

# ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Νευρολογική Κλινική, Γ.Ν.Α Ευαγγελισμός

Ειδικευόμενοι: Αλεξανδράτου Ι., Δεληγιάννη Β., Ζαχαριάδη Χ., Κόσσυφα Ε., Μελάνης Κ.

Επίβλεψη : Αγγελιδάκης Π- Διευθυντής

Καράκαλος Δ.-Διευθυντής /Διοικητικά και επιστημονικά υπεύθυνος

## Ασθενής, 71 ετών

- **Αιτία Εισόδου:** Αδυναμία αριστερού κάτω άκρου από έξι μηνών και δυσχρησία δεξιάς άκρας χειρός από μηνός
- **Ατομικό αναμνηστικό:**
  - ✓ Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)
  - ✓ Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (ΧΛΛ), άνευ θεραπείας
- **Κοινωνικό Ιστορικό :** Χημικός σε βαφείο – συνταξιούχος,
- **Φαρμακευτική αγωγή:** inh βεκλομεθαζόνη/φορμοτερόλη

## Κλινική εικόνα κατά την εισαγωγή

- **Επίπεδο Συνείδησης/Γνωσιακές Λειτουργίες :** κατά φύσιν
- **Εγκεφαλικές Συζυγίες:** κατά φύσιν
- **Κινητικό Σύστημα :**
  - ✓ Πυραμιδικό Σύστημα: - Mingazzini (+) αριστερά,  
Δυσχρησία δεξιού άνω άκρου  
-Μυϊκή Ισχύς: Αριστερά → Άνω άκρο: 5/5  
Κάτω άκρο: **4/5**  
Δεξιά → Άνω άκρο: 5/5  
Κάτω άκρο: 5/5  
-Πελματιαία αντανακλαστικά: Αριστερά αδιάφορο  
Δεξιά καμπτικό
  - ✓ Εξωπυραμιδικό Σύστημα: κατά φύσιν
  - ✓ Μυϊκός Τόνος-Τροφικότητα: κατά φύσιν
  - **Αισθητικότητα:**
    - ✓ Επιπολής : Υπαισθησία αριστερού κάτω άκρου κυρίως σε γαστροκνημία και πέλμα, χωρίς κατανομή δερμοτομίου
    - ✓ Εν τω βάθει: ήπιου βαθμού υποπαλλαισθησία κάτω άκρων

## Κλινική εικόνα κατά την εισαγωγή

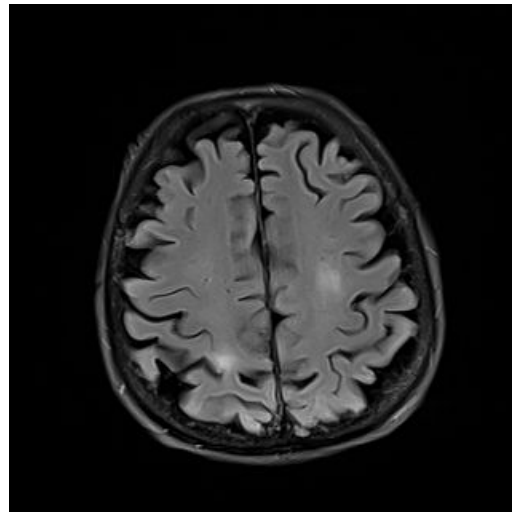
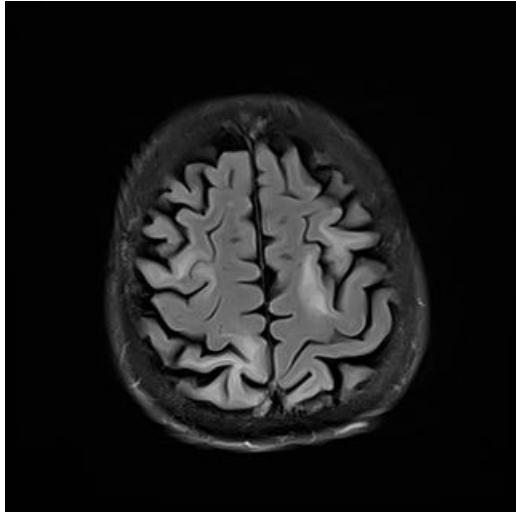
- **Τενόντια αντανακλαστικά:** - Νωθρώς εκλυόμενα σε άνω άκρα  
- Ήπια αυξημένο επιγονάτιο αριστερά, μη εκλυόμενα αχίλλεια
- **Παρεγκεφαλιδικά σημεία:** κατά φύσιν

# Παρακλινικός έλεγχος

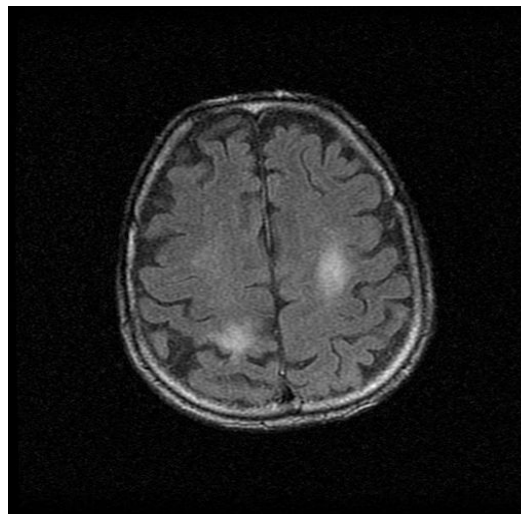
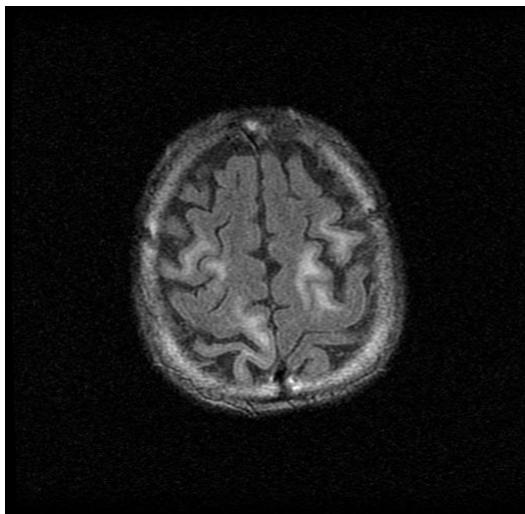
## Προσκομίζεται:

- **CT θώρακος (11/2011), (10/2016):** Εκτεταμένες πυκνωτικές αλλοιώσεις σε αμφοτερόπλευρες πύλες πνεύμονα, διάχυτες μικροοζωδιακές αλλοιώσεις σε πνευμονικά πεδία άμφω, διάχυτοι διογκωμένοι λεμφαδένες. Εικόνα πιθανώς συμβατή με πνευμονική σαρκοείδωση.
- **CT κοιλίας (10/2016):** Μικρή κυστικόμορφη αλλοίωση ήπατος, διόγκωση σπληνός, πολλαπλοί διογκωμένοι λεμφαδένες
- **Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος (1/2018):** ΗΝΓ: Σχετικά χαμηλότερο ύψος των ΜΠΔ από τους βραχείς εκτείνοντες τους δακτύλους AP κάτω άκρου και βραχύ καμπτήρα πρώτου δακτύλου αριστερά.
- **MRI ΟΜΣΣ (1/2018):** Ήπια προβολή δίσκων σε πολλαπλά επίπεδα χωρίς μυελοπάθεια , ήπια πιεστικά φαινόμενα επί νωτιαίου σάκου σε Ο2-Ο3, Ο4-Ο5, ήπια πίεση αριστερής Ο5 ρίζας.
- **MRI εγκεφάλου (3/2018):** αλλοιώσεις υψηλής έντασης σήματος σε T2 και FLAIR ακολουθίες στον φλοιό, υποφλοιώδη λευκή ουσία αμφοτέρων εγκεφαλικών ημισφαιρίων.
- **MRI ΟΜΣΣ (3/2018):** Χωρίς μεταβολή
- **MRI ΟΜΣΣ (4/2018):** Εκφυλιστικές αλλοιώσεις με παρουσία πολλαπλών δισκοκηλών χωρίς μυελοπάθεια
- **MRI εγκεφάλου (4/2018):**Επανελέγχονται σε σταθερή έκταση οι περιοχές παθολογικού σήματος

