

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) αποτελεί μια σοβαρή, απομυελινωτική νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλείται από τον ευρύτατα διαδεδομένο ιό πολυώμα John Cunningham (JCV) σε ασθενείς με μειωμένη ανοσιακή απόκριση. Κατά την πρώτη της περιγραφή το 1958 θεωρείτο εξαιρετικά σπάνια νόσος που εμφανιζόταν κυρίως στο πλαίσιο λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, ενώ στη συνέχεια αναγνωρίστηκε ως μια συχνή επιπλοκή των ασθενών με HIV, ιδιαίτερα πριν από την εισαγωγή της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (cART). Τα τελευταία έτη η PML συσχετίστηκε με τη χρήση ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών θεραπειών, με κύριο εκπρόσωπο τη ναταλιζουμάμμη (natalizumab) στην πολλαπλή σκλήρυνση. Οι κλινικές εκδηλώσεις της PML ποικίλλουν εξαιρετικά λόγω του ότι στην πράξη μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του εγκεφάλου. Τα πιο συχνά ευρήματα περιλαμβάνουν συμπεριφορικές διαταραχές, γνωστική έκπτωση, μυϊκή αδυναμία, απώλεια οπτικών πεδίων, δυσarthρία, δυσφασία, διαταραχές του βαδίσματος και της ισορροπίας. Η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί πρόκληση και απαιτεί είτε τον συνδυασμό τυπικών κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων, είτε την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση που προϋποθέτει βιοψία εγκεφάλου. Παρά την πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της εν λόγω πάθησης, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, η θνητότητα παραμένει υψηλή και οι ασθενείς που επιβιώνουν κατά κανόνα παρουσιάζουν υπολειπόμενα νευρολογικά ελλείμματα. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στις διάφορες πτυχές της νόσου, όπως στην παθοφυσιολογία, στη διάγνωση, στην πρόληψη, καθώς και σε πιθανές θεραπείες που ενδέχεται να εφαρμοστούν στο μέλλον.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) είναι μια σοβαρή νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), η οποία για πρώτη φορά περιγράφηκε το 1958 στο πλαίσιο αιματολογικών κακοηθειών.¹

Ο αιτιολογικός παράγοντας ανακαλύφθηκε το 1971 και πρόκειται για τον ιό πολυώμα (polyomavirus) John Cunningham (JCV).² Ο JCV προσβάλλει τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα, προκαλώντας μακροσκοπικά τις χαρακτηριστικές για την PML πολυεστιακές απομυελινωτικές βλάβες.³ Οροεπιδημιολογικές μελέτες αποδεικνύουν ότι ποσοστό >50% του ανθρώπινου πληθυσμού έχει έλθει σε επαφή με τον συγκεκριμένο ιό, ο οποίος ως επί το πλείστον σε άτομα με φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα προκαλεί μια υποκλινική λοίμωξη.⁴ Η PML σύμφωνα με την

αρχική κλασική αντίληψη εμφανίζει προοδευτική πορεία με πολυεστιακές απομυελινωτικές βλάβες κυρίως της υποφλοιώδους λευκής ουσίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ολιγοδενδροκύτταρα προσβεβλημένα από τον ιό JCV, καθώς και αντιδραστική γλοίωση με άτυπα γιγαντιαία αστροκύτταρα. Παρ' όλα αυτά, με την πάροδο του χρόνου έγινε σαφές ότι η PML δεν είναι πάντοτε προοδευτική, μπορεί να είναι μονοεστιακή, να προσβάλλει τόσο τη λευκή όσο και τη φαιά ουσία και μερικές φορές να συσχετίζεται με έντονη φλεγμονή. Επίσης, σήμερα είναι γνωστό ότι ο JCV δεν προσβάλλει μόνο τα ολιγοδενδροκύτταρα και τα αστροκύτταρα, αλλά και τα παρεγκεφαλιδικά κοκκίωδη κύτταρα, τους φλοιώδεις πυραμιδικούς νευρώνες, καθώς και τα λεπτομηνιγγικά κύτταρα, προκαλώντας αντίστοιχα την JCV-νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων, την JCV-εγκεφαλοπάθεια και την JCV-μηνιγγίτιδα.⁵

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(4):464-474
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(4):464-474

Σ. Λαμπριανίδης,
Ε. Κιννής

Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής
Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος

Progressive multifocal
leukoencephalopathy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ιός JC
Ναταλιζουμάμμη
Προϊούσα πολυεστιακή
λευκοεγκεφαλοπάθεια
Φλεγμονώδες σύνδρομο
ανοσολογικής ανασύστασης

Υποβλήθηκε 25.7.2018
Εγκρίθηκε 5.9.2018

Η PML πριν από την εμφάνιση του HIV παρουσιαζόταν σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (κυρίως λεμφώματα), σε ασθενείς με συμπαγείς κακοήθειες, αλλά και σε άλλες καταστάσεις δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η μεταμόσχευση οργάνων, τα αυτοάνοσα νοσήματα (π.χ. ερυθρηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.ά.), η σαρκοείδωση και οι συγγενείς ανοσοανεπάρκειες.^{3,6,7} Κατά τη δεκαετία του 1980 με την επιδημία του AIDS υπήρξε δραματική αύξηση στις περιπτώσεις PML, ειδικά πριν από την εισαγωγή της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (cART). Τα τελευταία έτη εμφανίστηκε ένας νέος υποπληθυσμός ασθενών με PML λόγω της χρήσης ανοσοκατασταλτικών και ανοσοτροποποιητικών θεραπειών, με κύριο εκπρόσωπο τη ναταλιζουμάμπη (natalizumab), που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης (multiple sclerosis, MS) και στη νόσο του Crohn.^{6,8} Ο κάθε υποπληθυσμός ασθενών με PML εμφανίζει τα δικά του συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Παρά τη μείωση της επίπτωσης της PML μετά την εισαγωγή της cART, σε απόλυτους αριθμούς, οι ασθενείς με HIV αποτελούν σήμερα την πλειοψηφία ασθενών με PML. Η επίπτωση της PML στον HIV+ πληθυσμό μειώθηκε από 2–10 ανά 1.000 ανθρωποέτη (person-years) την προ-cART εποχή σε 1 ανά 1.000 ανθρωποέτη μετά την εισαγωγή της cART. Κατά την περίοδο 1998–2005 (μετά την εισαγωγή της cART) περίπου 80% από τις συνολικά 9.675 περιπτώσεις PML στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) αποδόθηκαν στη λοίμωξη με HIV. Στην προ-cART εποχή η επιβίωση των HIV+ PML ασθενών ήταν μόλις 9% ένα έτος μετά τη διάγνωση, ενώ στη μετά-cART εποχή η επιβίωση αυξήθηκε σημαντικά. Ωστόσο, η θνητότητα παραμένει υψηλή και φθάνει στα επίπεδα του 30% περίπου ένα έτος μετά τη διάγνωση και 50–60% περίπου δύο έτη μετά τη διάγνωση. Οι ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα CD4+ T-λεμφοκυττάρων έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν PML.^{9,10}

Κατά την ίδια περίοδο (1998–2005), ο δεύτερος πιο μεγάλος υποπληθυσμός απαρτιζόταν από ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, οι οποίοι αποτελούσαν το 10% περίπου όλων των περιπτώσεων PML στις ΗΠΑ. Η πρόγνωση στον συγκεκριμένο αυτόν υποπληθυσμό είναι ιδιαίτερα πτωχή, και περίπου 90% των ασθενών καταλήγουν τους πρώτους 2 μήνες μετά τη διάγνωση.⁷

Ο τρίτος πιο μεγάλος υποπληθυσμός είναι οι ασθενείς με MS υπό θεραπεία με ναταλιζουμάμπη και σύμφωνα με έμμεσους υπολογισμούς θεωρείται ότι απαρτίζουν ποσοστό <5% του συνολικού πληθυσμού ασθενών με PML.⁷ Μέχρι τις 27 Φεβρουαρίου 2017 είχαν λάβει ναταλιζουμάμπη παγκοσμίως περίπου 167.300 ασθενείς με συνολική έκθεση στην ουσία περισσότερα από 559.749 ανθρωποέτη και

