P, Michel U, Kehr JH. Regulation of JC virus expression in B lymphocytes. *J Virol* 1994; 68: 217-222.
56. Chowdhury M, Kundu M, Hkalili K. GA/GC-rich sequence confers Tat responsiveness to human neurotropic virus promoter, JCV, in cells derived from central nervous system. *Oncogene* 1993; 8: 887-892.
57. 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: 1.737-1.743.
58. 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: 3.479-3.483.
59. 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: 7.355-7.361.
60. Remenick J, Radonovich MF, Brady JN. Human immunodeficiency virus Tat transactivation: induction of a tissue-specific enhancer in a nonpermissive cell line. *J Virol* 1991; 65: 5.641-5.646.
  61. Astrom K, Mancall E, Richardsson E Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.
  62. Richardson E. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961; 265: 815-823.
  63. Silverman L, Rubinstein LJ. Electron microscopic observation on a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1965; 5: 215-224.
  64. ZuRhein GM, Chou SM. Particles resembling papovaviruses in human cerebral demyelination disease. *Science* 1965; 148: 1.477-1.479.
  65. Padgett BL, Walker DL. Virological and serological studies of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Biol Res* 1983; 105: 107-117.
  66. Boldorini R, Cristina S, Vago L, Trabattoni GR, Constanzi G. Anatomopathological features of JCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Histological, immunohistochemical, and ultrastructural study including the *in situ* hybridization technique of 54 AIDS autopsies. *Pathologica* 1993; 85: 17-30.
  67. 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: 454-462.
  68. Houff SA, Major EO, Katz DA. 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: 301-305.
  69. Von Einsiedel RW, Fife TD, Aksamit AJ, Cornford ME, Secor DL, Tomiyasu U et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: a clinicopathologic study and review of the literature. *J Neurol* 1993; 240: 391-406.
  70. Speelman JD, Ter-Schegget J, Bots GT, Stam J, Verbeeten B. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a case of acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87: 27-33.
  71. Berger JR, Kaszovita B, Donovan PJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1987; 107: 78-87.
  72. Hall WW, Farmer PM, Takahashi H, Tanaka S, Furuta Y, Nagashima K. Pathological features of virus infections of the central nervous system (CNS) in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Acta Pathol Jpn* 1991; 41: 172-181.
  73. Krupp LB, Lipton RB, Swerdlow ML, Leeds NE, Llena J. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and radiographic features. *Ann Neurol* 1985; 17: 344-349.
  74. Willoughby E, Price R, Padgett B, Walker D, Dupont B. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): *in vitro* cell-mediated immune responses to mitogens and JC virus. *Neurology* 1980; 30: 256-262.
  75. Mantyjarvi R, Meurman O, Vihma L, Berglund B. Human papovavirus (BK) biological properties and seroepidemiology. *Ann Dis Res* 1973; 5: 283-287.
  76. Coleman DV, Gardner SD, Mulholland C, Fridrikssdottir V, Porter AA, Lilford R et al. Human polyomavirus in pregnancy. A model for the study of defence mechanisms to virus reactivations. *Clin Exp Immunol* 1983; 53: 289-296.
  77. Coleman DV. Recent developments in the papovaviruses: the human polyomaviruses (BK virus and JC virus). En: Waterson EP, editor. Recent advances in clinical virology. Vol. 2. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1980; 89-110.
  78. Taguchi F, Kajoka J, Shimada N. Presence of interferon and antibodies to BK virus in amniotic fluid of normal pregnant women. *Acta Virol* 1985; 29: 299-304.
  79. Rziha HJ, Belohradsky BH, Schneider U, Schwenk HU, Bornkamm GW, Zur Hausen H. BK virus II. Serologic studies in children with congenital disease and patients with malignant tumours and immunodeficiencies. *Med Microbiol Immunol* 1978; 165: 83-92.
  80. Andrews CA, Shah KV, Daniel RW, Hirsch MS, Rubin RH. A serologic investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis* 1988; 158: 176-181.
  81. Marshall WF, Telenti A, Proper J, Aksamit AJ, Smith TF. Survey of urine from transplant recipients for polyomaviruses JC and BK using the polymerase chain reaction. *Mol Cell Probes* 1991; 5: 125-128.