**MRI FLAIR 13/3/2018**



**MRI FLAIR 23/4/2018**

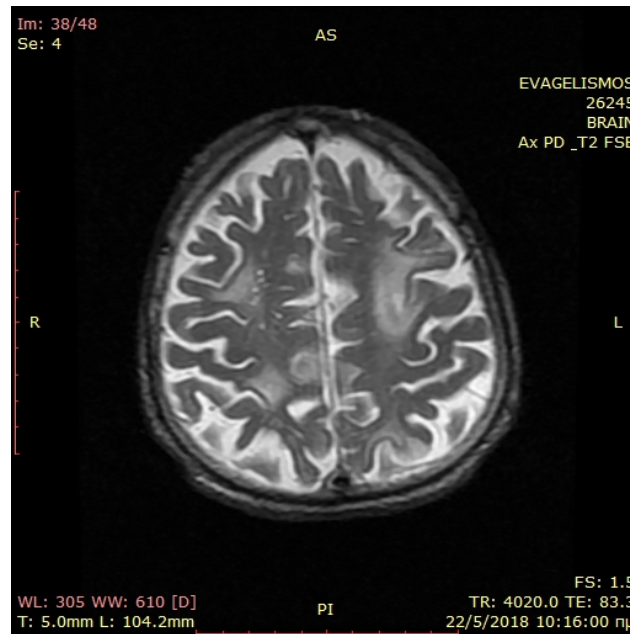
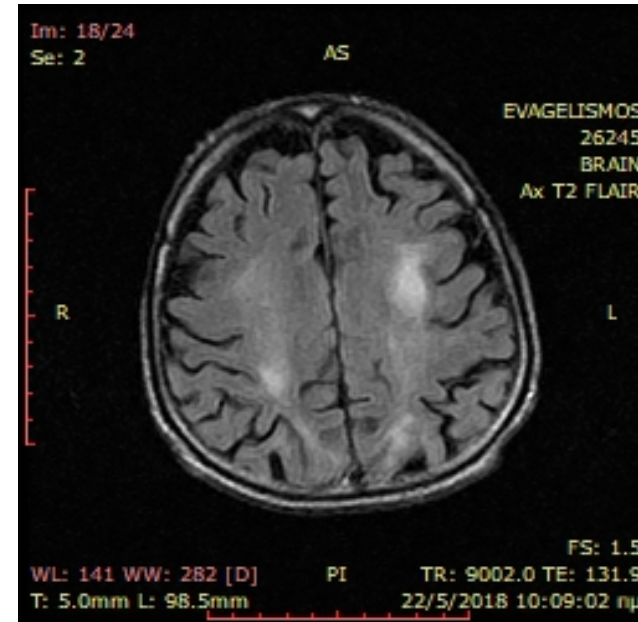
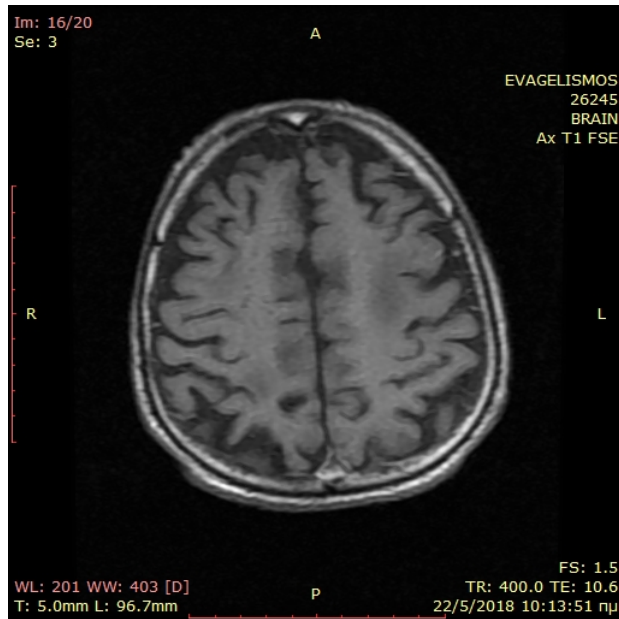


# Παρακλινικός έλεγχος

## Κατά τη νοσηλεία: (9/5/2018-20/6/2018)

- **ΗΕΓ (5/2018)** : Ανάμικτη καταγραφή α και β ρυθμού στις οπίσθιες περιοχές αμφοτερόπλευρα, διάσπαρτες θ βραδυρυθμίες
- **CT κοιλίας (5/2018)** : Κύστεις ήπατος, σπληνομεγαλία, πολλαπλοί λεμφαδένες
- **MRI εγκεφάλου (5/2018)** : Εκτεταμένες περιοχές παθολογικής έντασης σήματος στο ημιοριδές κέντρο και υποφλοιώδη λευκή ουσία αμφοτερόπλευρα με περιορισμό διάχυσης χωρίς πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας
- **MRI ΑΜΣΣ/ΘΜΣΣ (6/2018)** : Εκφυλιστικές αλλοιώσεις μεσοσπονδύλιων δίσκων και αρθρώσεων χωρίς μυελοπάθεια
- **Οφθαλμολογική εκτίμηση (5/2018)** : Βυθός χωρίς οίδημα, drusen πέριξ της οπτικής θηλής ρινικά, δεν παρατηρούνται φλεγμονώδη στοιχεία άμφω
- **CT θώρακος (5/2018)** : Χωροκατακτητική εξεργασία πυλών άμφω ,αφορούν πιθανώς σε διήθηση από τη γνωστή νόσο (ΧΛΛ) και λεμφαγγειακή διασπορά, πολλαπλοί λεμφαδένες
- **Βρογχοσκόπηση** : ιδιαίτερα δυσχερής λόγω πολλαπλών στενώσεων , βιοψίες από ΔΑΛ και δευτερεύουσα τρόπιδα. Υποβλεννογόνια διήθηση άμφω.
- **Θωρακοτομή και λήψη βιοψιών υπεζωκότα και πνεύμονα δεξιά (27/5/2018):** Μη νεκρωτικά επιθηλιοειδή κοκκιώματα σαρκοειδικού τύπου.

# MRI 05/2018 (ακολουθίες T1, FLAIR, T2)





# Παρακλινικός έλεγχος

## Κατά τη νοσηλεία: (9/5/2018-20/6/2018)

- **ΟΝΠ (11/5/2018):** 5 κύτταρα, 2500 πρόσφατα ερυθρά, ολικά λευκώματα: 45mg/dl, σάκχαρο ENY /ορού: 75mg/dl/ 120mg/dl
- **ΟΝΠ (10/6/2018):** 1κύτταρο, 2 πρόσφατα ερυθρά, ολικά λευκώματα:20mg/dl, σάκχαρο ENY/ορού: 65mg/dl /135mg/dl, sace ENY: 6
- ❖ **Έλεγχος :**  
ENY → HSV1,HSV2,EBV,VZV,CMV,HHV6,HHV7,HHV8,Listeria monocytogenes, Haemophilus Influenzae,Streptococcus Pneumoniae, JCV : **αρνητικά**  
Ορός→ παρανεοπλασματικά αντισώματα (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri,NMDAR,LGI1 anti-SOX1): **αρνητικά**
- ❖ Κυτταρολογική: αρνητική
- **PET-scan (6/2018):** Πνευμονική σαρκοείδωση σταδίου III
- **Εργαστηριακός έλεγχος:** -Λευκοκυττάρωση  
-γενικός βιοχημικός έλεγχος/ ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων/ έλεγχος αυτοαντισωμάτων (ANA,P-ANCA, C-ANCA ),/ ιολογικός έλεγχος : **χωρίς παθολογικά ευρήματα**  
-RF,SERIGM/SERIGG,β2GPIG/β2GPIM : **αυξημένα**  
-SACE ορού : οριακά αυξημένο

## Κλινική πορεία

- Προοδευτική επιδείνωση της κλινικής εικόνας με εγκατάσταση πληγίας αρχικά περιφερικά και στην πορεία και κεντρομελικά σε αριστερό κάτω άκρο. Ήπια κεντρομελική αδυναμία δεξιού κάτω άκρου και αμφότερων άνω άκρων. Σοβαρού βαθμού δυσχρησία δεξιού άνω άκρου.
- Επιδείνωση γνωστικών λειτουργιών με ανοϊκές εκδηλώσεις εντός τριών εβδομάδων από την έναρξη της νοσηλείας (έκδηλη διαταραχή πρόσφατης μνήμης , απραξία και διαταραχές κατανόησης προφορικού λόγου).