συνολικά είχαν αναφερθεί 714 περιπτώσεις PML (711 σε ασθενείς με MS και 3 ασθενείς με νόσο του Crohn). Μέχρι τις 6 Μαρτίου 2017 το 23% των ασθενών με PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη είχαν αποβιώσει. Η διάρκεια έκθεσης στη ναταλιζουμάμπη κυμαινόταν από 8–134 δόσεις. Το 14% των ασθενών είχαν λάβει <25 δόσεις.¹¹ Σε μια άλλη μελέτη με 336 ασθενείς με PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη το ποσοστό επιβίωσης ήταν 76%, με μέσο όρο χρόνου παρακολούθησης 16,1 μήνες για τους επιβίωσαντες και 4,7 μήνες για τους αποθανόντες.¹² Σε μελέτη με 35 ασθενείς με PML, τα νευρολογικά ελλείμματα στους ασθενείς που επιβίωσαν κυμαίνονταν από ήπια μέχρι σοβαρά με σχεδόν ομοιόμορφη κατανομή.¹³ Αξιζει να σημειωθεί ότι PML, σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να προκαλέσει ένας μεγάλος αριθμός ανοσοτροποποιητικών ή ανοσοκατασταλτικών ουσιών, όπως ο φουμαρικός διμεθυλεστέρας (dimethyl fumarate), η φλουνταραμπίνη (fludarabine), η ριτουξιμάμπη (rituximab), η μπρεντουξιμάμπη (brentuximab) κ.ά.¹⁴

Οι υπόλοιποι υποπληθυσμοί που σχετίζονται με PML (π.χ. συμπαγείς κακοήθειες, μεταμόσχευση οργάνων, σαρκοείδωση, αυτοάνοσα νοσήματα, συγγενείς ανοσοανεπάρκειες) αποτελούν <10% όλων των αναφερόμενων περιστατικών με PML.⁷

2. ΙΟΣ JOHN CUNNINGHAM

Η πρώτη ένδειξη ότι η PML προκαλείται από ιογενή λοίμωξη προέκυψε από την ανίχνευση εγκλειστων σωματίων στους πυρήνες των προσβεβλημένων ολιγοδενδροκυττάρων. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε το 1965 με την παρατήρηση ιόμορφων σωματιδίων (virus-like particles) παρόμοια με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο στις βλάβες της PML. Ο ίδιος ο ιός απομονώθηκε το 1971 από εγκέφαλο ασθενούς με λέμφωμα Hodgkin, ο οποίος απεβίωσε λόγω PML. Ο ιός ονομάστηκε JC από τα αρχικά του ασθενούς (John Cunningham).¹⁵

Είναι γνωστό σήμερα ότι ο ιός προσβάλλει αποκλειστικά τους ανθρώπους με έναν κύριο ορότυπο αλλά τουλάχιστον 7 κύριους γονότυπους, καθένας από τους οποίους υπερισχύει σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές του κόσμου. Θεωρείται ότι περίπου ο μισός γενικός πληθυσμός έχει προσβληθεί από τον ιό. Σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες σε υγιή πληθυσμό έχουν ανιχνευτεί ειδικά για τον JCV αντισώματα σε ποσοστά 30–70%. Ο επιπολασμός της παρουσίας του ιού στον ορό παρουσιάζει ανομοιογένεια σε διαφορετικές περιοχές.¹⁶

Ο JCV είναι ένας εικοσαεδρικός DNA ιός διπλής έλικας, χωρίς περίβλημα, με κλειστό κυκλικό γονιδίωμα αποτελούμενο από 5,1 χιλιάδες ζεύγη βάσεων.¹⁷ Το γονιδίωμα του

ιού μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις περιοχές: τη ρυθμιστική (regulatory), την πρώιμη και την ύστερη κωδικοποιήσιμη περιοχή. Η ρυθμιστική περιοχή, η οποία είναι επίσης γνωστή ως η μη κωδικοποιήσιμη περιοχή ελέγχου (non-coding control region, NCCR), είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού και την ενεργοποίηση του ιού στα κύτταρα του ξενιστή. Η πρώιμη περιοχή κωδικοποιεί το μεγάλο Τ-αντιγόνο (T-Ag) και το μικρό Τ-αντιγόνο (t-Ag), όπου το γράμμα Τ προέρχεται από την αγγλική λέξη tumor (όγκος), καθώς ιστορικά ο JCV συνδέθηκε με ογκογόνο δράση. Η ύστερη περιοχή κωδικοποιεί τις δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου VP1 (μειζων δομική πρωτεΐνη), VP2, VP3 και τη μη δομική πρωτεΐνη agno (agnoprotein). Αξίζει να σημειωθεί ότι χωρίς την ύστερη κωδικοποιήσιμη περιοχή δεν μπορεί να παραχθεί μολυσματικό βίριο (virion).^{18,19}

Ο ιός JCV εμφανίζεται με βάση το γονιδίωμά του στη NCCR περιοχή σε δύο μορφές: (α) την αρχέτυπη μορφή (archetype variant, at-NCCR) και (β) την πρωτότυπη παθογόνο παραλλαγή (pathogenic prototype variant, rr-NCCR). Η αρχέτυπη μορφή θεωρείται μη παθογόνος και απομονώνεται από τους νεφρούς, καθώς και από άλλους ιστούς (π.χ. πλάσμα), και χαρακτηρίζεται από μια γραμμική διάταξη περίπου 200 νουκλεοτιδίων. Η παθογόνος παραλλαγή χαρακτηρίζεται από αναδιάταξη των νουκλεοτιδίων με επαναλήψεις, αφαιρέσεις ή συνδυασμό αυτών και είναι η μορφή η οποία απομονώνεται από εγκεφάλους ασθενών με PML. Υπάρχουν έμμεσα στοιχεία, τα οποία συνηγορούν ότι η παθογόνος μορφή προέρχεται από την αρχέτυπη μορφή, όμως το χρονικό σημείο και η τοποθεσία της μετατροπής αυτής είναι άγνωστη.^{16,20,21} Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, η λοίμωξη με τον ιό Epstein-Barr ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιον ρόλο στην εν λόγω μετατροπή.²²

Η οδός μετάδοσης του ιού δεν είναι ακόμη γνωστή, αλλά ως πιθανοί τρόποι έχουν αναφερθεί η εισπνοή σωματιδίων του ιού και η πόση μολυσμένου με τον ιό νερού.^{23,24} Αν και δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως η διαδικασία με την οποία ο ιός οδηγεί στην ανάπτυξη της PML, η επικρατούσα θεωρία είναι η εξής: Η λοίμωξη με τον ιό στην αρχική φάση είναι κατά βάση υποκλινική χωρίς εκδήλωση συμπτωμάτων και οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στον JCV. Ο ιός αρχικά παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στους νεφρούς, περίοδος στην οποία μπορεί να γίνεται έκκριση των βιριδίων στα ούρα. Στη συνέχεια, πιθανολογείται ότι ο ιός εισέρχεται στην περιφερική κυκλοφορία και μπορεί να προκαλέσει λανθάνουσα λοίμωξη σε λεμφικούς ιστούς (περιλαμβανομένου και του μυελού των οστών), καθώς και σε λεμφοκύτταρα. Στη φάση αυτή ίσως να επισυμβαίνει η μετατροπή του αρχέτυπου στον παθογόνο τύπο και να ενεργοποιείται ο ιός. Κατόπιν, ο ιός μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό προσβάλλοντας τα ολιγο-

δενδροκύτταρα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της PML.^{20,21}

