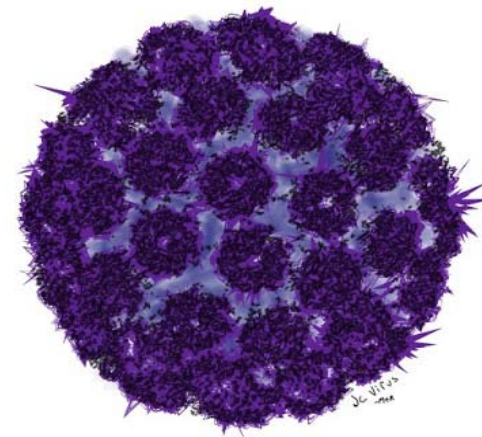


JC ΙΟΣ

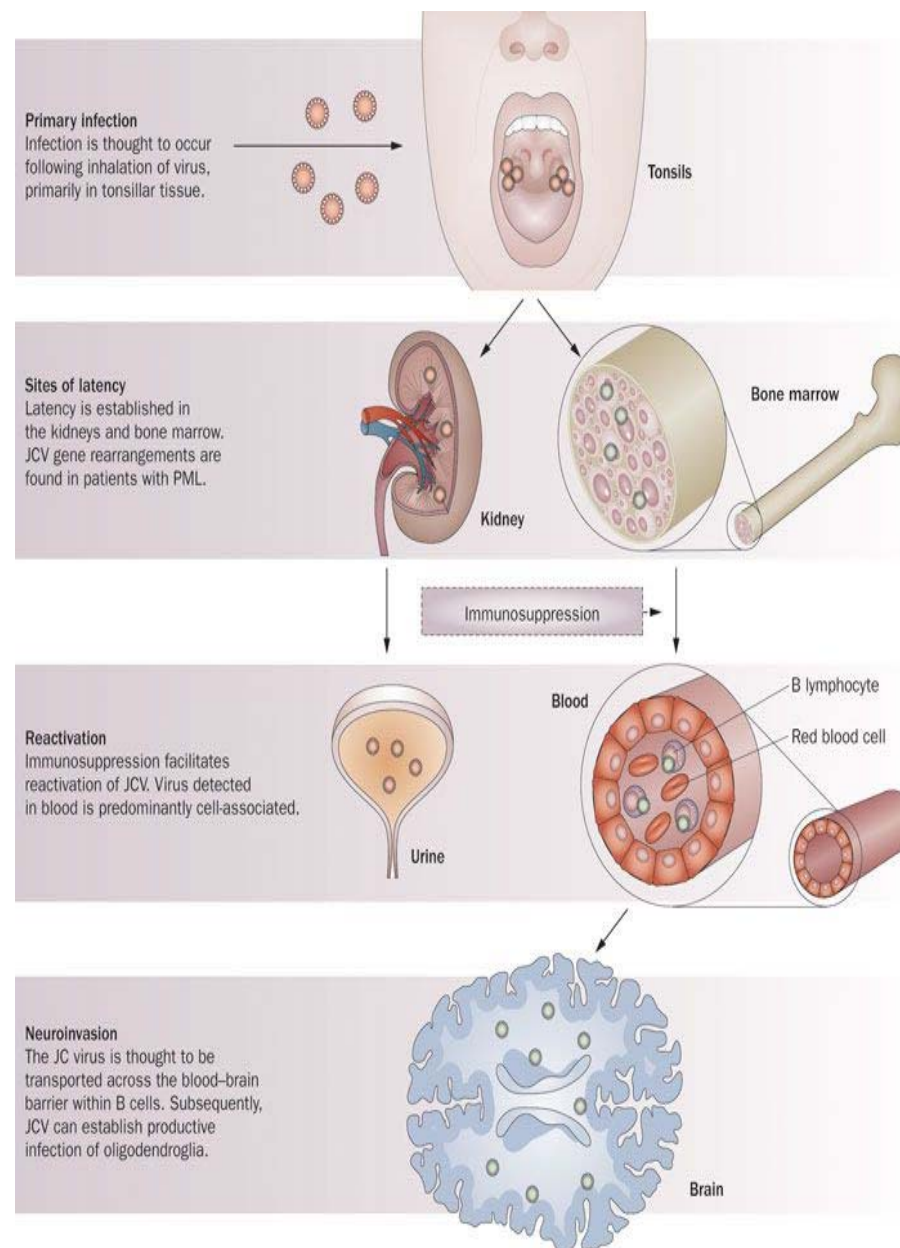
- Ο ιός John Cunningham (JCV) ανήκει την οικογένεια των ιών Polyoma και το γονιδίωμα του είναι δίκλωνο DNA. Το 1971, ο ιός απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον εγκεφαλικό ιστό ασθενή με νόσο Hodgkin. Ο JCV βρίσκεται στην κοινότητα και προκαλεί μόλυνση σε 70-90% του ανθρώπινου πληθυσμού, που συμβαίνει συνήθως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



