

# DETERMINANȚI AI SUPRAVIETUIRII ÎNDELUNGATE LA COPIII ȘI ADOLESCENȚII CU INFECȚIE HIV-1 ȘI LEUCOENCEFALOPATIE MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ (PML)

*Determinants of long term survival in HIV-infected children and adolescents with progressive multifocal leucoencephalopathy (PML)*

Conf. Dr. Dan Duiculescu<sup>1,2</sup>, Dr. Luminița Ene<sup>1</sup>, Dr. Roxana Rădoi<sup>1</sup>,  
Dr. Grațiela Tardei<sup>1</sup>, Dr. Maria Nica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea „Titu Maiorescu“, București

## REZUMAT

Ne-am propus să evaluăm retrospectiv toți copiii cu infecție HIV-1 și PML diagnosticați în perioada 1997-2009 la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“. Diagnosticul de PML a fost stabilit conform definiției de consens. A fost analizată atât probabilitatea de supraviețuire, cât și factorii de prognostic asociați cu supraviețuirea îndelungată. Au fost evaluați 26 de pacienți, 15 băieți cu media de vârstă de 14,1±4,1 ani, toți cu transmitere parenterală a infecției HIV și imunodepresie severă, majoritatea naivi la tratamentul antiretroviral combinat (cART). Au fost înregistrate 15 decese (57,7%), toate în perioada august 1997 – septembrie 2004. Durata mediană de supraviețuire a fost de 3,6 luni pentru întregul lot, cu o probabilitate de supraviețuire la 4 luni de 41,9% și la 12 luni de 37,3%. Singurul factor asociat cu supraviețuirea îndelungată în cadrul analizei de regresie univariată, Cox a fost tratamentul antiretroviral ( $p=0,05$ ). În analiză univariată supraviețuirea la copiii care au primit cART s-a asociat cu scorul mai mare de penetrabilitate al medicației antiretrovirale în LCR și cu vârsta mai mare a pacienților la momentul diagnosticului. Lucrarea descrie, din cunoștințele noastre, factorii asociați cu supraviețuirea din cadrul celei mai mari cohorte pediatrice cu PML și infecție HIV.

**Cuvinte cheie:** leucoencefalopatie multifocală progresivă, PML, HIV, copii, cART

## ABSTRACT

We aimed to evaluate retrospectively all the children with HIV-1 infection and PML diagnosed between 1997-2009 at "Dr. Victor Babes" Hospital for Infectious and Tropical Diseases, Bucharest. PML diagnosis was established based on consensus case definition. We analyzed the probability of survival and the prognostic factors associated to long-term survival. Twenty-six patients have been evaluated, 15 boys, with average age of 14.1±4.1 years, all of them with parenterally acquired HIV infection, severe immune suppression, most of them naive to combined antiretroviral treatment (cART). We have encountered 15 deaths (57, 7%), all of them between August 1997 and September 2004. The median survival period was 3,6 months for the whole group, with a survival probability at 4 months of 41.9%, and at 12 months of 37.3%. The only factor associated with long-term survival by univariate Cox regression was cART ( $p=0,05$ ). In univariate analyze survival among children who have received cART was associated with higher cerebrospinal fluid antiretroviral penetrability score and with higher age of patients at the PML diagnosis. The paper describes, after our knowledge, the factors associated with survival among the largest pediatric cohort with PML and HIV-1 infection.

**Key words:** Progressive Multifocal Leucoencephalopathy, PML, HIV, children, cART

Adresa de corespondență:

Conf. Dr. Dan Duiculescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București, Cod 030303

## INTRODUCERE

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) este o afecțiune demielinizantă a sistemului nervos central (SNC) produsă prin reactivarea virusului JC (inițialele pacientului de la care a fost izolat), caracterizată prin modificări histopatologice și radiologice specifice. În prezent, imunodepresia determinată de infecția cu HIV este cea mai frecventă cauză de PML, cu o incidență de 50 de ori mai mare comparativ cu alte afecțiuni care determină imunosupresie (1).

Odată cu introducerea pe scară largă a terapiei antiretrovirale combinate (cART), deși s-a constatat o scădere a incidenței și mortalității PML (2, 3), majoritatea autorilor raportează scăderi mai puțin semnificative ale incidenței PML comparativ cu celelalte infecții oportuniste ale SNC (4).

Virusul JC (JCV) aparține genului Polyomaviridae, familia Papovaviridae. Infecția organismului uman cu JCV evoluează inaparent în majoritatea cazurilor, cu transmitere probabil aerogenă. Foarte probabil infecția apare endemic, fapt demonstrat de procentul de 40-60 din copiii de până la 10 ani cu anticorpi anti-JCV (5). Până la vârsta adultă, aproximativ 85% dintre populația generală are anticorpi tip IgG împotriva JCV (6). După pătrundere, virusul diseminează în tot organismul, cu cantonare în rinichi și țesutul limfoid, unde rămâne timp de mai mulți ani. Mutățiile suferite în timp la nivelul porțiunii genomului viral care controlează multiplicarea virusului determină, în anumite condiții de imunodepresie severă, în principal la pacienții cu infecție HIV, apariția unei forme neurotrope care infectează oligodendroglia și astrocitele din SNC și consecutiv le lizează. În ceea ce privește cantonarea virusului la nivelul SNC, s-a sugerat că JCV ar produce o infecție latentă la acest nivel (7).

Diagnosticul de certitudine în PML, conform criteriilor CDC (8), se stabilește prin examen histologic. Diagnosticul bioptic intravital este dificil. În asemenea cazuri este utilă hibridizarea in situ cu probă de ADN viral. Genomul JCV și proteinele virale pot fi detectate în secțiuni tisulare prin hibridizare in situ și imunohistochimie.

Având în vedere dificultățile legate de confirmarea diagnosticului de PML în timpul vieții și importanța unui diagnostic definitiv, mai ales pentru cazurile atipice, s-a realizat o definiție de consens, care implică 3 faze ale diagnosticului: de suspiciune clinică, neuroimagică și confirmarea JCV prin analiza fie a lichidului cefalo-rahidian, fie a țesutului cerebral (9-11).