Ο ιός μολύνει τα κύτταρα μέσω της πρόσδεσης του πεπτιδίου VP1 σε υποδοχείς σιαλικού οξέος του ξενιστή. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι ο υποδοχέας σεροτονίνης (5HT2aR) διαδραματίζει κάποιον ρόλο στη μόλυνση των κυττάρων της γλοίας, μετά από την παρατήρηση ότι κάποια αντιψυχωσικά φάρμακα είχαν ανασταλτική επίδραση στη διαδικασία της εισόδου του ιού στα κύτταρα. Μετά την πρόσδεση ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο μέσω εξαρτώμενης από κλαθρίνη ενδοκυττάρωσης. Ακολούθως, μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου επιτελείται η αφαίρεση του ιικού καψιδίου και κατορθώνει να εισέλθει στον πυρήνα διά μέσου πυρηνικών πόρων με τη βοήθεια του πεπτιδίου VP1. Στη συνέχεια, ο ιός πολλαπλασιάζεται και προκαλεί τη δημιουργία νέων βιριδίων.¹⁸

Ο ιός JCV προκαλεί λυτική καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων, πιθανόν μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την απόπτωση, με αποτέλεσμα την απομυελίνωση. Η προσβολή των αστροκυττάρων προκαλεί εκτρωτική λοίμωξη (abortive infection), με επακόλουθο τη μετατροπή τους σε άτυπα γιγαντιαία αστροκύτταρα με λοβωτούς υπερχρωματικούς πυρήνες.²⁵

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα CD8+ κύτταρα έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν επιτόπους στα μολυσμένα κύτταρα και να τα απομακρύνουν. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία ειδικών για τον JCV CD8+ T-κυττάρων σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης μετά την εμφάνιση PML. Υπάρχουν ακόμη στοιχεία ενδεικτικά του ρόλου των CD4+ στον έλεγχο της λοίμωξης από τον JCV.²⁶

Εκτός από τις εκδηλώσεις στο ΚΝΣ, ο ιός JCV μπορεί να προκαλέσει νεφροπάθεια μετά από μεταμόσχευση, ενώ έχει ενοχοποιηθεί για κακοήθειες όπως ολιγοδενδρογλοίωμα, αστροκύτωμα, επενδύμωμα, μυελοβλάστωμα, non-Hodgkin λέμφωμα και καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος, όπως καρκίνος στομάχου και παχέος εντέρου.¹⁶

Η ανίχνευση του ιού γίνεται με διάφορες τεχνικές, όπως real-time PCR, *in situ* υβριδισμό και αλληλούχιση του γονιδιώματος. Για βιολογικά υγρά όπως ούρα, πλάσμα και εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), πρώτης γραμμής διαγνωστικό εργαλείο αποτελεί η real-time PCR. Στην κλινική πράξη, ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την έμμεση ανίχνευση του ιού και την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης PML σε ασθενείς με MS που λαμβάνουν θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα –όπως π.χ. η ναταλιζουμάμπη– αποτελεί η αναζήτηση ειδικών έναντι του JCV αντισωμάτων. Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο ELISA ανιχνεύονται αντισώματα έναντι πεπτιδίων που ομοιάζουν στον ιό (virus-like peptides, VLPs).¹⁶

3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της PML ποικίλλουν εξαιρετικά, ανάλογα με τον εντοπισμό της βλάβης στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Πρακτικά μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε τμήμα του εγκεφάλου και να εκδηλωθούν τα αντίστοιχα συμπτώματα που να αναλογούν στην κατανομή της εγκεφαλικής βλάβης. Η έναρξη των συμπτωμάτων είναι συνήθως υποξεία με προοδευτικό χαρακτήρα. Διακύμανση στην κλινική εικόνα εμφανίζεται επίσης ανάλογα με τον προδιαθεσικό παράγοντα που προκάλεσε την PML.²⁷ Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν αναφορές για ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις μυελοπάθειας, αν και έχει καταγραφεί περιστατικό με παθολογοανατομικά ευρήματα προσβολής του νωτιαίου μυελού κατά τη μεταθανάτια εξέταση.²⁸ Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως πολυεστιακές, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις η PML μπορεί να εκδηλωθεί και να παραμείνει μονοσυμπτωματική, εμφανίζοντας όμως σχεδόν πάντοτε προοδευτική πορεία.^{27,29}

Σε μελέτη στην προ HIV περίοδο με 230 ασθενείς με PML, η πιο συχνή κλινική εκδήλωση ήταν οι συμπεριφορικές και οι γνωστικές διαταραχές (36%), οι οπτικές διαταραχές (34%) και η μυϊκή αδυναμία (33%).^{29,30}

Σε άλλη μελέτη με 154 HIV-PML ασθενείς τα συχνότερα συμπτώματα αποτελούσαν η μυϊκή αδυναμία (42%), οι διαταραχές ομιλίας και λόγου με δυσarthρία ή αφασία (40%), οι συμπεριφορικές και γνωστικές διαταραχές (36%), οι διαταραχές βάρδισης και ισορροπίας (35%) και η κεφαλαλγία (32%).^{29,31}

Τέλος, σε μελέτη με 42 ασθενείς με PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη οι συμπεριφορικές και οι γνωστικές διαταραχές (54%), η μυϊκή αδυναμία (45%) και οι διαταραχές όρασης (41%) αποτελούσαν τις κύριες εκδηλώσεις.^{29,32}

Πιο σπάνιες εκδηλώσεις αποτελούν οι επιληπτικές κρίσεις, η διπλωπία, η πάρεση του κοινού κινητικού και η απώλεια αισθητικότητας. Οι οπτικές διαταραχές οφείλονται κατά κύριο λόγο σε βλάβες της κεντρικής οπτικής οδού και εμφανίζονται συνήθως με ομώνυμη ημιανοψία και σε πιο σπάνιες περιπτώσεις με φλοιώδη τύφλωση. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί περιστατικό με οπτική νευρίτιδα.²⁹⁻³²

4. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

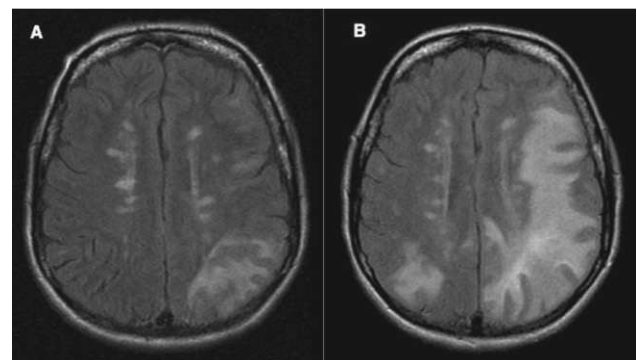
Η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της PML είναι η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI), η οποία υπερτερεί σημαντικά όσον αφορά στην ευαισθησία από την αξονική τομογραφία (computed tomography, CT).³³

Στις MRI ακολουθίες T2 και FLAIR οι βλάβες εμφανίζονται

με υψηλής έντασης σήμα, ενώ στην T1 με χαμηλής έντασης (εικ. 1). Στην ακολουθία T2, οι βλάβες παρουσιάζουν εικόνα θαμβής υάλου. Οι βλάβες συνήθως δεν εμφανίζουν χωροκατακτητική συμπεριφορά.^{29,31,33,34} Περίπου 15% των ασθενών με PML σχετιζόμενη με HIV εμφανίζουν πρόσληψη γαδολινίου,³¹ ενώ σε ασθενείς με PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη το ποσοστό αυτό είναι περίπου 40%.³⁴ Οι ακολουθίες DWI (diffusion-weighted imaging) και ADC (apparent diffusion coefficient) μπορεί να βοηθήσουν στη χρονική ταξινόμηση των βλαβών, καθώς νέες βλάβες εμφανίζουν υψηλό σήμα στο DWI και φυσιολογικό προς χαμηλό σήμα στο ADC (το οποίο μερικές φορές μπορεί να προκαλέσει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα με οξέα ισχαιμικά εγκεφαλικά), ενώ πιο παλιές βλάβες εμφανίζουν υψηλό σήμα στο ADC και χαμηλό σήμα στο DWI.³⁵