*Σχολιασμός: Κ. Μελάνης,
Ειδικευόμενος Ιατρός, Νευρολογικό Τμήμα*

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.

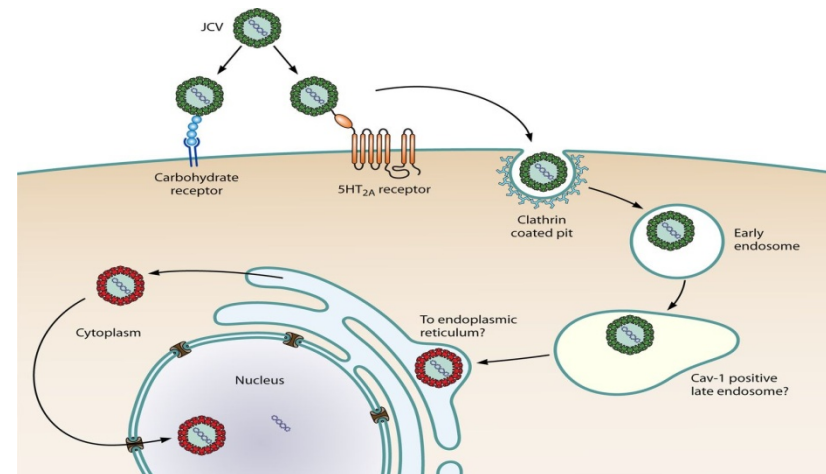


ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ PML