Criterii de consens pentru diagnosticul PML (12):

Diagnostic definitiv (cauzal):

- PML confirmat prin examenul LCR, aspecte clinice și RMN evocatoare și punerea în evidență a JCV în LCR.
- PML confirmat prin examinarea țesutului cerebral, evidențierea modificărilor neuropatologice în țesutul cerebral (biopsie sau autopsie) cu detectarea ADN JCV sau a proteinelor virale prin tehnici in situ.

Diagnostic prezumtiv (clinic):

- Evidențierea modificărilor tipice clinice și la examenul prin RMN, și biopsie cerebrală sau puncție lombară, fie neefectuată, fie nu s-a detectat JCV în LCR.

În ceea ce privește tratamentul PML, tratamentele etiologice nu au dat rezultate încurajatoare (13) (14, 15). Recent se pare că utilizarea Mefloquinei, care are o bună penetrabilitate la nivelul SNC dă rezultate încurajatoare în PML pe modele animale (16), triajurile terapeutice cu acest medicament fiind în curs (12). La ora actuală există date care susțin ferm faptul că cART ameliorează supraviețuirea în PML prin restaurarea imunologică (17). S-a demonstrat că cART determină dispariția JCV în LCR la pacienții tratați corespunzător. Se pare că după dispariția JCV, tratamentul cART are și un rol protector împotriva recăderilor, prin întreținerea răspunsului CD4 JC-specific. Astfel, cART a devenit modalitatea standard de abordare terapeutică la pacienții cu PML.

Durata supraviețuirii este de obicei mai mică de 6 luni, în medie 4 luni (18), mai ales în lipsa tratamentului ARV, iar prognosticul este foarte rezervat. Evoluțiile cele mai lungi au fost înregistrate la pacienții care aveau imunitate bună la momentul diagnosticului PML și la pacienții naivi care au primit pentru prima dată cART la debutul PML (4, 19). Factorii asociați cu evoluții mai lungi au fost: niveluri nedetectabile de ADN JCV în LCR, CD4 peste 300/mm<sup>3</sup>, apariția PML ca primă boală indicatoare SIDA, și captarea periferică de substanță de contrast la examinarea RMN (4, 20, 21).

La Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” (SVB) avem una dintre cele mai bine caracterizate cohorte de copii, adolescenți și adulți tineri din România. Acești pacienți reprezintă un grup omogen cu o serie de caracteristici distincte față de alte grupuri populaționale: au fost infectați cu subtipul F în primul an de viață pe cale parentală. În cadrul acestui grup de copii am descris o prevalență crescută a afecțiunilor neurologice legate de HIV cu un pattern clinic care se aseamănă

cu cel al adulților cu infecție cronică HIV (22). Din grupul complicațiilor neurologice asociate HIV, PML ocupă locul al treilea după encefalopatia HIV, meningita tuberculoasă și cea cu *C. neoformans*. Așa cum am raportat anterior, în cadrul cohortei de la SVB am descris și caracterizat clinic cel mai mare grup de copii cu PML (23). Acest aspect este cu atât mai important cu cât datele despre PML în populația pediatrică cu infecție HIV/SIDA transmisă pe cale verticală sunt rare (24, 25), majoritatea fiind prezentări de caz. În ultimii ani am constatat o ameliorare a supraviețuirii în cadrul cohortei de pacienți de la SVB cu afecțiuni neurologice. Drept urmare, ne-am propus evaluarea probabilității de supraviețuire în cadrul grupului de copii și adolescenți de la SVB diagnosticați cu PML și a factorilor asociați cu supraviețuirea.

## PACIENȚI ȘI METODE

Au fost evaluați toți copiii și adolescenții din SVB cu infecție HIV și diagnostic de PML. Diagnosticul de PML a fost stabilit conform definiției de consens (11) – diagnostic de certitudine și diagnostic prezumtiv. Datele clinice pentru diagnosticul prezumtiv au fost prezența semnelor de afectare neurologică focală, cu instalare progresivă și cu evoluție rapidă spre agravare, iar cele imagistice: leziuni demielinizante multifocale ale substanței albe, hipointense în T1, hiperintense în T2 și FLAIR, fără edem perilezional, fără efect de masă, fără captarea substanței de contrast și excluderea altor etiologii.

Am folosit protocolul de evaluare neurologică a pacienților cu infecție HIV elaborat în Clinică (23) care cuprinde: date personale, demografice, date epidemiologice legate de infecția HIV și de debutul afecțiunii neurologice actuale, un model de evaluare clinică în dinamică neuropsihologică, datele paraclinice serologice și de biologie moleculară, în dinamică. Evaluarea paraclinică în dinamică s-a făcut, în măsura posibilităților, pe probe pereche plasmă-LCR. Au fost incluse examinările neuroimagistice – rezonanță magnetică nucleară, precum și examenele complementare pentru stabilirea unui diagnostic neurologic (examen de fund de ochi, EEG etc.). Partea finală a protocolului include tratamentele antiretrovirale și cel specific bolii neurologice (acolo unde există) și evaluarea răspunsului la tratament, care poate servi drept criteriu de diagnostic în cazurile incerte.

Confirmarea diagnosticului de PML prin metode de biologie moleculară a inclus în perioada 2000-2005 evaluare prin PCR „in house” pentru

Polyomavirus, metodologia a fost descrisă anterior (23) și, începând cu noiembrie 2009, am folosit RT-PCR pentru JCV, trusa „The PrimerDesign™ Quantification Kit for Human Polyomavirus” (type JC).

Pentru evaluarea infecției HIV am folosit CD4 și ARN HIV. Determinarea ARN HIV s-a făcut începând cu 2001 din plasmă și cu 2004 din probe pereche plasmă-LCR. S-au folosit truse comerciale Cobas Amplicor HIV-1 Monitor Roche, v2.5 cu limita de detecție de 400 c/ml și v1.5 cu limita de detecție de 50 c/ml, HIV-1 RNA Quantitative (Abbott) cu limită de detecție 178 c/ml și Cobas Taqman RT PCR (limită de detecție 47 c/ml). Valorile ARN HIV au fost exprimate în log<sub>10</sub> c/ml.