Οι βλάβες ενδέχεται να είναι συχνά μονοεστιακές, με κυριότερη εντόπιση μετωπιαία και βρεγματοϊνιακά και εντοπίζονται συνήθως στα όρια φαιάς-λευκής ουσίας (σε αντίθεση με τις βλάβες στη MS που εντοπίζονται συνήθως περικολιακά). Παρ' όλα αυτά, πρακτικά οποιοδήποτε τμήμα του εγκεφάλου μπορεί να προσβληθεί, με αναφορές από βλάβες στα βασικά γάγγλια, στην έξω κάψα, στην παρεγκεφαλίδα, στο στέλεχος, καθώς και στη φαιά ουσία.^{33,36}

Διαφοροδιαγνωστικές δυσκολίες στην καθημερινή κλινική πράξη στη σύγχρονη εποχή παρουσιάζει η διάκριση ασυμπτωματικού PML από βλάβες της MS σε ασθενείς υπό ναταλιζουμάμπη. Μια πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι η παρουσία στικτών T2 βλαβών, βλάβες με συμμετοχή



Εικόνα 1. (A) Μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου (ακολουθία FLAIR) σε ασθενή με πολλαπλή σκλήρυνση (MS) υπό θεραπεία με ναταλιζουμάμπη. Βλάβη με υψηλής έντασης σήμα, με ασαφή όρια, στην αριστερή υποφλοιώδη λευκή ουσία βρεγματοϊνιακά, ενδεικτική για προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Οι περικολιακές βλάβες οφείλονται στη MS. (B) Έναν μήνα αργότερα, με σημαντική επιδείνωση της PML και εμφάνιση νέας βλάβης δεξιά βρεγματοϊνιακά. Από: Gijón de la Santa L et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a multiple sclerosis patient treated with natalizumab. *EURORAD* 2012. Available at: <http://www.eurorad.org/case.php?id=10181> (η αναπαραγωγή της εικόνας γίνεται κατόπιν άδειας του δικαιούχου).

της φλοιώδους φαιάς ουσίας, βλάβες με συμμετοχή της παραφλοιώδους (juxtacortical) λευκής ουσίας, βλάβες με ασαφή όρια προς τη λευκή και φαιά ουσία, βλάβες με μέγεθος >3 cm, καθώς και βλάβες που εμφανίζουν πρόσληψη σκιαγραφικού είναι πιθανότερο να οφείλονται σε PML παρά σε MS.³⁷

Στη CT, η PML εμφανίζει υπόπυκνες βλάβες στη λευκή ουσία χωρίς χωροκατακτητικό χαρακτήρα, ενώ σπάνια (περίπου 5–10% των περιπτώσεων) παρατηρείται πρόσληψη σκιαγραφικού (συνήθως περιφερικά). Στην περίπτωση προσβολής των υποφλοιωδών τοξοειδών ινών παρουσιάζει τη λεγόμενη «οδοντωτή» εμφάνιση.^{29,31}

5. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Οι αιματολογικές και οι βιοχημικές εξετάσεις δεν προσφέρουν ιδιαίτερη βοήθεια στη διάγνωση της PML. Σε PML σχετιζόμενη με HIV η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών συνήθως εμφανίζουν αριθμό CD4 λεμφοκυττάρων <200 κύτταρα/mm³.^{29,31}

Σύμφωνα με μια μεγάλη μελέτη, ο αριθμός των κυττάρων στο ENY σε ασθενείς με HIV-PML είναι συνήθως <20 κύτταρα/mm³ και 55% των ασθενών παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης στο ENY (μεγαλύτερη τιμή 208 mg/dL, μέσος όρος 66,5 mg/dL). Κατά την ίδια μελέτη, ποσοστό <15% εμφανίζουν παθολογικά μειωμένες τιμές γλυκόζης στο ENY. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές μπορεί να οφείλονται στη λοίμωξη με HIV και όχι απαραίτητα στην PML.^{29,31} Σε μια μελέτη με 326 ασθενείς με PML σχετιζόμενη με φάρμακα υπήρχε πλειοκυττάρωση στο 10,9% των ασθενών.¹⁴

Το κυριότερο εύρημα της ανάλυσης του ENY είναι η απόδειξη της παρουσίας του ιού JC με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (polymerase chain reaction, PCR), η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία. Εν τούτοις, μια θετική PCR στο ENY για JCV δεν αποτελεί απόδειξη για PML, καθώς σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει και σε ENY ατόμων χωρίς PML (σε μια μεγάλη μελέτη 2 από 515 δείγματα βρέθηκαν θετικά χωρίς PML, το οποίο όμως πιθανόν να οφείλεται και σε επιμόλυνση του δείγματος με αίμα), και πάντοτε πρέπει να υπάρχουν τα τυπικά συνοδά κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα για να τεθεί η διάγνωση. Η ευαισθησία με τις σύγχρονες υπερεισθητές μεθόδους φθάνει μέχρι >95%. Όμως, ακόμη και σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος δεν μπορεί να αποκλειστεί η PML και σε συγκεκριμένες περιπτώσεις πιθανόν να χρειαστεί βιοψία εγκεφάλου. Τα περισσότερα διαγνωστικά εργαστήρια μπορούν να ανιχνεύσουν >200 αντίτυπα του DNA του JCV/mL στο ENY. Σε περιπτώσεις ασθενών με HIV χωρίς θεραπεία, το ικό φορτίο

είναι συνήθως υψηλό και η ανίχνευση γίνεται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Σε ασθενείς υπό αντιρετροϊκή θεραπεία ή σε ασθενείς με MS ή άλλες αυτοάνοσες νόσους, το ικό φορτίο μπορεί να είναι μειωμένο και στις εν λόγω περιπτώσεις η ευαισθησία της μεθόδου είναι μεγάλης σημασίας. Υπάρχουν εργαστήρια που μπορούν να ανιχνεύσουν μέχρι και 10 αντίτυπα/mL του JCV.^{29,38–41}

6. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η έγκαιρη διάγνωση της PML παραμένει μέχρι σήμερα πρόκληση καθώς απαιτεί τον συνδυασμό πολλαπλών διαγνωστικών μεθόδων. Σύμφωνα με τα κριτήρια που προτάθηκαν από την Αμερικανική Νευρολογική Εταιρεία το 2013, η διάγνωση της PML στηρίζεται είτε στον συνδυασμό κλινικών, ακτινολογικών και εργαστηριακών ευρημάτων (πίν. 1), είτε σε ιστοπαθολογικά κριτήρια μετά από βιοψία εγκεφάλου (πίν. 2).²⁹

7. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

Η Αμερικανική Εταιρεία Νευρολογίας έχει προτείνει έναν αλγόριθμο για τη διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενείς με υποψία PML. Κάθε ανοσοκατασταλαμένος ή υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή ασθενής με προοδευτική εμφάνιση νευρολογικών συμπτωμάτων συνιστάται να υποβάλλεται σε έλεγχο με MRI, με και χωρίς σκιαγραφικό. Εάν η εξέταση αναδείξει δακτυλιοειδή εμπλουτισμό, προσβολή φαιάς και λευκής ουσίας ή εκτεταμένο οίδημα προτείνεται να αναζητηθούν άλλες αιτίες, όπως έμφρακτο, όγκοι ή άλλες λοιμώξεις. Εάν στην εξέταση αναδειχθούν υψηλού σήματος εστίες στα όρια λευκής-φαιάς ουσίας του εγκεφάλου ή στη λευκή ουσία του στελέχους σε T2 ή FLAIR

Πίνακας 1. Διάγνωση με βάση τα κλινικά, τα ακτινολογικά και τα εργαστηριακά ευρήματα.