Αιματολογική συνεκτίμηση → αποκλεισμός προσβολής ΚΝΣ από ΧΛΛ

### Infectious etiologies

- Viral encephalitis (eg, HSV, VZV, HIV, CMV, enterovirus, arbovirus)
- Bacterial encephalitis (eg. Listeria, Bartonella, Mycoplasma, Rickettsia)
- Spirochetal encephalitis (eg, syphilis, Lyme , leptospirosis)
- Fungal Infection (eg, cryptococcus, histoplasmosis)
- Tuberculosis
- Creutzfeldt-Jacob disease
- Whipple disease

### Toxic-Metabolic

- Drug ingestion (eg. alcohol, ketamine, organophosphates)
- Carbon monoxide
- Wernicke encephalopathy
- Neuroleptic malignant syndrome

### Vascular disorders

- Stroke
- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
- Primary or secondary angiitis of the central nervous system (neurosarcoidosis, Lupus, Bechet, Sjogren )
- Susac syndrome (autoimmune vasculopathy)

### Neoplastic disorders

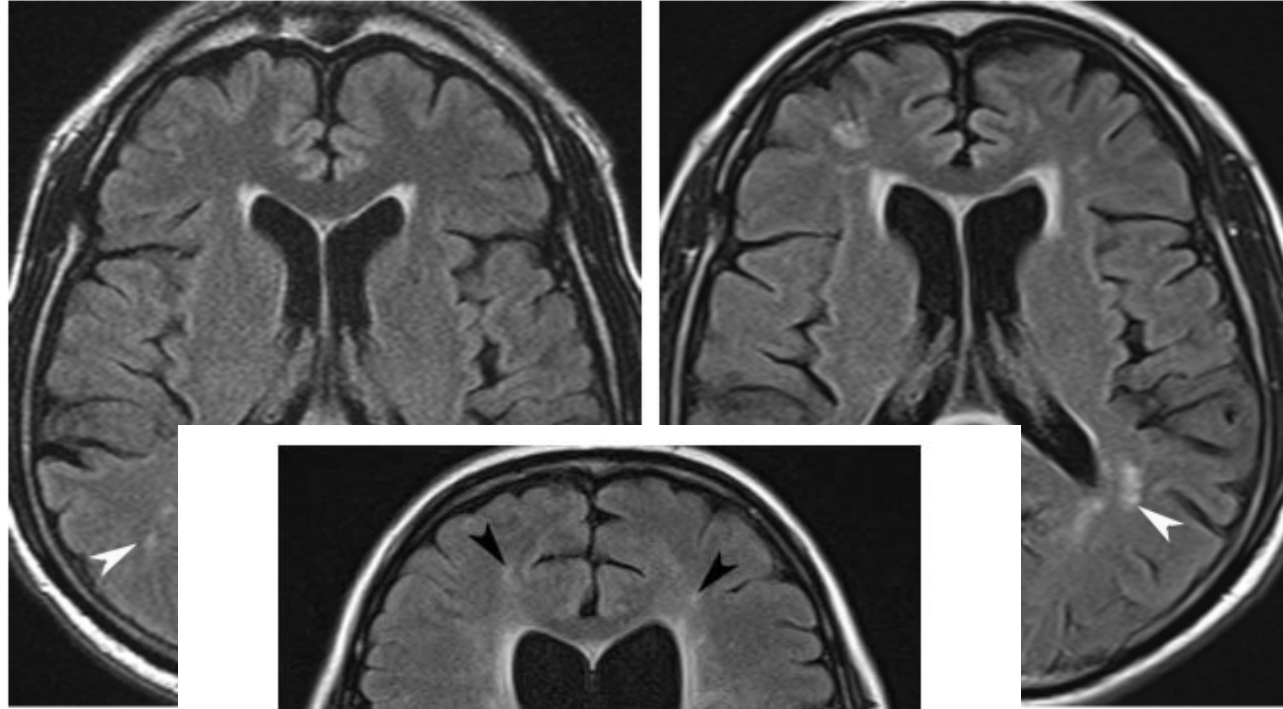
- Diffuse glioma
- Primary or secondary central nervous system lymphoma

### Demyelinating or Inflammatory disorders

- Multiple sclerosis
- Neuromyelitis optica
- Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM)
- Neurosarcoidosis

### Inherited and metabolic disorders

- Mitochondrial cytopathies
- MELAS



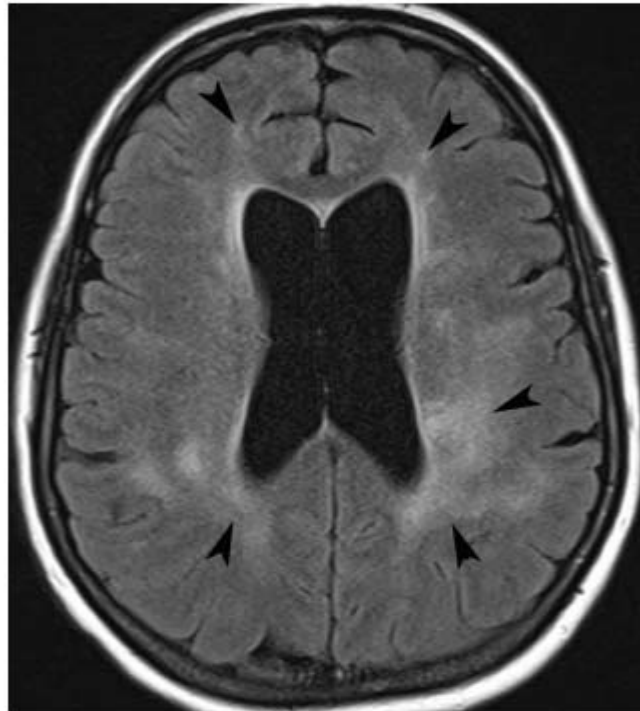
**Figure 17** Axial FLAIR images a of parenchymal volume loss a response.

abnorm  
in 60%,  
Second  
incomp  
**Conclu**  
of low  
do not  
**Keywo**  
analysis

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 Fe  
Received in rev  
19 May 2015  
Accepted 16 Se



**Figure 5** Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image at the level of the corona radiata reveals multiple areas of T2 prolongation involving the periventricular and deep white matter (arrowheads).

3 years (b). There is interval progression pite treatment and satisfactory clinical

organ system and have  
: central nervous system  
manifestation of the dis-  
he non-specific imaging  
um of neurosarcoidosis,  
may occur secondary to  
uld potentially expedite

Ltd. All rights reserved.

# Πιθανή Διάγνωση : Νευροσαρκοείδωση

## Θεραπεία:

- ✓ **Κορτικοστεροειδή** : τριήμερο σχήμα με iv μεθυλπρεδνιζολόνη 20mg/kg και εν συνεχεία per os tb Πρεδνιζολόνη 1mg/kg.

- Patients with a peripheral facial nerve palsy or aseptic meningitis are often treated with [prednisone](#) 0.5 mg/kg per day for two weeks, and for a slightly longer duration by some physicians
- Patients with a myopathy or neuropathy are usually treated with [prednisone](#) 0.5 mg/kg per day for four weeks and their response assessed
- A meningeal or parenchymal mass lesion, encephalopathy/vasculopathy, or symptomatic hydrocephalus often requires [prednisone](#) 1.0 to 1.5 mg/kg per day for four weeks before any benefit is appreciated
- Severely incapacitated or rapidly deteriorating patients may respond to intravenous [methylprednisolone](#) 20 mg/kg per day for three days followed by [prednisone](#) 1.0 to 1.5 mg/kg per day for two to four weeks.

A slow [prednisone](#) taper should be considered in patients who are severely compromised or for whom a chronic course is likely. One useful approach is to allow the patient to stabilize or improve with four weeks of treatment and then to decrease the prednisone dose by 5 mg every two weeks as tolerated by symptoms. Exacerbations are most common when a prednisone dose of 10 mg/day is approached; thus, the dose should be decreased by 1 mg decrements every one to two weeks when the dose is near this level.

## Αιτία επανεισόδου (μια εβδομάδα από την ημερομηνία εξόδου) / Κλινική πορεία

- Επιδείνωση αδυναμίας αριστερού άνω άκρου με προοδευτική εγκατάσταση σπαστικής τετραπάρεσης.
- Έκπτωση γνωστικών λειτουργιών με παράλληλη εκδήλωση ψυχοκινητικής ανησυχίας, ψευδαισθήσεων (κυρίως οπτικών), αποδιοργάνωση σκέψης και λόγου κι έκφραση αυτοκτονικού ιδεασμού. Έκπτωση επιπέδου συνείδησης (υπνηλία).
- Συστηματικές εκδηλώσεις: πολυδιψία/πολυουρία, προοδευτική επιδείνωση αναπνευστικής λειτουργίας με τελικά ανάγκη μηχανικής υποστήριξης αναπνοής, διαταραχές κενώσεων, πυρετικά κύματα (έως 38,5οC).