Pentru aprecierea eficienței cART la nivelul SNC am folosit scorul de penetrabilitate a drogurilor la nivelul SNC (26). Am atribuit scor de 4 pentru Zidovudină, Nevirapină, Indinavir boostat cu Rironavir; un scor de 3 pentru Abacavir, Efavirenz, Darunavir boostat cu Rironavir, Fosamprenavir boostat cu Rironavir, Indinavir, Lopinavir boostat cu Rironavir, Raltegravir; un scor de 2 pentru Lamivudine, Stavudine, Atazanavir boostat cu Rironavir și neboostat, Fosamprenavir; un scor de 1 pentru Didanosine, Tenofovir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir boostat cu Rironavir și neboostat, Tipranavir boostat cu Rironavir, Enfuvirtide.

Pentru aprecierea prognosticului, s-a făcut o evaluare a localizării leziunilor demielinizante, pacienții fiind împărțiți în funcție de leziunile diagnosticate inițial în 3 grupe: cu leziuni infratentoriale, cu leziuni supratentoriale și cu leziuni mixte (infrași supratentoriale).

Analiza statistică s-a făcut cu programul MedCalc® versiunea 10.0.2.0. Analiza variabilelor continue cu distribuție normală a fost făcută folosind t test; s-a folosit o limită a semnificației statistice de 0.05. Supraviețuirea a fost evaluată folosind curba Kaplan-Meyer și s-au determinat factorii asociați supraviețuirii folosind analiza de regresie Cox.

## REZULTATE

Au fost diagnosticați în total 26 de pacienți cu PML. Prevalența PML în cadrul cohortei noastre de pacienți cu infecție HIV este de 4,96% din 524 de boli defnitorii SIDA. Diagnosticul de PML a fost stabilit începând cu 1997, cu 1-2 pacienți diagnosticați/an, cu excepția perioadei 2000-2001, când au fost diagnosticați 4 pacienți/an și 2003-2004 cu 3 pacienți/an.

Caracteristicile generale ale lotului de pacienți sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1.** Datele generale ale pacienților cu infecție HIV și PML

<b>Număr pacienți</b>	<b>26</b>	
Vârsta la momentul diagnosticului de PML( mediana $\pm$ 1 SD), limite (ani)	14,1 $\pm$ 4,1 (8,3-23,2)	
Raport băieți/fete	15/11	
Cale de transmitere a infecției HIV – parenterală	26	
Durata de timp mediana de la diagnosticul infecției HIV la diagnosticul de PML, limite (ani), n=13	8,7 (5,8-16)	
Nr. pacienți la care diagnosticul infecției HIV a fost stabilit concomitent cu cel de PML	13	
Clasificarea infecției HIV anterioară diagnosticului neurologic	Clinică:	B-21, C-5
	Imunologică	Clasa 3 - toți
Mediana CD4, limite (lf/mmc)	32 (0-194)	
Mediana ARN-HIV, limite (log <sub>10</sub> c/ml) Plasma n=17 LCR n=13	5,78 (2,4-6,5) 3,22 (1,67-5,05)	
cART la momentul debutului afecțiunii neurologice (n=7 )	Eșec imunologic și virologic	6
	Eficiența virologică și imunologică	1
Pacienți fără cART la momentul diagnosticului PML	Naivi	18
	Cu tratament ART sistat anterior	1
Localizarea leziunilor demielinizante la evaluarea RMN inițială	Infratentoriale	6
	Supratentoriale	10
	Mixte	10

Așa cum reiese din tabelul 1, toți pacienții au avut infecție HIV transmisă pe cale parenterală, în primii ani de viață. Jumătate dintre pacienți erau diagnosticați anterior cu infecție HIV și urmăriți pe o perioadă între 5,8 și 12 ani la SVB sau în alte centre regionale, fiind referiți la SBV la momentul complicației neurologice. Infecția HIV nu era cunoscută anterior diagnosticului neurologic la 13 copii, PML fiind prima afecțiune indicatoare HIV/SIDA la acești pacienți. La momentul diagnosticului neurologic, 5 pacienți aveau în antecedente boli definitorii SIDA (2 tuberculoză, 1 PCP, 1 toxoplasmoză cerebrală, 1 wasting syndrome). O singură pacientă a avut în antecedente o boală definitorie SIDA neurologică (toxoplasmoza cerebrală), cu 4 ani anterior, vindecată la momentul diagnosticului PML.

Dintre cei 13 pacienți cu infecție HIV cunoscută anterior diagnosticului neurologic, 8 nu aveau tratament antiretroviral (5 pierduți din evidență de la momentul diagnosticului HIV, 1 cu tratamentul sistat din proprie inițiativă și 2 care au refuzat tratamentul antiretroviral). Șase pacienți aveau tratament antiretroviral la debutul bolii neurologice cu diferite scheme, 5 dintre ei cu eșec imunologic și virusologic. La un singur pacient s-a stabilit diagnosticul de PML în contextul sindromului inflamator de reconstituire imună (IRIS–PML). Acest pacient, aflat la prima schemă cART, inițiată cu o lună anterior, a avut răspuns virusologic favorabil dar fără creștere semnificativă a CD4.

Din punct de vedere imunologic la momentul diagnosticului PML, toți pacienții aveau imunodepresie

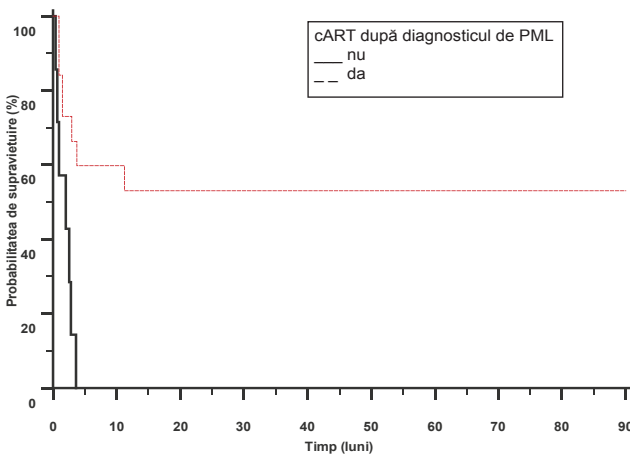
severă, 16 cu CD4<50 lf/mmc. Determinarea ARN-HIV a fost posibilă la 12 pacienți, iar începând din 2004 s-au făcut determinări ale ARN HIV pe probe pereche ser-LCR (13 pacienți). Valorile ARN HIV din LCR la pacienții cu PML au fost semnificativ mai reduse ( $p<0,001$ ) comparativ cu cele plasmatiche  $3,17\pm 0,98$  vs  $4,95\pm 1,37$  log<sub>10</sub> c/ml.