| | |
|--------------------------|--|
| <i>Οριστική διάγνωση</i> | Τυπικά κλινικά ευρήματα για PML και Τυπικά ακτινολογικά ευρήματα για PML και PCR στο ENY θετική για JCV DNA |
| <i>Πιθανή διάγνωση</i> | Τυπικά κλινικά ευρήματα για PML και PCR στο ENY θετική για JCV DNA ή Τυπικά ακτινολογικά ευρήματα για PML και PCR στο ENY θετική για JCV DNA |
| <i>Δυνατή διάγνωση</i> | Τυπικά κλινικά ευρήματα για PML και Τυπικά ακτινολογικά ευρήματα για PML ή PCR στο ENY θετική για PCR |

ENY: Εγκεφαλονωτιαίο υγρό

Πίνακας 2. Διάγνωση με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα.

| | |
|--------------------------|---|
| Οριστική διάγνωση | Κλασική ιστοπαθολογική τριάδα και Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ή ευρήματα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου και PCR από εγκεφαλικό ιστό θετική για JCV DNA ή Κλασική ιστοπαθολογική τριάδα και PCR από εγκεφαλικό ιστό θετική για JCV DNA ή Κλασική ιστοπαθολογική τριάδα και Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ή ευρήματα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου |
| Πιθανή διάγνωση | Κλασική ιστοπαθολογική τριάδα |
| Δυνατή διάγνωση | Ανοσοϊστοχημικά ευρήματα ή ευρήματα ηλεκτρονικού μικροσκοπίου |

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη και η εξέταση ηλεκτρονικού μικροσκοπίου αποσκοπούν στην απόδειξη της παρουσίας του ιού JC στον εγκεφαλικό ιστό. Την κλασική ιστοπαθολογική τριάδα αποτελούν (α) η απομυελίνωση, (β) οι ευμεγέθεις ολιγοδενδρογλοιακοί πυρήνες και (γ) τα άτυπα γιγαντιαία αστροκύτταρα. Οριστική διάγνωση μπορεί επίσης να τεθεί στην περίπτωση εμφάνισης τυπικών και ακτινολογικών ευρημάτων συμβατών με προϊύσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (μετά τον αποκλεισμό άλλων αιτιών) σε συνδυασμό με την παρουσία της κλασικής ιστοπαθολογικής τριάδας σε βιοψία εγκεφάλου

ακολουθίες, τότε συνιστάται να ακολουθήσει PCR έλεγχος στο ENY για αναζήτηση του ιού JC, η οποία εάν είναι θετική τίθεται οριστική διάγνωση της νόσου. Εάν η εξέταση με PCR είναι αρνητική, τότε προτείνεται να ακολουθήσει έλεγχος για άλλες πιθανές αιτίες (όπως αγγειίτιδα ΚΝΣ, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, VZV λευκοεγκεφαλοπάθεια, κακοήθεια κ.ά.) και να γίνει επανάληψη της PCR στο ENY για τον ιό. Εάν η PCR είναι και πάλι αρνητική, τότε ακολουθεί βιοψία του εγκεφάλου (ιστοπαθολογικός/ανοσοϊστοχημικός έλεγχος/*in-situ* υβριδισμός), η οποία εάν είναι θετική θέτει την οριστική διάγνωση της νόσου.²⁹

8. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗΣ

Το φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής ανασύστασης (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού σε παθογόνους μικροοργανισμούς ή κακοήθειες (όπως για παράδειγμα PML, κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, φυματίωση, σάρκωμα Karosi κ.ά.) με συνοδό κλινική επιδείνωση μετά από ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως στην περίπτωση εισαγωγής cART σε HIV+ ασθενείς ή στην απομάκρυνση ανοσοκατασταλτικής ή ανοσοτροποποιητικής θεραπείας.⁴²⁻⁴⁵

Στην περίπτωση της PML, το IRIS συνδέεται με δευτερογενή νευρολογική επιδείνωση του ασθενούς μετά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού συστήματος και η

εμφάνισή του εξαρτάται σε κύριο βαθμό από τον προδι-αθεσικό παράγοντα που προκάλεσε την PML. Ακτινολογικά το PML-IRIS συσχετίζεται με νέες βλάβες στην MRI, οι οποίες συχνά εμφανίζουν πρόσληψη σκιαγραφικού, καθώς και χωροκατακτητική εικόνα, γεγονός που οφείλεται στη φλεγμονώδη ρήξη του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.⁴⁵⁻⁴⁷

Σε HIV+ PML ασθενείς το IRIS εμφανίζεται σε ποσοστό 16,7% και συσχετίζεται με χαμηλό αριθμό CD4 κυττάρων κατά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.⁴⁸ Ο χρόνος έναρξης του IRIS κυμαίνεται από 1 εβδομάδα μέχρι 26 μήνες μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής.⁴⁶

Σε PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη, το IRIS εμφανίζεται στην πλειοψηφία των ασθενών μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης. Κοινή πρακτική είναι η απομάκρυνση του φαρμάκου με πλασμαφαίρεση για ταχεία επαναφορά της ανοσοεπιτήρησης.⁴⁴ Μια σύγχρονη μελέτη υποστηρίζει ότι δεν υπάρχει θεραπευτικό όφελος από την πλασμαφαίρεση,⁴⁹ αν και η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα πριν από την εξαγωγή συμπερασμάτων.⁵⁰ Σε αυτή τη μελέτη, ο μέσος χρόνος εμφάνισης PML ήταν 27,5 ημέρες μετά από πλασμαφαίρεση σε σχέση με 45 ημέρες χωρίς, ενώ ποσοστό >80% των ασθενών και στις δύο ομάδες εμφάνισαν IRIS.⁴⁹ Πιθανόν τα πλεονεκτήματα της ταχείας ανασύστασης του ανοσοποιητικού από την πλασμαφαίρεση να εξισορροπούνται από την αυξημένη πιθανότητα να οδηγήσει σε ταχύτερη και πιο σοβαρή μορφή IRIS.⁵⁰

Σε αιματολογικούς ασθενείς σπάνια παρατηρείται PML-IRIS, ενδεχομένως λόγω της κακής πρόγνωσης στους ασθενείς αυτούς και της αδυναμίας ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος.⁷

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του PML-IRIS γίνεται συνήθως με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών,⁴⁶ αν και δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της εν λόγω θεραπείας. Σύμφωνα με μια μελέτη, ενδεχομένως τα κορτικοστεροειδή να έχουν αρνητική επίδραση στην T-κυτταρική ανοσιακή απόκριση του οργανισμού έναντι του ιού.⁵¹ Μεμονωμένες αναφορές κάνουν μνεία για θετικά αποτελέσματα με τη χρήση της μαραβιρόκης (maraviroc) σε PML-IRIS σχετιζόμενης με ναταλιζουμάμπη,⁵² ενώ μια κλινική μελέτη για PML-IRIS σε HIV+ ασθενείς ήταν αρνητική.⁵³

9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δυστυχώς, παρά τις εξελίξεις στην κατανόηση της νόσου δεν υπάρχει μέχρι σήμερα αποδεδειγμένη αποτελεσματική προφυλακτική ή θεραπευτική αγωγή για την PML. Οι κλινικές μελέτες για διάφορες θεραπευτικές ουσίες ήταν αρνητικές,

ενώ η μοναδική εμπειρία μας στην αντιμετώπιση της PML προέρχεται είτε από εργαστηριακές πειραματικές μελέτες είτε από μεμονωμένα κλινικά περιστατικά.⁷