## Παρακλινικός έλεγχος

- **ΟΝΠ:** 1 κύτταρο, ολικά λευκώματα: 21,7mg/dl, σάκχαρο ΕΝΥ /ορού: 78mg/dl/ 103mg/dl

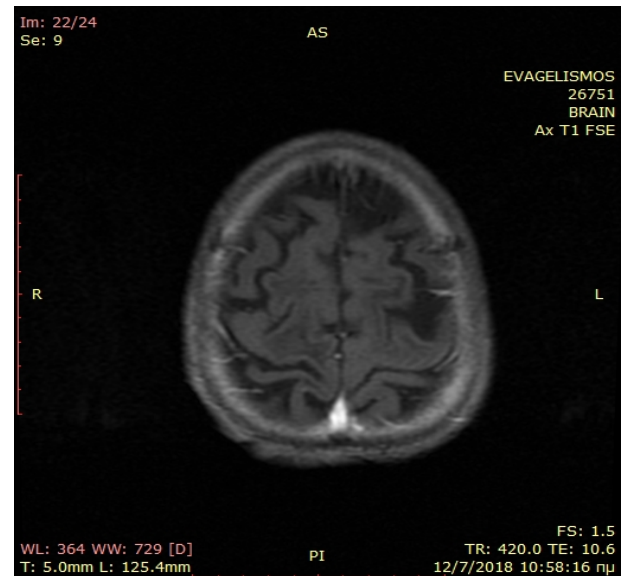
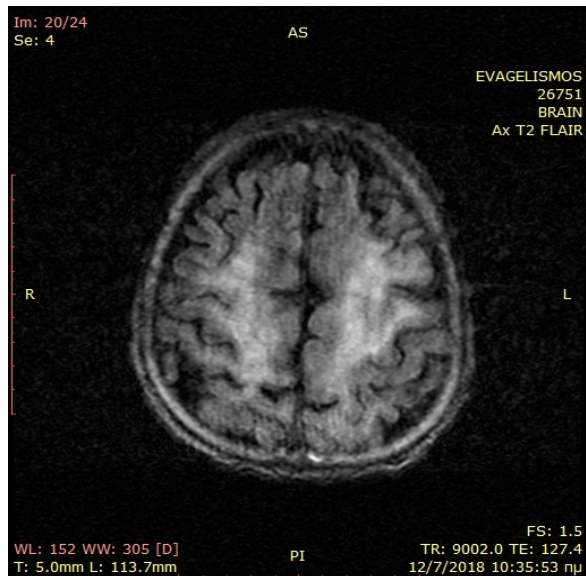
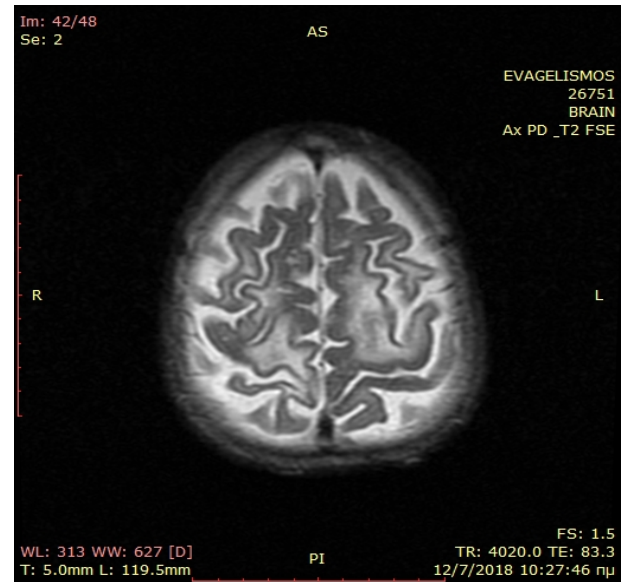
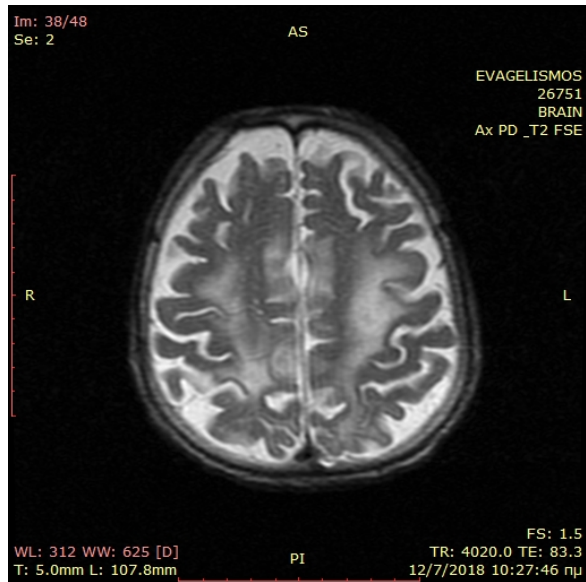
Έλεγχος :

ΕΝΥ → HSV1,HSV2,EBV,VZV,CMV,HHV6,HHV7,HHV8,Listeria monocytogenes,  
Haemophilus Influenzae,Streptococcus Pneumoniae, JCV : **αρνητικά**

Κυτταρολογική εξέταση: **αρνητική**

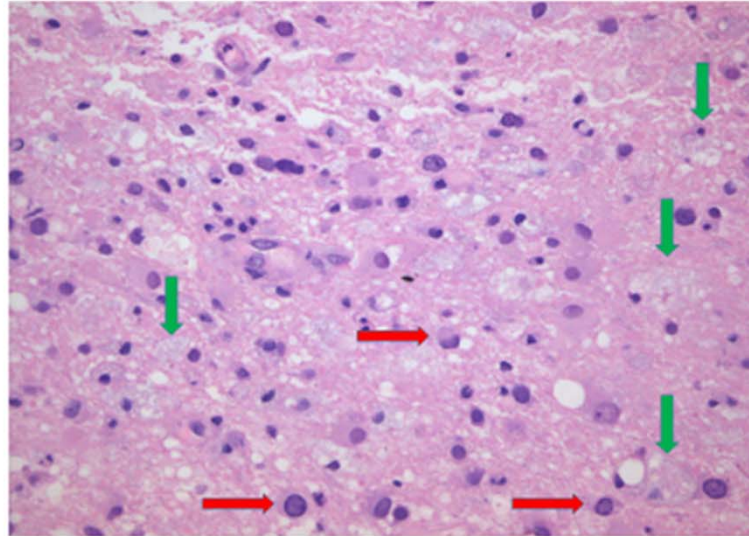
- Διενέργεια βιοψίας εγκεφάλου

# MRI 07/2018 (ακολουθίες T2, FLAIR, T1 με παραμαγνητική ουσία )

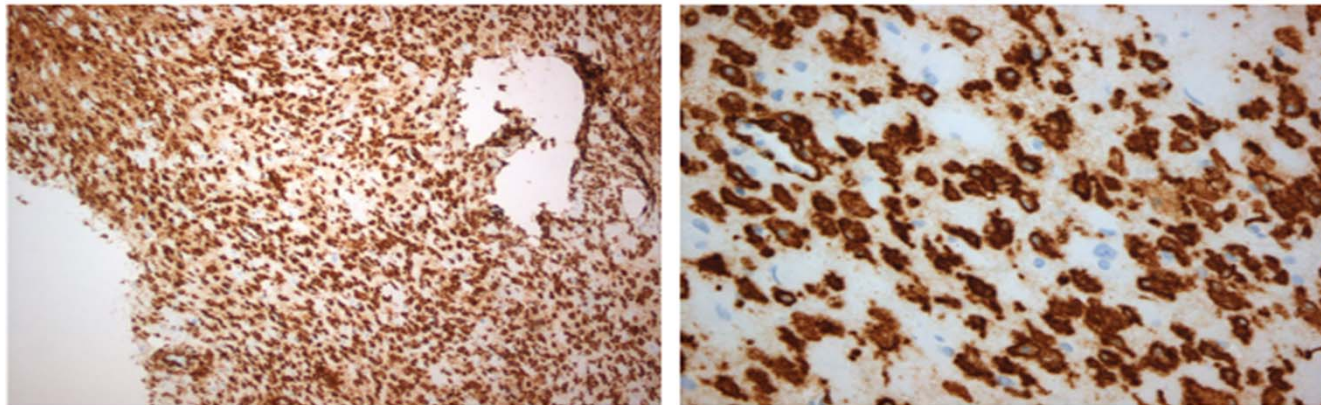




## Διενέργεια βιοψίας εγκεφάλου



Πολύμορφο κυτταρικό διήθημα στο οποίο εκτός από γλοιακά κύτταρα (κόκκινο βέλος) υπάρχουν και αρκετά μακροφάγα ιστοκύτταρα (πράσινο βέλος)