Au fost înregistrate 15 decese (57,7%), toate în perioada aug. 1997-sept. 2004. În perioada oct. 2004-feb. 2010 au fost 6 pacienți diagnosticați cu PML, fără nici un deces. Dintre pacienții care au decedat, 6 nu au avut cART, iar dintre ceilalți 9 durata cART a fost mai mică de 4 luni pentru 8 dintre ei. O singură pacientă care a supraviețuit PML 11 luni a urmat cART timp de 7 luni apoi a întrerupt tratamentul din proprie inițiativă.

Durata mediană de supraviețuire a fost de 3,6 luni pentru întregul lot, cu o probabilitate de supraviețuire la 4 luni de 41,9% și la 12 luni de 37,3%.

Dacă analiza probabilității supraviețuirii s-a făcut eșalonat pe lotul care a primit cART și cel fără cART (fig 1), cu o probabilitate de supraviețuire de 63,3% la 3 luni la lotul tratat, comparativ cu o probabilitate de supraviețuire de 14,3% la lotul netratat ( $p=0,001$ ). Șansa de supraviețuire (OR) la lotul care a primit cART a fost de 9,7 (95%CI 2,39 to 39,65) comparativ cu lotul fără cART.

Singurul factor asociat cu supraviețuirea îndelungată în cadrul analizei de regresie univariată Cox la pacienții cu PML a fost tratamentul anti-retroviral ( $p=0,05$ ,  $\exp(b)=0,1$ , 95% CI 0,06-0,60).

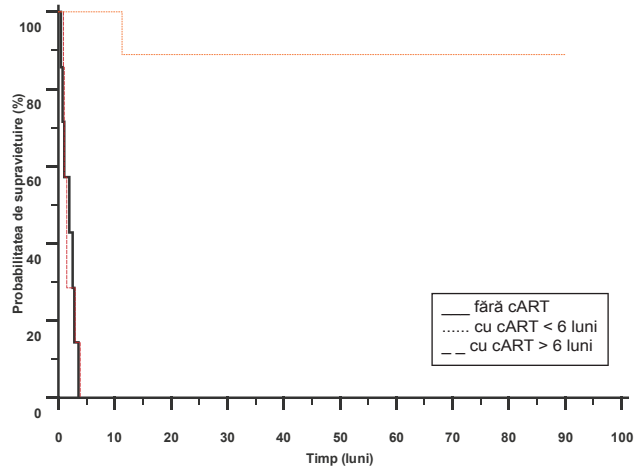


**Figura 1.** Supraviețuirea la copiii cu infecție HIV și PML

Supraviețuirea nu a fost asociată cu vârsta, expunerea anterioară la tratamentul antiretroviral, CD4 baseline sau nivelul creșterii CD4 la 1 lună de tratament, cu ARN HIV din plasmă și/sau din LCR, experiența cART anterioară. Nu s-a constatat nici o legătură între localizarea leziunilor și progresia mai rapidă spre deces.

Pentru analiza rolului cART în supraviețuire am exclus 3 pacienți recent diagnosticați cu urmărirea pe o perioadă de timp mai mică de 3 luni și am separat grupul care a urmat cART în două subgrupuri: cei care au urmat cART < 6 luni și cei care au urmat cART 6 luni. Diferența între supraviețuirea la grupul cu cART 6 luni a fost semnificativ mai mare  $p < 0,001$  (figura 2). Grupul pacienților care a urmat cART mai puțin de 6 luni a avut aceeași probabilitate de supraviețuire cu grupul care nu a luat nici un tratament, cu șansă de supraviețuire la 3 luni de 14,3%. În grupul care a urmat cART > 6 luni s-a înregistrat un singur deces – pacienta care a întrerupt din proprie inițiativă cART.

În analiză univariată, supraviețuirea la copiii cu PML care au primit cART s-a asociat cu scorul mai mare de penetrabilitate al medicației antiretrovirale în LCR ( $p = 0,05$ ,  $\exp(b) = 0,64$ ,  $95\%CI = 0,44-1,03$ ) și cu vârsta mai mare a pacienților la momentul diagnosticului PML ( $p = 0,03$ ,  $\exp(b) = 0,73$ ,  $95\%CI =$



**Figura 2.** Supraviețuirea în funcție de durata cART

0,55-0,96), iar în analiză multivariată doar cu vârsta pacienților ( $p = 0,04$ ,  $\exp(b) = 0,76$ ,  $95\%CI = 0,58-0,98$ ).

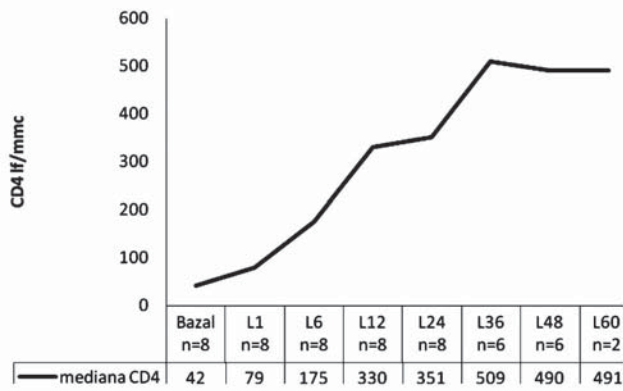
În baza observațiilor legate de rolul unic al cART în prelungirea supraviețuirii, am mers mai departe cu analiza pentru a răspunde la întrebarea care sunt factorii care au contribuit la supraviețuirea îndelungată la pacienții care au urmat cART? Ca urmare, am împărțit pacienții cu cART în 2 grupe, pentru a studia mai în detaliu factorii asociați cu supraviețuirea: grupul de pacienți cu cART care au decedat și grupul de pacienți cu cART cu supraviețuire îndelungată. Tabelul 2 redă principalele caracteristici ale grupului.