Η έκβαση της PML εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την ικανότητα ανάκαμψης του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενούς. Σε HIV+ ασθενείς η αναστροφή της ανοσοκαταστολής μπορεί να επιτευχθεί με την εισαγωγή της cART, ενώ σε περιπτώσεις με PML σχετιζόμενη με ανοσοτροποποιητική ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. ναταλιζουμάμπη) με τη διακοπή της αγωγής και με την απομάκρυνση της ουσίας με πλασμαφαίρεση.^{18,44} Σε μερικές περιπτώσεις όμως η επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει, όπως προαναφέρθηκε, PML-IRIS με κλινική επιδείνωση.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη η πιθανότητα εμφάνισης PML αυξάνεται ραγδαία μετά την πάροδο των δύο ετών έκθεσης στο φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής ή σε ασθενείς με υψηλό δείκτη αντισωμάτων για JCV.⁵⁴ Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για PML προτείνεται συχνός ακτινολογικός έλεγχος με MRI κάθε 3–6 μήνες, καθώς η πρόγνωση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με PML είναι καλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς οι οποίοι εκδήλωσαν συμπτώματα.⁵⁵

Οι πιθανές υποψήφιες θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία ή για την προφύλαξη της PML μπορεί να χωριστούν αδρά σε τρεις κατηγορίες: αντι-ιικοί παράγοντες, ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και στρατηγικές ανοσοποίησης.⁷

Οι αντι-ιικοί παράγοντες μπορούν να χωριστούν περαιτέρω σε τρεις κύριες κατηγορίες: σε αναστολείς κυτταρικής εισόδου του JCV, σε αναστολείς της αντίδρομης κυτταρικής μεταφοράς του JCV και σε αναστολείς της αντιγραφής του DNA.⁷

Στους αναστολείς κυτταρικής εισόδου του JCV ανήκουν αρκετές ουσίες, οι οποίες στοχεύουν τους υποδοχείς σεροτονίνης και έχουν επιδείξει αντι-ιική δράση *in vitro*, όπως η μιρταζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η χλωρπρομαζίνη, η σιταλοπράμη και η ζιπρασιδόνη.^{7,56} Μια συστηματική ανασκόπηση που μελέτησε τη δράση της μιρταζαπίνης σε ασθενείς με PML από δημοσιευμένα μεμονωμένα συμβάματα δεν βρήκε κάποιο όφελος, εκτός από τις περιπτώσεις PML σχετιζόμενης με ναταλιζουμάμπη.⁵⁷

Δύο ουσίες, η retro-2cycl και η μπρεφελντίνη Α (brefeldin A, BFA), αναστέλλουν την αντίδρομη μεταφορά του JCV στο ενδοπλασματικό δίκτυο μετά την είσοδό του στο κύτταρο. Και οι δύο ουσίες αποδείχθηκε ότι είναι αποτελεσματικές *in vitro*. Η retro-2cycl αναστέλλει τη μετάδοση του ιού σε κυτταρικές καλλιέργειες και είναι αποτελεσματική εναντίον ιών πολυώμα *in vivo* σε μοντέλα ποντικού.^{7,58–60}

Στην κατηγορία αναστολέων της αντιγραφής του DNA ανήκουν η κυταραμπίνη (cytarabine), η σιντοφοβίρη (cidofovir) και η μπρινσιντοφοβίρη (brincidofovir) (CMX001).⁷ Η κυταραμπίνη⁶¹ και η μπρινσιντοφοβίρη⁶² αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του JCV σε καλλιέργεια εγκεφαλικών κυττάρων ανθρώπου, ενώ η σιντοφοβίρη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό του BKV (ιός πολυώμα συγγενικός με JCV) σε νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα *in vitro*.⁶³ Παρ' όλα αυτά, ενώ μεμονωμένα περιστατικά αναφέρουν θετικά αποτελέσματα, οι κλινικές μελέτες με κυταραμπίνη⁶⁴ και σιντοφοβίρη⁶⁵ για HIV-PML ήταν αρνητικές. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα σε 4 ασθενείς με PML σχετιζόμενη με ναταλιζουμάμπη αναφέρουν θετική επίδραση στην πορεία της νόσου με τη συνδυασμένη χρήση σιντοφοβίρης ή μπρινσιντοφοβίρης με μιρταζαπίνη.⁶⁶

Η αντιμαλαριακή κινολόνη μεφλοκίνη (mefloquine) έχει αποδεδειγμένη *in vitro* ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό του JCV DNA σε εγκεφαλικά κύτταρα.⁶⁷ Όμως, μια κλινική μελέτη με μεφλοκίνη για PML ήταν αρνητική.⁶⁸

Άλλες ουσίες που επιδρούν ανασταλτικά στα διάφορα στάδια της αντιγραφής του DNA και RNA είναι η γκανσικλοβίρη (ganciclovir),⁶⁹ η λεφλουνομίδη (leflunomide),⁷⁰ η καμπτοθεκίνη (camptothecin)⁷¹ (και κατ' επέκταση το ανάλογό της τοποτεκάνη [topotecan]), τα οποία αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του JCV και BKV *in vitro*.⁷ Από μια κλινική μελέτη με την τοποτεκάνη, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, δεν ήταν εφικτή η εξαγωγή σαφών αποτελεσμάτων.⁷²

Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία αποσκοπεί στην αποκατάσταση της ανοσιακής απόκρισης του οργανισμού έναντι του JCV. Θετικές αναφορές με μεμονωμένα περιστατικά υπάρχουν για τις ιντερλευκίνες τύπου 2^{73,74} και 7.⁷⁵ Η χορήγηση ιντερφερόνης-άλφα (alpha-interferon, alpha-IFN) σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 1998 με 21 HIV-PML συσχετίστηκε με παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης.⁷⁶ Δυστυχώς όμως, μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2001 με στοιχεία από 97 ασθενείς δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει τα θετικά αποτελέσματα.⁷⁷

Οι στρατηγικές ανοσοποίησης χωρίζονται σε παθητική και ενεργητική. Στην παθητική ανοσοποίηση ανήκει το υπό παραγωγή ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του VP1,⁷⁸ καθώς και η χορήγηση T-λεμφοκυττάρων, ειδικά για τον JCV (JCV-specific cytotoxic T lymphocyte),⁷⁹ τα οποία αποτελούν υποσχόμενες θεραπείες για το μέλλον. Από τον Μάρτιο του 2016 βρίσκεται σε εξέλιξη μια κλινική μελέτη φάσης Ι, η οποία εξετάζει τη χορήγηση ειδικών T-κυττάρων κατά του polyomavirus, τα οποία δημιουργήθηκαν *ex vivo*, σε ασθενείς με PML.⁸⁰ Υπό παραγωγή βρίσκεται επίσης ένας αριθμός εμβολίων, που αποτελούν υποσχόμενη θεραπεία

στο πλαίσιο ενεργητικής ανοσοποίησης κατά του PML.⁷

Άλλα πιθανά θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα εναντίον του PML είναι οι αναστολείς της poly-ADP ribose polymerase (PARP), Ag122 και IκT-001Pro.⁷ Ένας αναστολέας της PARP-1, το 3-aminobenzamide (3-AB), έδειξε θετικά αποτελέσματα στην καταστολή του πολλαπλασιασμού του JCV *in vitro*.⁸¹ Το IκT-001Pro είναι μια πειραματική ουσία που σύμφωνα με τα στοιχεία της κατασκευάστριας εταιρείας είναι αποτελεσματικό κατά του JCV.⁷ Τέλος, το Ag122, το οποίο είναι siRNA εναντίον της πρωτεΐνης g90 του JCV, έχει θετικά *in vitro*⁸² και *in vivo* αποτελέσματα κατά του JCV σε μοντέλα ποντικών.⁸³

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η PML παραμένει μια καταστροφική νόσος του ΚΝΣ

σε ασθενείς με μειωμένη ανοσιακή απόκριση. Η δυσκολία διενέργειας κλινικών μελετών λόγω της σπανιότητας της νόσου, καθώς και η έλλειψη κατάλληλων ζωικών μοντέλων περιορίζουν σημαντικά την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων και οι γνώσεις μας στηρίζονται κατά κύριο λόγο σε μεμονωμένα κλινικά περιστατικά. Αν και ο επιπολασμός της νόσου στους ασθενείς με HIV έχει μειωθεί σημαντικά μετά την εισαγωγή της συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας, η πρόγνωση παραμένει πτωχή, ενώ με την εισαγωγή των νέων ανοσοτροποποιητικών ουσιών δημιουργήθηκε ένας νέος υποπληθυσμός ασθενών με PML που μπορεί να αυξηθεί στο μέλλον. Γι' αυτόν τον λόγο, επιβάλλεται η ευαισθητοποίηση και η ενημέρωση του ιατρικού κόσμου, καθώς και η δημιουργία ερευνητικών προγραμμάτων για την καλύτερη κατανόηση της νόσου, με σκοπό την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών.