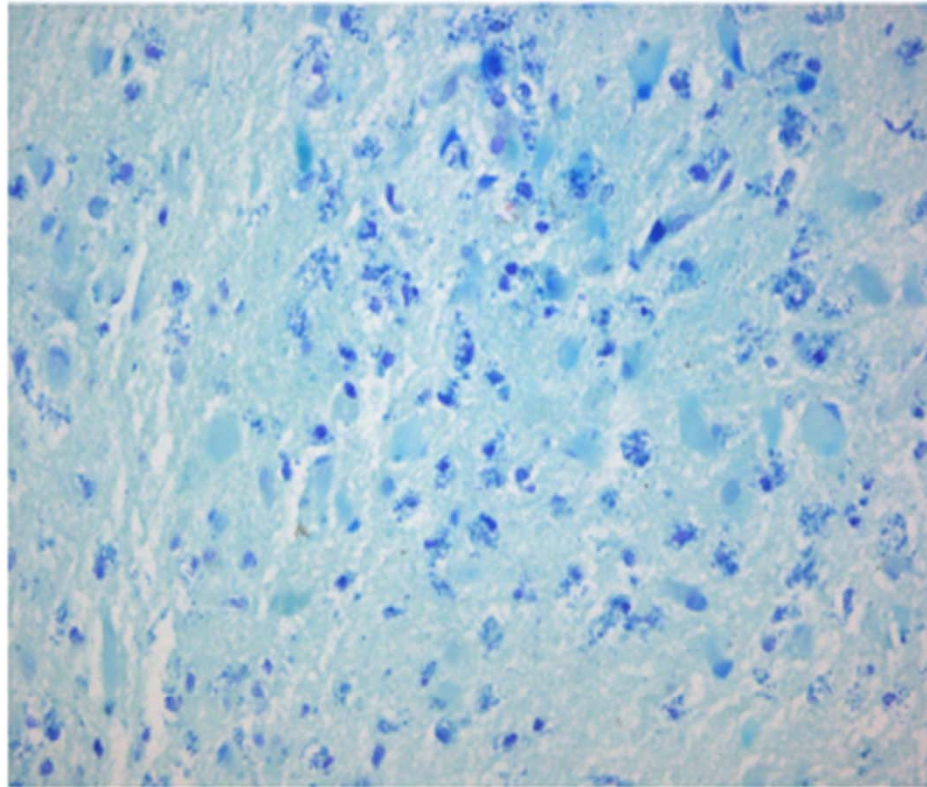


Ο ανοσοϊστοχημικός ιστοκυτταρικός δείκτης **CD163** αποκαλύπτει πολύ μεγαλύτερο αριθμό ιστοκυττάρων (όλα τα "καφέ" κύτταρα) από όσα ήταν ορατά στην απλή χρώση HE.  
Σημείωση: στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα τα ιστοκύτταρα είναι σπάνια

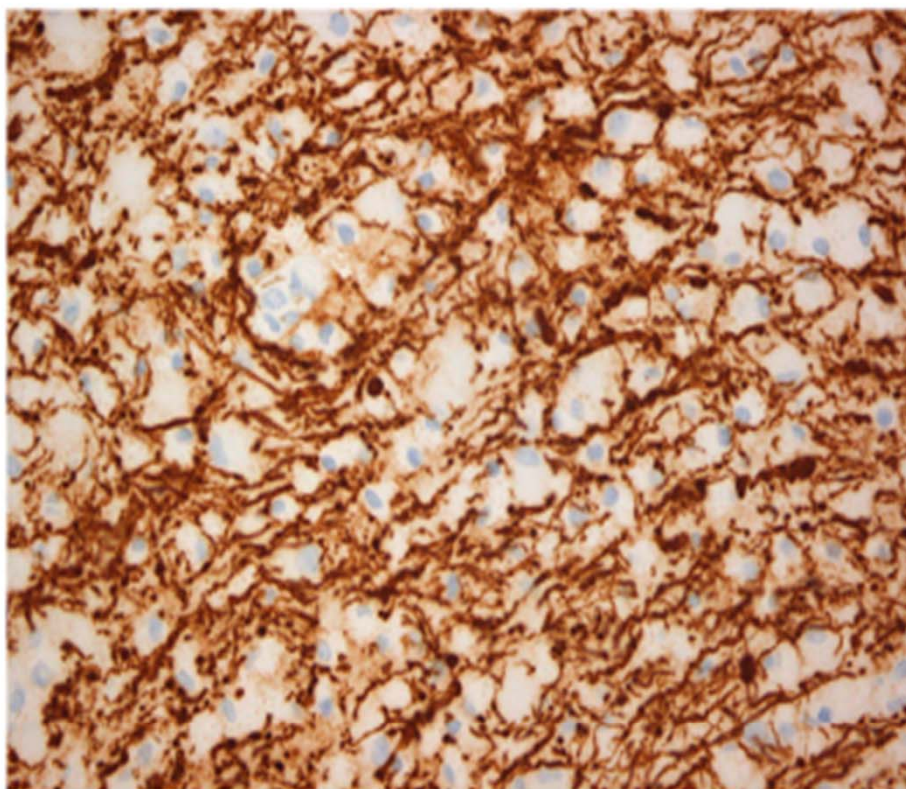
Πρόκειται λοιπόν για **macrophage rich lesion**: αλλοίωση πλούσια σε μακροφάγα ιστοκύτταρα. Η ανωτέρω ιστολογική εικόνα έχει μεγάλο αριθμό αιτιών, όπως:

- Απομυελίνωση αυτοανόσου αρχής (MS)
- Απομυελίνωση μεταλοιμώδους αιτιολογίας (PML)
- Πρωτοπαθές ιστοκυτταρικό νεόπλασμα (non Langerhans histiocytosis)
- Υποστροφή λεμφώματος μετά από λήψη κορτιζόνης (Vanishing tumor effect)
- Ειδικού τύπου λοιμώξεις (παράσιτα κτλ)
- Έμφρακτο
- Μη ειδικού τύπου αντίδραση παρακείμενη νεοπλασματος (πχ γλοιώματος), και λοιπά...

## Kluver-Barrera

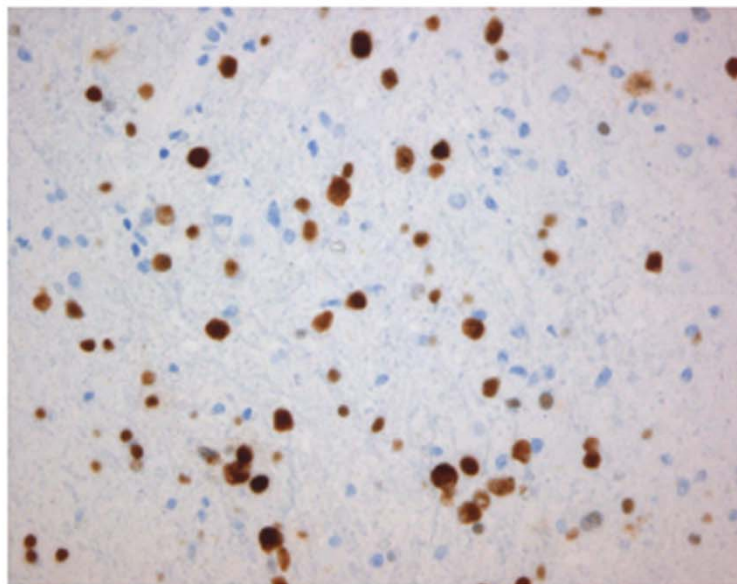


Ειδική ιστοχημική χρώση ελύτρων μυελίνης: Kluver-Barrera (τροποποιημένη Luxol Fast Blue)  
Στο φυσιολογικό εγκεφαλικό παρέγχυμα η χρώση αυτή αναδεικνύει τριχοειδή έλυτρα μυελίνης κατά μήκος των νευραξόνων ενώ στο παρόν περιστατικό δεν υπάρχουν παρά μόνο φαγοκυτταρωμένα κοκκία μυελίνης εντός των αφρωδών ιστοκυττάρων – το εύρημα είναι αποδεικτικό Απομυελινωτικής βλάβης (χωρίς να αποδεικνύει την αιτιολογία αυτής)



**Neurofilaments**

Προς αποκλεισμό του ενδεχομένου η απουσία ελύτρων που αποδείχθηκε στην Kliver-Barrera να οφείλεται σε απουσία Νευραξόνων, πραγματοποιείται χρώση Νευραξόνων (Neurofilaments) που στην ίδια θέση με την προηγούμενη χρώση Kliver-Barrera, αναδεικνύει **πλήρη διατήρηση των υποκείμενων νευραξόνων**. Συνεπώς δεν πρόκειται για καταστροφή των νευραξόνων αλλά για καταστροφή μόνο των ελύτρων μυελίνης.