În cadrul grupului de 8 pacienți cu supraviețuire de durată îndelungată (24 de luni) am urmărit creșterea CD4 (figura 3) și modificările ARN HIV. La 6 luni, 4 dintre pacienți au avut CD4  $200 \text{ lf/mm}^3$  și 5 au avut valori nedetectabile ale ARN HIV în plasmă. Din cei 2 pacienți care la 6 luni aveau ARN HIV detectabil la 6 luni doar unul a avut o creștere a CD4 atingând valori  $200 \text{ lf/mm}^3$  la 6 luni. La 12 luni, 6 pacienți evaluați au avut CD4  $200 \text{ lf/mm}^3$  și 7 aveau ARN HIV plasmatic sub limita de detecție.

Din punct de vedere clinic, la toți pacienții cu supraviețuire îndelungată s-a înregistrat ameliorarea simptomatologiei neurocognitive. Doar la trei pacienți (toți cu sindrom cerebelos) recuperarea s-a

**Tabelul 2.** Comparație între caracteristicile pacienților cu cART cu deces și cu supraviețuire îndelungată

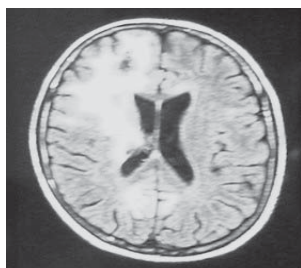
	Grupul cu cART care a decedat (n=8)	Grupul cu cART care a supraviețuit (n=8)	
Vârsta medie $\pm$ SD	12,2 $\pm$ 1,9	15,7 $\pm$ 2,6	T=2,9, $p = 0,001$
CD4 la momentul diagnosticului mediană (limite)	18 (0-75)	42 (7-194)	P=NS
Expunere anterioară la cART Naivi	2 6	5 (1 IRIS) 3	
Scor penetrabilitate cART	8 $\pm$ 1,7	9,6 $\pm$ 1,7	T=1,8, $p = 0,08$



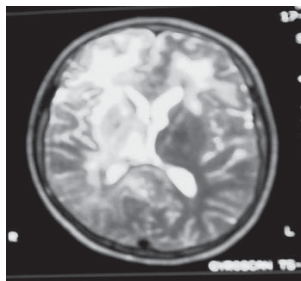
**Figura 3.** Creșterea mediană a CD4 la pacienții cu supraviețuire îndelungată

făcut aproape integral. Restul pacienților au rămas cu sechele neurologice și deficite cognitive.

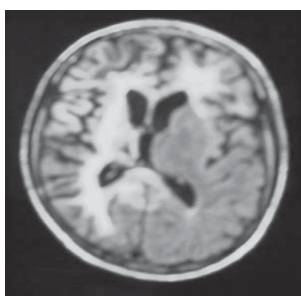
În lipsa unei examinări RMN standardizate, nu a fost posibilă evaluarea extinderii leziunilor. Cu toate acestea, am constatat că la pacienții cu afectare subtentorială evoluția leziunilor de tip demielinizant a fost favorabilă, cu atrofie și pierdere minimă de substanță cerebrală. Majoritatea pacienților cu afectare supratentorială au avut pierdere importantă de substanță corticală la examinările seriate RMN și concordantă cu deficitele neurocognitive sechelare.



Momentul diagnosticului (FLAIR)  
Arie lezională frontală- aspect de necroză și discretă captare periferică, leziuni demielinizante talamic capsular, cortico-subcortical occipital bilateral

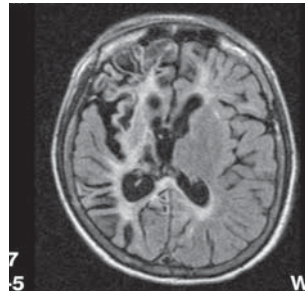


La 2 luni (T2)  
Extinderea leziunilor inițiale frontal stâng, supra- și infratentorial



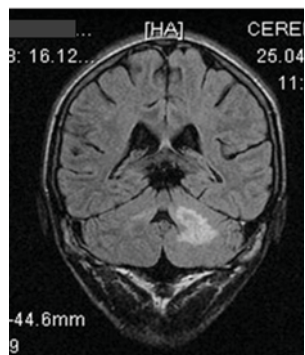
La 9 luni (FLAIR)  
Hipotrofia emisferei drepte, modificări de hipersemnal în aproape toată substanța albă profundă și subcorticală a emisferei drepte, în regiunea frontală encefalomalacie extinsă subcortical până în dreptul cornului frontal ventricular, în plus, o altă zonă de

cavitație și la nivelul talamusului drept; atrofie corticală mai ales operculară dreaptă

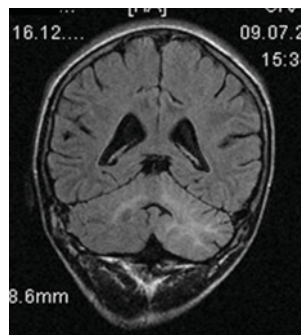


La 2 ani de la diagnostic (FLAIR)  
Emisfera dreaptă atrofică, cu afectarea substanței albe periventriculare frontale, subcortical temporal, frontal și parietal. La nivel frontal există leziune de tip encefalomalacie. În regiunile temporale, insular, occipital juxtaventricular și parietal profund și subcortical – semnal hiperintens FLAIR. Lărgire importantă a sistemului ventricular și a șanțurilor intergirale prin atrofie, cu deplasarea structurilor sagitale spre dreapta prin asimetria emisferică

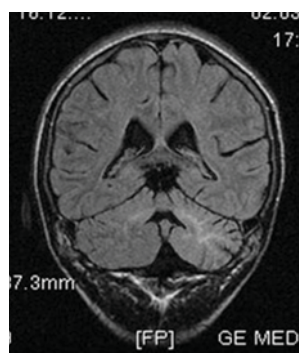
**Fig. 4a**



La momentul diagnosticului.  
Leziune la nivelul pedunculului cerebelos mijlociu stâng cu extensie la nivelul emisferei cerebeloase stângi, cu posibilă zonă de necroză centrală și o mică leziune la nivelul substanței albe cerebeloase drepte



La 3 luni de la momentul diagnosticului – extensia leziunii de la nivelul emisferei cerebeloase stângi, leziunea de la nivelul substanței albe cerebeloase drepte extinse și în plus se constată o leziune nouă la nivelul bulbului rahidian



La 11 luni de la diagnostic – aspect ameliorat, scăderea dimensiunilor leziunilor descrise anterior

**Fig. 4b**

**Figura 4.** Examinări RMN în dinamică  
a. Pacient cu PML cu afectare extinsă corticală și subcorticală și supraviețuire îndelungată cu sechele;  
b. Aspecte FLAIR în dinamică la un pacient cu PML cu supraviețuire îndelungată și afectare tentorială – vindecare cu sechele minore

În fig. 4 sunt prezentate aspectele neuroimagistice în dinamică în cazul unui pacient cu afectare supratentorială și infratentorială fig. 4a, cu supraviețuire cu sechele importante și a unui pacient cu afectare tentorială și sechele minime fig. 4b.