  82. Flaegstad T, Nilsen I, Skar AG, Traavik T. Antibodies against BK virus in renal transplant recipient sera: results with five different methods indicate frequent reactivations. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 287-291.
  83. Coleman D, Mackenzie S, Gardner S, Foulding J, Amer B, Russell W. Human polyomavirus (BK) infection and ureteral stenosis in renal allograft recipients. *J Clin Pathol* 1978; 31: 338-347.
  84. Effenbein GJ, Saral R. Infections disease during immune recovery after bone marrow transplantation. En: Allen JC, editor. Infection and the compromised host. Clinical correlations and therapeutic approaches (2.ª ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1981; 157-196.
  85. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986; 315: 230-234.
  86. London W, Houff S, Madden D, Fuccillo DA, Gravel M, Wallen WC et al. Brain tumors in owl monkeys inoculated with a human polyomavirus (JC virus). *Science* 1978; 201: 1.246-1.249.
  87. Shah KV, Daniel RW, Stranberg JD. Sarcoma in a hamster inoculated with BK virus, a human papovavirus. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 945-950.
  88. Walker DL, Padgett BL, ZuRhein GM, Albert AE, Marsh RF. Human papovavirus (JC): induction of brain tumors in hamsters. *Science* 1973; 181: 674-676.
  89. Kang S, Folk WR. Lymphotropic papovavirus transforms hamster cells without altering the amount or stability of p53. *Virology* 1992; 191: 754-764.
  90. Haukland HH, Vonon B, Traavik T. Transformed rat pancreatic islet-cell lines established by BK virus infection *in vitro*. *Int J Cancer* 1992; 51: 79-83.
  91. Dalrymple SA, Beemon KL. BK virus T antigens induce kidney carcinomas and thymoproliferative disorders in transgenic mice. *J Virol* 1990; 64: 1.182-1.191.
  92. Noss G, Stauch G. Oncogenic activity of the type of human papovavirus in inbred rat strains. *Arch Virol* 1984; 81: 41-51.
  93. Dorries K, Loeber G, Meixensberger J. Association of polyomaviruses JC, SV40, and BK with human brain tumors. *Virology* 1987; 160: 268-270.
  94. Caputo A, Corallini A, Grossi M. Episomal DNA of a BK virus variant in a human insulinoma. *J Med Virol* 1983; 12: 37-49.
  95. Corallini A, Pagnani M, Viadana P, Silini E, Mottes M, Milanese G et al. Association of BK virus with human brain tumors of pancreatic islets. *Int J Cancer* 1987; 39: 60-67.
  96. Pagnani M, Negrini M, Reschiglian P, Corallini A, Balboni PG, Scherneck S et al. Molecular and biological properties of BK virus-IR, a BK virus variant isolated from a human tumor. *J Virol* 1986; 59: 500-505.
  97. Negrini M, Rimessi P, Mantovani C, Sabbioni S, Corallini A, Gerosa MA et al. Characterization of BK virus variants rescued from human tumours and tumour cell lines. *J Gen Virol* 1990; 71: 2.731-2.736.
  98. Corallini A, Pagnani M, Caputo A, Negrini M, Altavilla G, Catozzi L et al. Cooperation in oncogenesis between BK virus early region gene and the activated human c-Harvey-ras oncogene. *J Gen Virol* 1988; 69: 2.671-2.679.
  99. Pagnani M, Corallini A, Caputo A, Altavilla G, Selvatici R, Catozzi L et al. Cooperation in cell transformation between BK virus and the human c-Harvey-ras oncogene. *Int J Cancer* 1988; 42: 405-413.
  100. Corallini A, Pagnani M, Viadana P, Camellini P, Caputo A, Reschigliani P et al. Induction of malignant subcutaneous sarcomas in hamsters by a recombinant DNA containing BK virus early region and the activated human c-Harvey-ras oncogene. *Cancer Res* 1987; 47: 6.671-6.677.
  101. Barbanti-Brodano G, Pagnani M, Viadana P, Beth-Giraldo E, Giraldo G, Corallini A. BK virus DNA in Kaposi's sarcoma. *Antibiot Chemother* 1987; 38: 113-120.