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy

S. LAMBRIANIDES, E. KINNIS

The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(4):464–474

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a devastating demyelinating disease of the central nervous system caused in immunocompromised hosts by the ubiquitous polyomavirus John Cunningham (JCV). Originally considered an extremely rare disease, occurring only in patients with lymphoproliferative diseases, when first described in 1958, it has emerged as a relatively common complication in HIV infected patients, especially before the introduction of combined antiretroviral therapy (cART). In recent years, PML has also been associated with the use of immunosuppressive and immunomodulatory therapy, most notably natalizumab in multiple sclerosis (MS). The clinical manifestations of PML vary widely, since virtually any area of the brain may be involved, but the most common findings include behavioral and cognitive abnormalities, motor weakness, visual field deficits, dysarthria, dysphasia, gait abnormalities and incoordination. The diagnosis is challenging and requires either a combination of typical clinical, radiographic and laboratory features or histopathological confirmation obtained by brain biopsy. Despite recent advances in understanding the pathophysiology of the disease, there is still no effective treatment, the mortality rate is high and those who survive can be left with severe neurological disability. This review covers the various aspects of the disease, ranging from pathophysiology to diagnosis and prevention and potential future therapy.

Key words: JC virus (JCV), Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), Natalizumab, Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

References

- ASTROM KE, MANCALL EL, RICHARDSON EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958, 81:93–111
- PADGETT BL, WALKER DL, ZURHEIN GM, ECKROADE RJ, DESSEL BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971, i:1257–1260
- BERGER JR, MAJOR EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999, 19:193–200
- KNOWLES WA, PIPKIN P, ANDREWS N, VYSE A, MINOR P, BROWN DW ET AL. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40.

- J Med Virol* 2003, 71:115–123
5. MISKIN DP, KORALNIK IJ. Novel syndromes associated with JC virus infection of neurons and meningeal cells: No longer a gray area. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:288–294
 6. RICHARDSON EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy 30 years later. *N Engl J Med* 1988, 318:315–317
 7. PAVLOVIC D, PATERA AC, NYBERG F, GERBER M, LIU M; PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY CONSORTIUM. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015, 8:255–273
 8. WEISSERT R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011, 231:73–77
 9. KHANNA N, ELZI L, MUELLER NJ, GARZONI C, CAVASSINI M, FUX CA ET AL. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1459–1466
 10. ENGSIG FN, HANSEN AB, OMLAND LH, KRONBORG G, GERSTOFT J, LAURSEN AL 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, 199:77–83
 11. SINGER BA. The role of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: Benefits and risks. *Ther Adv Neurol Disord* 2017, 10:327–336
 12. DONG-SIT, GHEUENS S, GANGADHARAN A, WENTEN M, PHILIP J, McNINCH J ET AL. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015, 21:637–644
 13. VERMERSCH P, KAPPOS L, GOLD R, FOLEY JF, OLSSON T, CADAVID D ET AL. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011, 76:1697–1704
 14. MAAS RPP, MULLER-HANSMA AH, ESSELINK RA, MURK JL, WARNKE C, KILLESTEIN J ET AL. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016, 263:2004–2021
 15. KORALNIK IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006, 60:162–173
 16. HIRSCH HH, KARDAS P, KRANZ D, LEBOEUF C. The human JC polyomavirus (JCPyV): Virological background and clinical implications. *APMIS* 2013, 121:685–727
 17. FERENCZY MW, MARSHALL LJ, NELSON CD, ATWOOD WJ, NATH A, KHALILI K ET AL. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012, 25:471–506
 18. ZHAI S, BREW BJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Brew BJ (ed) *Handbook of clinical neurology: The neurology of HIV infection*. Elsevier, 2018:123–137
 19. MAGINNIS MS, ATWOOD WJ. JC virus: An oncogenic virus in animals and humans? *Semin Cancer Biol* 2009, 19:261–269
 20. MAJOR EO, YOUSRY TA, CLIFFORD DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: A decade of lessons learned. *Lancet Neurol* 2018, 17:467–480
 21. TAN CS, ELLIS LC, WÜTHRICH C, NGO L, BROGETA Jr, SAINT-AUBYN J ET AL. JC virus latency in the brain and extraneural organs of patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol* 2010, 84:9200–9209
 22. WORTMAN MJ, LUNDBERG PS, DAGDANOVA AV, VENKATARAMAN P, DANIEL DC, JOHNSON EM. Opportunistic DNA recombination with Epstein-Barr virus at sites of control region rearrangements mediating JC virus neurovirulence. *J Infect Dis* 2016, 213:1436–1443
 23. MONACO MC, JENSEN PN, HOU J, DURHAM LC, MAJOR EO. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: Evidence for site of initial viral infection. *J Virol* 1998, 72:9918–9923
 24. BOFILL-MAS S, CLEMENTE-CASARES P, MAJOR EO, CURFMAN B, GIRONES R. Analysis of the excreted JC virus strains and their potential oral transmission. *J Neurovirol* 2003, 9:498–507
 25. TYLER KL. The 50th birthday of progressive multifocal leukoencephalopathy: New insights into pathogenesis. *Ann Neurol* 2008, 64:359–361
 26. JELCIC I, FAIGLE W, SOSPEDRA M, MARTIN R. Immunology of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015, 21:614–622
 27. BERGER JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med* 2011, 78(Suppl 2):8–12
 28. BERNAL-CANO F, JOSEPH JT, KORALNIK IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Neurovirol* 2007, 13:474–476
 29. BERGER JR, AKSAMIT AJ, CLIFFORD DB, DAVIS L, KORALNIK IJ, SEJVAR JJ ET AL. PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurology* 2013, 80:1430–1438
 30. BROOKS BR, WALKER DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984, 2:299–313
 31. BERGER JR, PALL L, LANSKA D, WHITEMAN M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998, 4:59–68
 32. TAN IL, McARTHUR JC, CLIFFORD DB, MAJOR EO, NATH A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011, 77:1061–1067
 33. WHITEMAN ML, POST MJ, BERGER JR, TATE LG, BELL MD, LIMONTE LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: Neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993, 187:233–240
 34. YOUSRY TA, PELLETTIER D, CADAVID D, GASS A, RICHERT ND, RADUE EW ET AL. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012, 72:779–787
 35. BERGUI M, BRADAC GB, OGUZ KK, BOGHI A, GEDA C, GATTI G ET AL. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Diffusion-weighted imaging and pathological correlations. *Neuroradiology* 2004, 46:22–25
 36. MARK AS, ATLAS SW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS: Appearance on MR images. *Radiology* 1989, 173:517–520
 37. WIJBURG MT, WITTE BI, VENNEGOOR A, ROOSEDAAL SD, SANCHEZ