## DISCUȚII

În cadrul grupului de copii și adolescenți cu infecție HIV și PML, principalul factor asociat cu supraviețuirea îndelungată a fost cART. Grupul de copii cu vârsta mai mare, ca și administrarea cART cu o mai bună penetrabilitate la nivelul SNC, sunt factorii care au fost asociați cu supraviețuirea îndelungată la pacienții care au urmat tratament anti-retroviral.

Grupul de 26 de copii și adolescenți evaluat, reprezintă din cunoștințele noastre, cel mai mare lot pediatric cu PML și infecție HIV. PML este descris în literatură rar la copii, cele mai multe fiind rapoartări de caz (24, 25, 27-38). Din cele 16 cazuri raportate, 15 copii aveau PML în contextul infecției HIV, dintre aceștia, 14 aveau HIV transmis vertical (unul cu HIV transmis prin transfuzie de sânge). O posibilă explicație a prevalenței crescute a PML în cadrul grupului de copii și adolescenți de la SVB este legată de caracteristicile unice ale pacienților din România. Faptul că la acești pacienți infecția HIV a survenit în primul an de viață, le-a oferit timpul necesar pentru a-și dezvolta un sistem imun funcțional, care să fie capabil să facă față timp îndelungat HIV, similar adulților. PML apare prin reactivarea unei infecții latente cronice cu JCV în condiții de imunodepresie. În cazul copiilor cu infecție HIV transmisă vertical, deteriorarea imunologică în lipsa tratamentului antiretroviral survine rapid, probabil înaintea infecției cu JCV, și, ca urmare, șansele de a avea întrunite condițiile apariției PML sunt reduse. O altă posibilă explicație legată de numărul mare de copii diagnosticați cu PML din România ar putea fi legată de subtipul F al HIV care ar putea avea un posibil rol „facilitator” pentru diferite neuroinfecții, argumentat și de numărul mare de infecții oportuniste ale SNC pe care l-am descris la grupul nostru de copii și adolescenți (22). Deși nu există până în prezent studii publicate pe populația adultă din România care să susțină acest argument, există o serie de observații și supoziții legate de rolul diferitelor subtipuri HIV în interacțiunea cu JCV. Populația din Africa și India pare a avea o prevalență mai redusă a PML (39), în timp ce în Brazilia, unde predomină subtipul F, ca și în România, PML este o boală neurologică asociată cu SIDA, relativ frecventă (40). Prevalența PML de

4,96% din bolile definitorii SIDA, la grupul de copii și adolescenți de la SVB este comparabilă cu cea a adulților (1, 12). Un alt aspect important legat de acest lot de pacienți este legat de perioada lungă de timp (de 12 ani), în care au fost diagnosticați, într-un centru în care există experiență și interes pentru afecțiunile neurologice asociate infecției cu HIV. În perioada în care confirmarea prin biologie moleculară nu a fost posibilă, am elaborat în cadrul clinicii un protocol de diagnostic prezumtiv similar celui stabilit ulterior prin definiția de consens.

În ansamblu, am înregistrat o rată mare de decese, de 57,7%, și o durată mediană de supraviețuire de 3,6 luni. Această rată de supraviețuire este similară cu cea de la adulți (2). cART a fost singurul factor asociat cu supraviețuirea în cadrul grupului de copii evaluați. Această observație este concordantă cu majoritatea studiilor (2, 41-44), care au în vedere restaurarea imunității celulare, în condițiile în care tratamentele specifice anti-JCV nu au dat rezultate promițătoare.

Dacă este evident că cART este obligatorie și are indicație imediată în cazul pacienților cu diagnosticul de PML, întrebarea care se pune din punctul de vedere al clinicianului care îngrijește pacienții cu HIV ar fi „care este cel mai bun regim cART?” și care sunt factorii de prognostic favorabil?

În cadrul grupului de copii cu PML care au primit cART, am găsit în cadrul analizei Cox univariate că un regim cART cu o penetrabilitate mai mare este asociat cu supraviețuirea. De asemenea, vârsta mai mare a copiilor la momentul diagnosticului PML a fost asociată cu supraviețuirea atât în analiza de regresie univariată, cât și în cea multivariată Cox.

Asocierea vârstei mai înaintate a copiilor cu supraviețuirea a fost surprinzătoare, având în vedere că în studiile pe adulți, cei mai tineri par să aibă un prognostic mai bun (4). Problema este că la momentul actual nu sunt suficiente date referitoare la PML la copii cu HIV, care să răspundă la întrebarea dacă evoluția clinică este mai rapidă sau mai severă decât la adult. Practic, grupul de copii cu PML și infecție HIV de la SVB este probabil, la momentul actual, în măsură să răspundă la această întrebare. Din cei 15 copii cu PML și infecție HIV, raportați în literatură, 4 au supraviețuit. Interesant este faptul că din 12 cazuri de PML la copii la care este precizată localizarea leziunilor, 4 copii aveau afectare cerebeloasă. Această localizare considerată relativ rară în raportările de la adulți suscită un interes deosebit prin mai multe aspecte: s-a descris la nivelul cerebelului un pattern special de infecție, cu afectarea de către JCV a celulelor neuronale

granulare cerebeloase (45, 46), sugerându-se denumirea de neuronopatie JCV a celulelor granulare (JCV granule cell neuronopathy). Acest tip de afectare se asociază de cele mai multe ori cu un prognostic negativ (47). Antigenele reglatoare ale JCV par să fie prezente în concentrații mari la nivelul celulelor granulare din cerebel, care pare a fi o locație pentru infecția latentă cu JCV și unde de asemenea pot exista distrucții neuronale care nu se asociază cu demielinizare (48). În cadrul grupului de la SVB 16 din 26 de copii au avut afectare infratentorială, și deși în analiza de regresie acest aspect nu a avut semnificație statistică, asocierea afectării cerebelare și de trunchi cerebral la copii este deosebit de interesantă.