Simian-Virus 40

Το πολυδύναμο αντίσωμα SV-40 (Simian Virus 40) ανιχνεύει (καφέ πυρήνες) σε μεγάλο αριθμό κυττάρων κάποιον από τους ιούς της ομάδας Polyoma (JC, BK, SV-40 κτλ). Η παρούσα θετική ανοσοαντίδραση είναι **100% αποδεικτική** παρουσίας ιού της ομάδας Polyoma εντός των γλοιακών κυττάρων χωρίς όμως να μπορεί να αποδείξει ποιος ιός είναι.

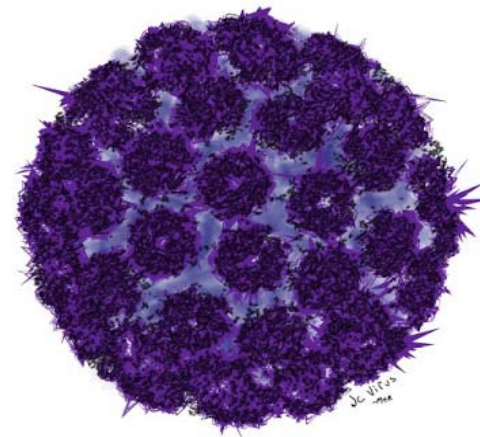
Η παρούσα ανοσοαντίδραση στα πλαίσια αλλοίωσης πλούσιας σε μακροφάγα ιστιοκύτταρα με συνοδό απομυελίνωσης είναι αποδεικτική *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*

**Διάγνωση:** Μεταλοιμώδους αρχής απομυελινωτική αλλοίωση της εγκεφαλικής ουσίας οφειλόμενη σε ιό της ομάδας Polyoma

Progressive Multifokal Leukoencephalopathy

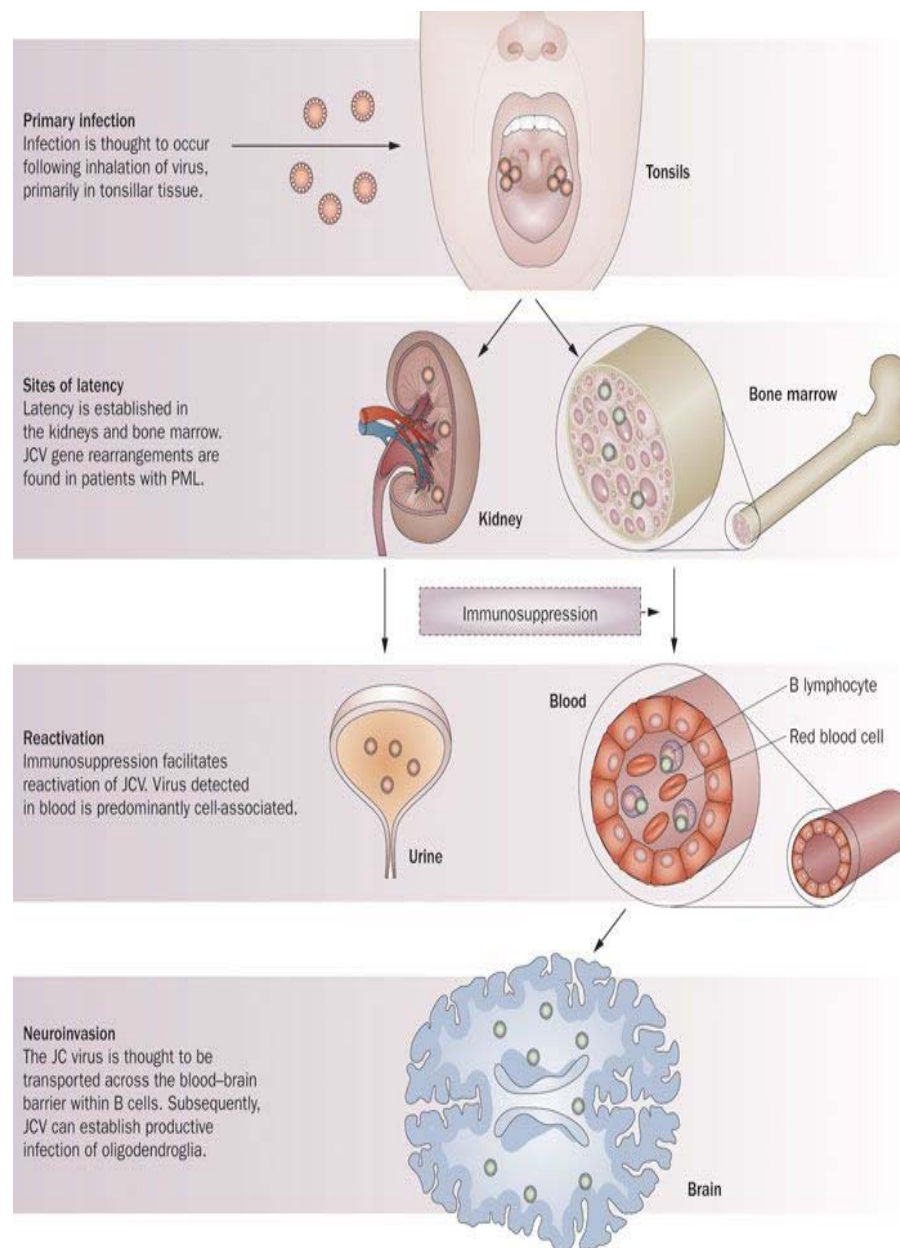
## JC ΙΟΣ

- Ο ιός John Cunningham (JCV) ανήκει την οικογένεια των ιών Polyoma και το γονιδίωμα του είναι δίκλωνο DNA. Το 1971, ο ιός απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον εγκεφαλικό ιστό ασθενή με νόσο Hodgkin. Ο JCV βρίσκεται στην κοινότητα και προκαλεί μόλυνση σε 70-90% του ανθρώπινου πληθυσμού, που συμβαίνει συνήθως στην παιδική και εφηβική ηλικία. JCV προκαλεί PML (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) και εμφανίζεται ως επί το πλείστον σε κατάσταση ανοσοανεπάρκειας



# ΕΙΣΟΔΟΣ ΤΟΥ ΙΟΥ

- Ο ιός διεισδύει στο ανθρώπινο σώμα μέσω της εισπνοής ή από του στόματος από νερό μολυσμένο με ούρα ή κοπράνων από μολυσμένα άτομα. Μετά ο JCV θα αναπτύξει τοπική διείσδυση σε αμυγδαλωτά στρωματικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα.
- Μπορεί να εισέλθει σε λανθάνουσα φάση και να είναι αδρανής σε κάποιο μέρος του σώματος όπως η αμυγδαλή, ο νεφρός, ο λεμφικός ιστός και ο μυελός των οστών. Επανεργοποίηση του ιού γίνεται συνήθως στον ιστό των νεφρών και του εγκεφάλου.