- E, LIU Y ET AL. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016, 87:1138–1145
38. FONG IW, BRITTON CB, LUINSTRAL KE, TOMA E, MAHONY JB. Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1995, 33:484–486
39. MCGUIRE D, BARHITE S, HOLLANDER H, MILES M. JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: Predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1995, 37:395–399
40. WEBERT, TURNER RW, FRYE S, LÜKE W, KRETZSCHMAR HA, LÜER W ET AL. Progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed by amplification of JC virus-specific DNA from cerebrospinal fluid. *AIDS* 1994, 8:49–57
41. ACOBAEUS E, RYSCHKEWITSCH C, GRAVELL M, KHADEMI M, WALLSTROM E, OLSSON T ET AL. Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler* 2009, 15:28–35
42. BRETON G. Syndromes de reconstitution immune. *Réanimation* 2009, 18:294–300
43. BEATTY GW. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2010, 28:393–407
44. KLEINSCHMIDT-DeMASTERS BK, MIRAVALLE A, SCHOWINSKY J, CORBOY J, VOLLMER T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012, 71:604–617
45. CLIFFORD DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: Riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:295–301
46. TAN K, RODA R, OSTROW L, McARTHUR J, NATH A. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458–1464
47. BAG AK, CURÉ JK, CHAPMAN PR, ROBERSON GH, SHAH R. JC virus infection of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010, 31:1564–1576
48. MÜLLER M, WANDEL S, COLEBUNDERS R, ATTIA S, FURRER H, EGGGER M ET AL. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:251–261
49. LANDI D, DE ROSSI N, ZAGAGLIA S, SCARPAZZA C, PROSPERINI L, ALBANESE M ET AL. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017, 88:1144–1152
50. TYLER KL, VOLLMER TL. To PLEX or not to PLEX in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017, 88:1108–1109
51. ANTONIOL C, JILEK S, SCHLUEP M, MERCIER N, CANALES M, LE GOFF G ET AL. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: Effect on PML-IRIS management? *Neurology* 2012, 79:2258–2264
52. STEINER I, BENNINGER F. Maraviroc in PML-IRIS: A separate ball game under HIV infection and natalizumab? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017, 4:e331
53. SIERRA-MADERO JG, ELLENBERG SS, RASSOOL MS, TIERNEY A, BELAUNZARÁN-ZAMUDIO PF, LÓPEZ-MARTÍNEZ A ET AL. Effect of the CCR5 antagonist maraviroc on the occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV (CADIRIS): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet HIV* 2014, 1:e60–e67
54. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. EMA/137488/2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/02/WC500202389.pdf (accessed August, 2018)
55. DONG-SI T, RICHMAN S, WATTJES MP, WENTEN M, GHEUENS S, PHILIP J ET AL. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014, 1:755–764
56. ELPHICK GF, QUERBES W, JORDAN JA, GEE GV, EASH S, MANLEY K ET AL. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004, 306:1380–1383
57. JAMILLOUX Y, KEREVER S, FERRY T, BROUSSOLLE C, HONNORAT J, SÈVE P. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine. *Clin Drug Investig* 2016, 36:783–789
58. MAGINNIS MS, NELSON CD, ATWOOD WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: Unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol* 2015, 21:601–613
59. NELSON CD, CARNEY DW, DERDOWSKI A, LIPOVSKY A, GEE GV, O'HARA B ET AL. A retrograde trafficking inhibitor of ricin and Shiga-like toxins inhibits infection of cells by human and monkey polyomaviruses. *MBio* 2013, 4:e00729-13
60. MARU S, JIN G, DESAI D, AMIN S, SHWETAN K, LAUVER MD ET AL. Inhibition of retrograde transport limits polyomavirus infection *in vivo*. *mSphere* 2017, 2:pii: e00494-17
61. HOU J, MAJOR EO. The efficacy of nucleoside analogs against JC virus multiplication in a persistently infected human fetal brain cell line. *J Neurovirol* 1998, 4:451–456
62. GOSERT R, RINALDO CH, WERNLI M, MAJOR EO, HIRSCH HH. CMX001 (1-O-hexadecyloxypropyl-cidofovir) inhibits polyomavirus JC replication in human brain progenitor-derived astrocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55:2129–2136
63. BERNHOFF E, GUTTEBERG TJ, SANDVIK K, HIRSCH HH, RINALDO CH. Cidofovir inhibits polyomavirus BK replication in human renal tubular cells downstream of viral early gene expression. *Am J Transplant* 2008, 8:1413–1422
64. HALL CD, DAFNI U, SIMPSON D, CLIFFORD D, WETHERILL PE, COHEN B ET AL. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998, 338:1345–1351
65. De LUCA A, AMMASSARI A, PEZZOTTI P, CINQUE P, GASNAULT J, BERENGER J ET AL. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A multicohort analysis. *AIDS* 2008, 22:1759–1767
66. ECKERT S, WEINSTOCK-GUTTMAN B, KOLB C, HOJNACKI D. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology* 2018, 90(Suppl 15)
67. BRICKELMAIER M, LUGOVSKOY A, KARTIKEYAN R, REVIRIEGO-MENDOZA MM, ALLAIRE N, SIMON K ET AL. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus *in vitro*. *An-*

- timicrob Agents Chemother* 2009, 53:1840–1849
68. CLIFFORD DB, NATH A, CINQUE P, BREW BJ, ZIVADINOV R, GORELIK L ET AL. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: Results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013, 19:351–358
 69. HEILBRONN R, ALBRECHT I, STEPHAN S, BÜRKLE A, ZUR HAUSEN H. Human cytomegalovirus induces JC virus DNA replication in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:11406–11410
 70. BERNHOFF E, TYLDEN GD, KJERPESETH LJ, GUTTEBERG TJ, HIRSCH HH, RINALDO CH. Leflunomide inhibition of BK virus replication in renal tubular epithelial cells. *J Virol* 2010, 84:2150–2156
 71. KERR DA, CHANG CF, GORDON J, BJORNSTI MA, KHALILI K. Inhibition of human neurotropic virus (JCV) DNA replication in glial cells by camptothecin. *Virology* 1993, 196:612–618
 72. ROYAL W 3rd, DUPONT B, MCGUIRE D, CHANG L, GOODKIN K, ERNST T ET AL. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003, 9:411–419
 73. PRZEPIORKA D, JAECKLE KA, BIRDWELL RP, FULLER GN, KUMAR AJ, HUH YO ET AL. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplant* 1997, 20:983–987
 74. KUNSCHNER L, SCOTT TF. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology* 2005, 65:1510
 75. MISKIN DP, CHALKIAS SG, DANG X, BORD E, BATSON S, KORALNIK IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016, 3:e213
 76. HUANG SS, SKOLASKY RL, DAL PAN GJ, ROYAL W 3rd, McARTHUR JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: An observational study. *J Neurovirol* 1998, 4:324–332
 77. GESCHWIND MD, SKOLASKY RI, ROYA WS, McARTHUR JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol* 2001, 7:353–357
 78. JELCIC I, COMBALUZIER B, JELCIC I, FAIGLE W, SENN L, REINHART BJ ET AL. Broadly neutralizing human monoclonal JC polyomavirus VP1-specific antibodies as candidate therapeutics for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Sci Transl Med* 2015, 7:306ra150
 79. BALDUZZI A, LUCCHINI G, HIRSCH HH, BASSO S, CIONI M, ROVELLI A ET AL. Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant* 2011, 46:987–992
 80. US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Adoptive cellular immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy with *ex vivo* generated polyomavirus-specific T-cells. Identifier NCT02694783. ClinicalTrials.gov, Bethesda, MD, 2000. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02694783>
 81. NUKUZUMA S, KAMEOKA M, SUGIURA S, NAKAMICHI K, NUKUZUMA C, TAKEGAMI T. Suppressive effect of PARP-1 inhibitor on JC virus replication *in vitro*. *J Med Virol* 2013, 85:132–137
 82. ORBA Y, SAWA H, IWATA H, TANAKA S, NAGASHIMA K. Inhibition of virus production in JC virus-infected cells by postinfection RNA interference. *J Virol* 2004, 78:7270–7273
 83. MATOBA T, ORBA Y, SUZUKI T, MAKINO Y, SHICHINOHE H, KURODA S ET AL. An siRNA against JC virus (JCV) agnoprotein inhibits JCV infection in JCV-producing cells inoculated in nude mice. *Neuropathology* 2008, 28:286–294
- Corresponding author:*
S. Lambrianides, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, P.O. Box 23462, 1683 Nicosia, Cyprus
e-mail: sakisl@cing.ac.cy