Dintre copiii care au primit cART, au supraviețuit jumătate. La adulți s-a raportat o sansă similară de supraviețuire (3, 49, 50).

Asocierea regimurilor cART cu bună penetrabilitate la nivelul SNC a fost legată de o supraviețuire mai bună la copii cu PML care au primit tratament antiretroviral. Această observație, poate fi oarecum surprinzătoare, având în vedere ca cART nu are efect asupra JCV și că nivelurile ARN HIV din LCR au fost mai scăzute decât cele plasmatic. Având în vedere că obiectivul principal al cART în PML este reprezentat de creșterea CD4, s-ar putea considera că un regim de intensificare a tratamentului antiretroviral care ar viza pool-ul plasmatic ar fi suficient. Ca atare, studiul care a vizat intensificarea regimurilor cART cu Fuzeon a dat rezultate bune (51). Cu toate acestea, aceiași autori susțin eficacitatea unor regimuri cART cu bună penetrabilitate în SNC în ameliorarea supraviețuirii la pacienții cu PML (52). Explicația ar fi că un regim cART eficient în SNC determină controlul replicării HIV și, ca urmare, împiedică interacțiunea HIV cu JCV. Această interacțiune se referă la rolul HIV de facilitator al intrării JCV în SNC, prin activarea JCV de către proteinele HIV și de către produșii inflamatori secundari activării imune determinate de

HIV (1, 53). De asemenea, HIV determină transactivarea genelor JCV (54-57).

Creșterea numărului limfocitelor CD4 este esențială în supraviețuirea pacienților cu infecție HIV și PML, având în vedere că imunodepresia severă este factorul declanșator al reactivării și neurovirulenței JCV. Toți copiii diagnosticați cu PML în SVB au avut imunodepresie severă. La adolescenții cu infecție HIV și supraviețuire îndelungată cu cART am înregistrat un trend ascendent al nivelului CD4, cu creșterea medianei de la 42 baseline, la 79, 175 și peste 300 lf/mmc la 1, 6 și respectiv după 12 luni. Această creștere a CD4 s-a înregistrat și la pacienții care aveau încă niveluri detectabile de ARN HIV în plasmă. Interesant este faptul că la grupul nostru de pacienți atingerea pragului de CD4 de 200 lf/mmc nu a fost esențială pentru supraviețuire. Explicația ar putea fi legată de nivelul limfocitelor CD4 JCV-specifice, a căror scădere pe de o parte poate explica apariția PML la pacienții cu imunitate celulară 200 lf/mmc (12) și a căror creștere pe de altă parte este asociată cu ameliorarea supraviețuirii (50, 58-60).

În ultimii 6 ani nu am mai înregistrat nici un deces la adolescenții cu HIV și PML, cel mai probabil datorită regimurilor cART intensificate și cu scor bun de penetrabilitate în SNC, supraviețuirea pacienților s-a făcut însă cu prețul unor deficite neurocognitive, din cauza pierderilor semnificative și ireparabile de substanță cerebrală. Interesant este însă faptul că o parte dintre pacienții cu afectare cerebelară au avut sechele minime.

Limitările acestui studiu sunt legate de numărul mic de pacienți, care a influențat analiza statistică și a limitat determinarea parametrilor asociați cu supraviețuirea. Cu toate acestea, prezentăm date asupra celui mai mare grup de copii și adolescenți cu PML și HIV, în condițiile în care în literatură există raporturi de caz începând din 1992 care însumează 16 copii.

Mulțumiri: Dr. Eugenia Ungureanu și Cristiana Oprea, care au îngrijit o parte dintre pacienții cu PML.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Berger JR** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in acquired immunodeficiency syndrome: explaining the high incidence and disproportionate frequency of the illness relative to other immunosuppressive conditions. *J Neurovirol*, 2003. 9 Suppl 1: p. 38-41.
2. **Engsig FN, et al** – Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis*, 2009. 199(1): p. 77-83.
3. **Falco V et al** – Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. 49(1): p. 26-31.
4. **Antinori A, et al** – Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol*, 2003. 9 Suppl 1: p. 47-53.
5. **Taguchi F, Kajioaka and T Miyamura** – Prevalence rate and age of acquisition of antibodies against JC virus and BK virus in human sera. *Microbiol Immunol*, 1982. 26(11): p. 1057-64.
6. **Safak M, Major E, Khalili K** – ed. Human polyomavirus, JCV and progressive multifocal leukoencephalopathy. 2nd Edition ed. The Neurology of AIDS, ed. H.E. Gendelman, Grant, I., Everall, I., Lipton, S. A., and Swindells, S. 2005, *Oxford University Press*: London. 461-474.
7. **Perez-Liz G, et al** – Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol*, 2008. 64(4): p. 379-87.