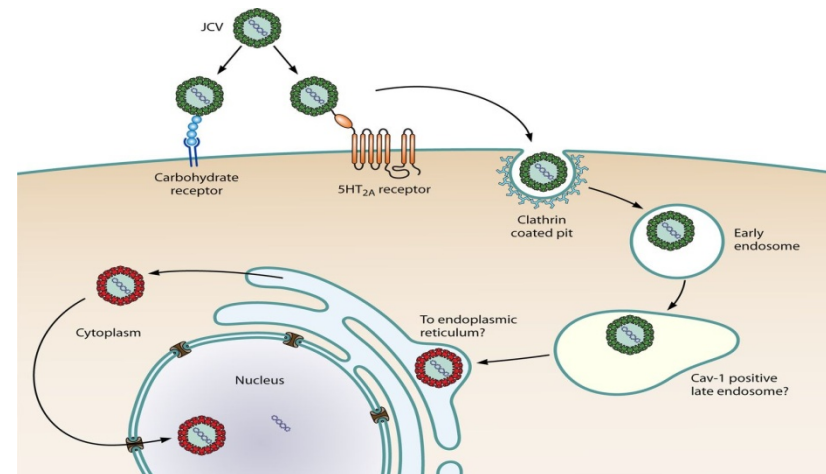
## ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PML

- Η λευκοεγκεφαλοπάθεια λόγω της νόσου εντοπίζεται κυρίως στην υποφλοιώδη λευκή ουσία και επηρεάζει κυρίως τους βρεγματικούς και ινιακούς λοβούς. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί επίσης να εντοπιστεί στη φαιά ουσία. Είναι μία πολυεστιακή νόσος και μπορεί επίσης να βρεθεί στο στέλεχος και στη παρεγκεφαλίδα
- Συνήθη νευρολογικά συμπτώματα :
  - i. Διαταραχές οράσεως (45%) (Ομώνυμη ημιανοψία )
  - ii. Γνωσιακές διαταραχές (38%) (άνοια, σύγχυση , διαταραχές συμπεριφοράς
  - iii. Κινητικές διαταραχές (μονοπάρεση ή ημιπάρεση )
  - iv. Αταξία



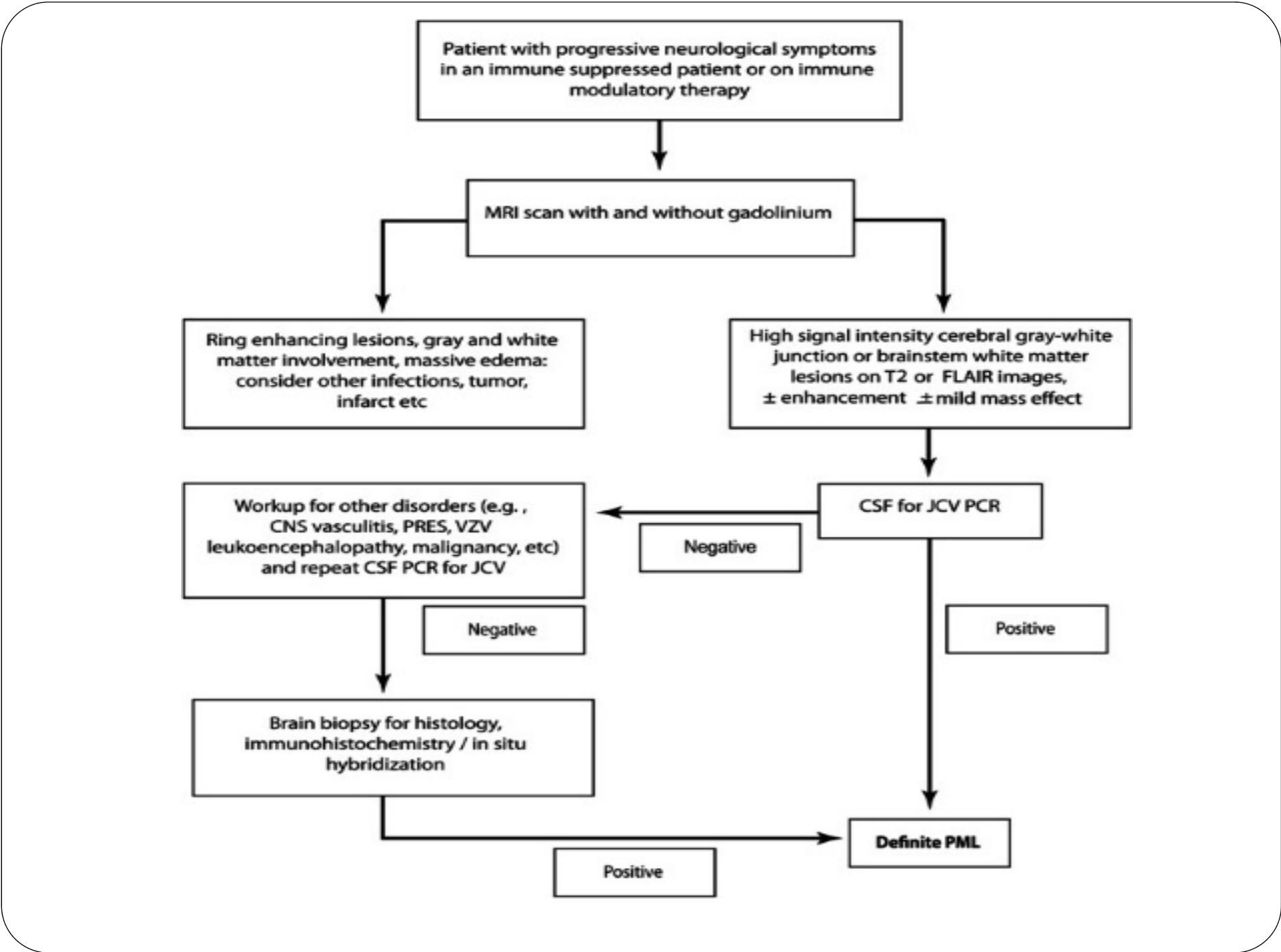
# ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

- Το τελικό στάδιο της PML περιλαμβάνει επανεργοποίηση του ιού, αναπαραγωγή και διάδοση στο ΚΝΣ ενός ανθρώπινου ξενιστή. Ο ιός μεταδίδεται από την περιφέρεια μέσω των Β-λεμφοκυττάρων. Εντός του ΚΝΣ, ο ιός JC αναπαράγεται κατά προτίμηση σε ολιγοδενδροκύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό σε αστροκύτταρα, επειδή αυτά τα κύτταρα εκφράζουν φυσικούς κυτταρικούς μεταγραφικούς παράγοντες οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την αντιγραφή του ιού. Προσκολλώνται σε 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχείς σεροτονίνης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι παρεγκεφαλιδικά κοκκιώδη κύτταρα φαίνεται επίσης να εκφράζουν τους κυτταρικούς παράγοντες μεταγραφής που χρειάζονται για την αναπαραγωγή του ιού JC, και ότι ο ιός μπορεί να ανιχνευθεί στο 70% των ασθενών με PML.



## ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- MRI εγκεφάλου
- ΟΝΠ : Συχνά είναι φυσιολογική η παρακέντηση στη PML .Σε λιγότερο από 25% έχουμε πλειοκυττάρωση στο ΕΝΥ τα οποία είναι μονοκύτταρα .Διενεργείται PCR στο ΕΝΥ για το DNA του ιου ( >100 αντίγραφα/μl). Αρνητική PCR δεν αποκλείει τη διάγνωση της PML . PCR στο ΕΝΥ έχει ευαισθησία 74% έως 93% και 92% έως 99% εξειδίκευση.
- Βιοψία εγκεφάλου (anti-SV40 αντίσωμα) 64% έως 96% ευαισθησία και 100% ειδικότητα. Ο κίνδυνος επιπλοκών είναι 2,9%
- Κλινική συνεκτίμηση ασθενούς



# PML ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

## PML AND ASSOCIATED IMMUNODEFICIENT CONDITIONS

Hodgkin and Non Hodgkin Lymphoma

Human Stem Cell Transplantation

Waldentrom Macroglobulinemia

Myeloma

AIDS

**Table 2** Drugs Associated With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy<sup>3,11</sup>

Classes of Drugs		Specific Agents
Chemotherapeutic Agents	Purine nucleoside analogues	Azathioprine, cladribine, fludarabine
	Alkylating agents	Carmustine, cyclophosphamide, dacarbazine
Monoclonal Antibodies		Basiliximab, daclizumab, efalizumab, etanercept, infliximab, muromonab CD3 (OKT3), natalizumab, rituximab
Other Immunomodulators		Glucocorticoids, levamisole, methotrexate, mycophenolate, sirolimus, tacrolimus

# ΧΛΛ ΚΑΙ PML

- Θεραπευτικά σχήματα για τη ΧΛΛ: μονοθεραπεία με chlorambucyl ή cyclophosphamide. Συνδυασμένη θεραπεία με cyclophosphamide, vincristine and prednisone. Στη δεύτερη γραμμή είναι τα ανάλογα πουρινών (fludarabine)ή τα μονοκλωνικά αντισώματα(rituximab ή alemtuzumab)
- Πριν από το 1990 PML θεωρήθηκε μολυσματική επιπλοκή στους ασθενείς με υποτροπιάζον ή προοδευτικό λέμφωμα Hodgkin που υποβλήθηκε σε αγωγή με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή ακτινοθεραπεία.Μετά το 1990 PML περιγράφεται όλο και περισσότερο σε ασθενείς με B-CLL που έλαβαν θεραπεία με φλουδαραβίνη και σε ασθενείς με NHL μετά από μεταμόσχευση που έλαβαν ισχυρά χημειοθεραπευτικά σχήματα

Table 1. Staging system according to Rai and Binet for CLL <sup>1</sup>

	Binet stages		Rai stages	Median survival
Low risk	A	Hb $\geq$ 10, platelets $\geq$ 100 000, $\leq$ 2 sites involved	0 Lymphocytosis in blood and bone marrow	> 10years
Intermediate risk	B	Hb $\geq$ 10, platelets $\geq$ 100 000, $\geq$ 3 sites involved	I Lymphocytosis + lymphadenopathy	5-7 years
			II Lymphocytosis + splenomegaly and/ or hepatomegaly	
High risk	C	Hb < 10, or platelets < 100 000	III Lymphocytosis + Hb <11.0	< 3-4 years
			IV Lymphocytosis + platelets < 100 000	

- Η μόλυνση με ιό JC προκαλεί την παραγωγή αντισωμάτων . Αρχικά, παρατηρείται μία απόκριση IgM που στη συνέχεια αντικαθίσταται από αντισώματα IgG που παραμένουν θετικά για όλη τη ζωή. Ωστόσο, αυτά τα αντισώματα δεν είναι προστατευτικά στην PML.