  102. Giraldo G, Buonaguro FM, Beth-Giraldo E. The role of opportunistic viruses in Kaposi's sarcoma (KS) evolution. *APMIS* 1989; 8 Suppl: 62-70.
  103. Knepper JE, Di Mayorca G. Cloning and characterization of BK virus-related DNA sequences from normal and neoplastic human tissues. *J Med Virol* 1987; 21: 289-299.
  104. Nakamura S, Yoshioka M, Nagano I, Shimazaki S, Kogure K. Simultaneous *in situ* detection of JC virus antigens and RNA in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) by immunocytochemistry and *in situ* hybridization. *Rinsho-Shinkeigakun* 1990; 30: 266-271.
  105. Aksamit AJ, Major EO, Ghatak NR, Sidhu GS, Parisi JE, Guccion JG. Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by brain biopsy with biotin labeled DNA: DNA *in situ* hybridization. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987; 46: 556-566.
  106. Marrero M, Garbarg-Chenon A, De Saint-Maur G, Fanen P, Rousseau P, Alvarez M et al. BK virus (BKV) detection in urine specimens of immunocompromised patients: comparison between the DNA-DNA hybridization assay, the immunofluorescence test and the dot enzyme immunoassay. *Res Virol* 1989; 140: 293-301.
  107. Arthur RR, Shah KV, Yolken RH, Charache P. Detection of human papovaviruses BKV and JCV in urines by ELISA. *Clin Biol Res* 1983; 105: 169-176.
  108. Flaegstad T, Traavik T. Detection of BK virus IgM antibodies by two enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) and a hemagglutination inhibition method. *J Med Virol* 1985; 17: 195-204.
  109. Schmidbauer M, Budka H, Shah KV. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in AIDS and in pre-AIDS era. A neuropathological comparison using immunocytochemistry and *in situ* DNA hybridization for virus detection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 80: 375-380.
  110. Aksamit 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: 1.073-1.078.
  111. 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: 858-861.
  112. Yang RCA, Wu R. BK virus DNA: complete nucleotide sequence of human tumor virus. *Science* 1979; 206: 456-462.
  113. 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: 1.174-1.179.

114. Zakrzewska K, Ciappi S, Azzi A. Polymerase chain reaction for synthesis of digoxigenin-labelled DNA probe: application to parvovirus B19 and to polyomavirus BK. *Mol Cell Probes* 1993; 7: 55-60.
115. Flaegstad T, Sundsfjord A, Arthur RR, Pedersen M, Traavik T, Subraman I. Amplification and sequencing of the control regions of BK and JC virus from human urine by polymerase chain reaction. *Virology* 1991; 180: 553-560.
116. Jin L. Rapid genomic typing of BK virus directly from clinical specimens. *Mol Cell Probes* 1993; 7: 331-334.
117. Jin L, Gibson PE, Booth JC, Clewley JP. Genomic typing of BK virus in clinical specimens by direct sequencing of polymerase chain reaction products. *J Med Virol* 1993; 41: 11-17.
118. Flaegstad T, Permin H, Husebekk A, Husby G, Traavik T. BK virus infection in patients with AIDS. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 145-150.
119. Knowles WA, Gibson PE, Hand JF, Brown DNG. An M-antibody capture radioimmunoassay (MACRIA) for detection of JC virus-specific IgM. *J Virol Methods* 1992; 40: 95-106.
120. Zapata M, Mahony JB, Chernesky MA. Measurement of BK papovavirus IgG and IgM by radioimmunoassay (RIA). *J Med Virol* 1984; 14: 101-114.
121. Iltis JP, Cleghorn CS, Madden DL, Sever JL. Detection of antibody to BK virus by enzyme-linked immunosorbent assay compared to hemagglutination inhibition and immunofluorescent antibody staining. *Clin Biol Res* 1983; 105: 157-168.
122. Arthur RR, Shah KV. Papovaviridae: the polyomaviruses. En: Halonen P, Lennette E Jr., Murphy F, editores. *The laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*. Vol. 2. Nueva York: Springer Verlag 1988; 317-332.
123. Johnson R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Viral infections of the nervous system*. Nueva York: Raven Press, 1982; 255-263.