8. **From the Centers for Disease Control and Prevention.** 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 1993. 269(6): p. 729-30.
9. **Cinque P, IJ Koralnik and DB Clifford** – The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. *J Neurovirol*, 2003. 9 Suppl 1: p. 88-92.
10. **Portegies P, et al** – Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol*, 2004. 11(5): p. 297-304.
11. **Kaplan JE, et al** – Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*, 2009. 58(RR-4): p. 1-207; quiz CE1-4.
12. **Cinque P, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*, 2009. 9(10): p. 625-36.
13. **Gasnault J, et al** – Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol*, 2001. 7(4): p. 375-81.
14. **Levy RM, et al** – Convection-enhanced intraparenchymal delivery (CEID) of cytosine arabinoside (AraC) for the treatment of HIV-related progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *J Neurovirol*, 2001. 7(4): p. 382-5.
15. **Huang SS, et al** – Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol*, 1998. 4(3): p. 324-32.
16. **Brickelmaier M, et al** – Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(5): p. 1840-9.
17. **Albrecht H, et al** – Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*, 1998. 12(10): p. 1149-54.
18. **Berger JR, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*, 1998. 4(1): p. 59-68.
19. **Polis MA, et al** – Suppression of cerebrospinal fluid HIV burden in antiretroviral naive patients on a potent four-drug antiretroviral regimen. *AIDS*, 2003. 17(8): p. 1167-72.
20. **Berger JR, et al** – Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 1998. 44(3): p. 341-9.
21. **Kishida S** – (Progressive multifocal leukoencephalopathy-epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy). *Brain Nerve*, 2007. 59(2): p. 125-37.
22. **Duiculescu D, et al** – High prevalence of neurological complications in a Romanian pediatric AIDS patients cohort, in HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings. 2005: Frascati-Rome Italy, p. 64.
23. **Duiculescu D** – ed. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected children. 2008, Editura Medicala: Bucharest.
24. **Angelini L, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with hyperimmunoglobulin E recurrent infection syndrome and review of the literature. *Neuropediatrics*, 2001. 32(5): p. 250-5.
25. **Araujo AP, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in a child with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Arq Neuropsiquiatr*, 1997. 55(1): p. 122-5.
26. **Letendre S, FitzSimons C, Ellis RJ, et al** – Correlates of CSF Viral Loads in 1,221 Volunteers of the CHARTER Cohort, in Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections. 2010: San Francisco, US.
27. **Berger JR, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1-infected children. *AIDS*, 1992. 6(8): p. 837-41.
28. **Vandersteenhoven JJ, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(3): p. 232-7.
29. **Wizolek MA, et al** – Opportunistic infections of the central nervous system in children with HIV infection: report of 9 autopsy cases and review of literature. *Clin Neuropathol*, 1995. 14(4): p. 187-96.
30. **Morriss MC, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV-infected child. *Neuroradiology*, 1997. 39(2): p. 142-4.
31. **Hugoncq C, et al** – (Progressive multifocal leukoencephalopathy revealing AIDS in a 13-year-old girl). *Arch Pediatr*, 2002. 9(1): p. 32-5.
32. **Shah I and P Chudgar** – Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) presenting as intractable dystonia in an HIV-infected child. *J Trop Pediatr*, 2005. 51(6): p. 380-2.
33. **Liptai Z, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV-infected child. *Neuropediatrics*, 2007. 38(1): p. 32-5.
34. **Oberdorfer P, et al** – Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Children: A Case Report and Literature Review. *Int J Pediatr*, 2009. 2009: p. 348507.
35. **Robinson LG, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy successfully treated with highly active antiretroviral therapy and cidofovir in an adolescent infected with perinatal human immunodeficiency virus (HIV). *J Child Neurol*, 2004. 19(1): p. 35-8.
36. **Nuttall JJ, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 2004. 23(7): p. 683-5.
37. **Inui K, et al** – Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy following highly active antiretroviral therapy in a patient with HIV infection. *Brain Dev*, 1999. 21(6): p. 416-9.
38. **Whiteman ML, et al** – Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*, 1993. 187(1): p. 233-40.
39. **Shankar SK, et al** – Low prevalence of progressive multifocal leukoencephalopathy in India and Africa: is there a biological explanation? *J Neurovirol*, 2003. 9 Suppl 1: p. 59-67.
40. **Vidal JE, et al** – Aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a retrospective study in a referral center in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2008. 50(4): p. 209-12.
41. **Miralles P, et al** – Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998. 12(18): p. 2467-72.
42. **Asensi V, et al** – (Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection: the clinical, neuroimaging, virological and evolutive characteristics in 35 patients). *Med Clin (Barc)*, 1999. 113(6): p. 210-4.
43. **Eng PM, et al** – Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology*, 2006. 67(5): p. 884-6.
44. **Khanna N, et al** – Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 2009. 48(10): p. 1459-66.
45. **Koralnik IJ, et al** – JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*, 2005. 57(4): p. 576-80.
46. **Du Pasquier RA, et al** – Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology*, 2003. 61(6): p. 775-82.
47. **Kastrup O, et al** – Evolution of purely infratentorial PML under HAART--negative outcome under rapid immune reconstitution. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005. 107(6): p. 509-13.
48. **Wuthrich C, et al** – Frequent infection of cerebellar granule cell neurons by polyomavirus JC in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009. 68(1): p. 15-25.
49. **Berenguer J, et al** – Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2003. 36(8): p. 1047-52.
50. **Khanna N, et al** – JC virus-specific immune responses in human immunodeficiency virus type 1 patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol*, 2009. 83(9): p. 4404-11.
51. **Gasnault J, Chavez HH, Dorofeev E et al** – Acceleration of immune recovery on intensified ART improves survival in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy preliminary reports of the ANRS 125 trial, in 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007: Los Angeles, USA.
52. **Gasnault J, Lanoy E, Bentata M, Guiguet M, Costagliola D** – Intracerebral penetrating ART are more efficient in survival of HIV+ patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (ANRS CO4-FHDH), in 15th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008: Boston, USA.
53. **Bonwetsch R, et al** – Role of HIV-1 Tat and CC chemokine MIP-1alpha in the pathogenesis of HIV associated central nervous system disorders. *J Neurovirol*, 1999. 5(6): p. 685-94.
54. **Berger JR, et al** – Epidemiological evidence and molecular basis of interactions between HIV and JC virus. *J Neurovirol*, 2001. 7(4): p. 329-38.
55. **Tada H, et al** – 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 U S A*, 1990. 87(9): p. 3479-83.
56. **Del Valle L, et al** – Detection of HIV-1 Tat and JCV capsid protein, VP1, in AIDS brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*, 2000. 6(3): p. 221-8.
57. **Marzocchetti A, et al** – Characterization of JC virus in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: insights into viral pathogenesis and disease prognosis. *J Neurovirol*, 2007. 13(4): p. 338-46.
58. **Du Pasquier RA, et al** – JCV-specific cellular immune response correlates with a favorable clinical outcome in HIV-infected individuals with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*, 2001. 7(4): p. 318-22.
59. **Du Pasquier RA, et al** – A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*, 2004. 127(Pt 9): p. 1970-8.
60. **Gasnault J, et al** – Critical role of JC virus-specific CD4 T-cell responses in preventing progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS*, 2003. 17(10): p. 1443-9.