- Η κυτταρική ανοσία είναι η κύρια άμυνα έναντι του ιού JC. Σε ασθενείς με CLL υπάρχει μια αλλαγή στην έκφραση γονιδίων σε T λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα, υπάρχει αποτυχία στα CD4 καθώς και διαφοροποίηση των CD8 T κυττάρων σε Υποσύνολα Th1. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς είναι περισσότερο που είναι επιρρεπείς σε ιογενή λοίμωξη. Η παρουσία CTL ειδικών για τον ιό JC σχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση σε ασθενείς.

- Επιπλέον, τα B κύτταρα των ασθενών με CLL επίσης TGF-β, που έχει ανοσοκατασταλτικό ρόλο που μπορεί
  - να προκαλέσει τον αποκλεισμό του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων και
  - την ενεργοποίηση καθώς και την παρεμπόδιση της ενεργοποίησης του μακροφάγου

# PML ΚΑΙ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

## Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with sarcoidosis



### ABSTRACT

**Objective:** To describe characteristics, risk factors, and treatment outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) complicating sarcoidosis.

**Methods:** A retrospective chart and literature review was performed. Patients were identified through records from physicians of the Groupe Sarcoidose Francophone. Each case was compared with 3 controls.

**Results:** Ten cases were found (8 men). The median age at sarcoidosis diagnosis was 34.9 ( $\pm 6$ ) years. PML and sarcoidosis were diagnosed concomitantly in 2 cases, while sarcoidosis was previously known in 8 cases, including 7 cases treated with steroids (mean time between sarcoidosis diagnosis and PML was 11.4 [ $\pm 9.9$ ] months). The mean CD4 cell count was 215 ( $\pm 139$ )/mm<sup>3</sup>. Neurosarcoidosis was thought to be the problem in 8 cases and treatment was intensified, delaying PML diagnosis by 4.5 ( $\pm 3.9$ ) months. Eight patients received PML-specific treatment. On the whole, 6 patients died of PML within a mean time of 8 ( $\pm 4.3$ ) months. Patients with PML were significantly younger than controls. When combining our 10 patients with another 20 from the literature, we found that 17 patients (57%) died from sarcoidosis-associated PML; thus, the fatality rate was 57%.

**Conclusions:** PML during sarcoidosis is often misdiagnosed. It is not associated with severe CD4 lymphocytopenia. Fatality rate is high in comparison with PML associated with other conditions. Interrupting immunosuppression remains the mainstay of treatment. *Neurology*® 2014;82:1307-1313



Clinical Neurology and Neurosurgery 110 (2008) 186-189

Clinical Neurology  
and Neurosurgery

www.elsevier.com/locate/clinuro

Case report

## Progressive multifocal leukoencephalopathy as first manifestation of sarcoidosis

Sylvie De Raedt<sup>a,\*</sup>, Patrick Lacor<sup>b</sup>, Alex Michotte<sup>a,c</sup>,  
Anja Flamez<sup>a</sup>, Guy Ebinger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology UZ Brussel, Brussels, Belgium

<sup>b</sup> Department of Infectiology UZ Brussel, Brussels, Belgium

<sup>c</sup> Department of Pathology, Brussels, Belgium

Received 3 July 2007; received in revised form 12 September 2007; accepted 14 September 2007

### Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating neurologic disorder caused by a polyomavirus, called JC virus. PML affects mainly immunocompromised hosts. We report a case of PML as first manifestation of sarcoidosis in a previously healthy man. Treatment with cidofovir, resulted in a neurological and radiological stabilization. To our knowledge the association of PML and sarcoidosis without previous immunosuppressive treatment has only been described in a few cases, none of them were treated with cidofovir. © 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Progressive multifocal leukoencephalopathy; Sarcoidosis; Cidofovir; Lymphocytopenia; Immunocompromised



Clinical Neurology and Neurosurgery 109 (2007) 624-630

Clinical Neurology  
and Neurosurgery

www.elsevier.com/locate/clinuro

Case report

## Progressive multifocal leukoencephalopathy developing in advanced pulmonary sarcoidosis

Hans-Ullrich Völker<sup>a,e,\*</sup>, Klaus Kraft<sup>a</sup>, Eva Arnold<sup>c</sup>, Silke Steinhoff<sup>d</sup>,  
Georgios Kolios<sup>a</sup>, Stephanie Sommer<sup>b,f</sup>

<sup>a</sup> Institute of Pathology, Military Hospital Ulm, Germany

<sup>b</sup> Institute of Pathology, Division of Neuropathology, Military Hospital Ulm, Germany

<sup>c</sup> Department of Neurology and Psychiatry, Military Hospital Ulm, Germany

<sup>d</sup> Department of Radiology, Military Hospital Ulm, Germany

<sup>e</sup> Institute of Pathology, University Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2,

D 97080 Würzburg, Germany

<sup>f</sup> Institute of Pathology, University Mainz, Germany

Received 9 March 2007; received in revised form 11 May 2007; accepted 15 May 2007

- Τα διδάγματα από την επιδημία του AIDS έχουν επισημάνει τα CD4 κύτταρα ως κεντρικά στην πρόληψη της PML. Στην περίπτωση της σαρκοείδωσης, παρατηρείται χαμηλός αριθμός κυττάρων CD4 σε ασθενείς που αναπτύσσουν PML.
- PML εμφανίζεται επίσης στην ιδιοπαθή CD4 λεμφοκυτταροπενία, με ένα μέσο CD4 αριθμός 142 κυττάρων / mm<sup>3</sup>. Έτσι, η PML στη σαρκοείδωση δεν μπορεί να αποδοθεί σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα ή CD4 λεμφοκυτταροπενία μόνο, γεγονός που υποδηλώνει πιο περίπλοκους βασικούς μηχανισμούς.



# ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Δεν υπάρχει θεραπεία και κύριως στόχος είναι η αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Cytarabine (χημειοθεραπευτικό)
- Cidofovir (αντιικό φάρμακο)
- Topotecan(χημειοθεραπευτικό-αναστολέας της τοποισομεράσης)
- Mirtazapine(ανταγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης 5HTA και 5HT3)
- Interleukin 7
- Mefloquine
- Maraviroc (ανταγωνιστής των υποδοχέων CCR5, εγκεκριμένο για ασθενείς με HIV)
- Ειδική θεραπεία με T κυτάρων - Μια πειραματική θεραπεία για την PML περιλαμβάνει τη χρήση κυτταροτοξικών T κυτάρων που παράγονται από δότες. Αυτή η προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της μόλυνσης από τον ιό της BK μετά τη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Αυτά τα T κύτταρα επιλέχθηκαν λόγω της γενετικής και ανοσογόνου ομοιότητας μεταξύ του ιού BK και του JCV, της αιτίας της PML.

## ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Το ποσοστό θνησιμότητας της PML που σχετίζεται με αιματολογικά νοσήματα είναι περισσότερο από 90% . Η ασθένεια έχει ταχεία κλινική εξέλιξη και όταν δεν αντιμετωπίζεται αμέσως, η μέση συνολική επιβίωση είναι περίπου 3,5 μήνες. Μέχρι τώρα δεν υπάρχει ειδική θεραπεία διαθέσιμη για την επαγόμενη από JCV PML.
- Τα επίπεδα JCV μπορεί να είναι προγνωστικοί δείκτες σε ασθενείς με PML. Μία μικρή μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με χαμηλό βάρος JCV (50 έως 100 αντίγραφα / mL) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είχαν μεγαλύτερη επιβίωση από τους ασθενείς με υψηλή επιβάρυνση JCV.