- 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

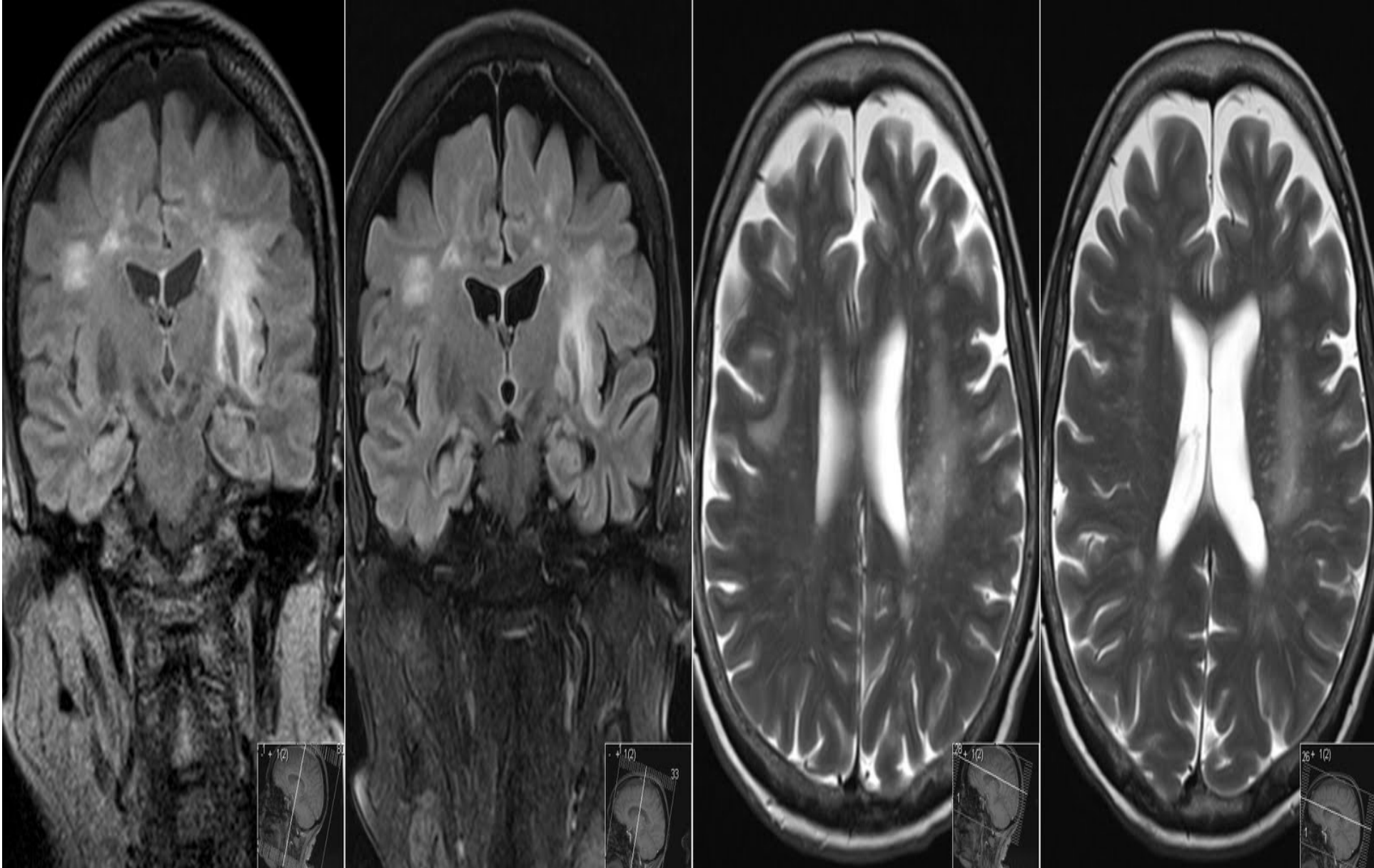
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

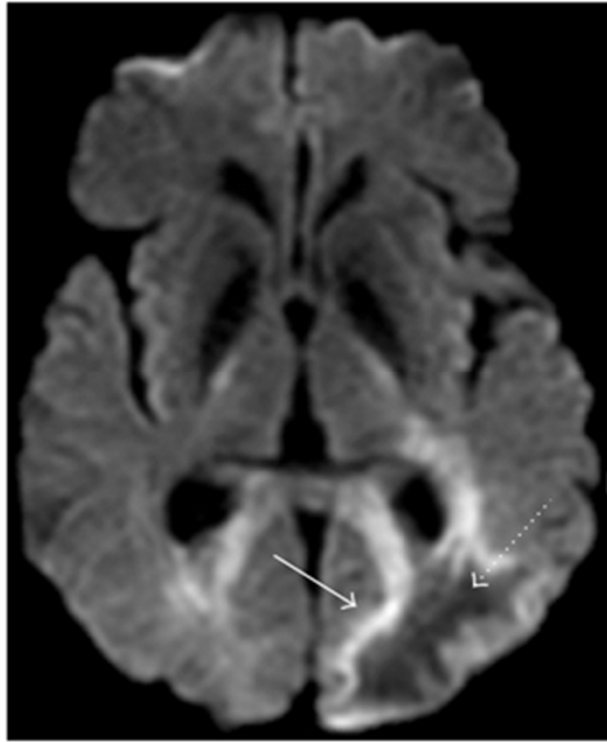
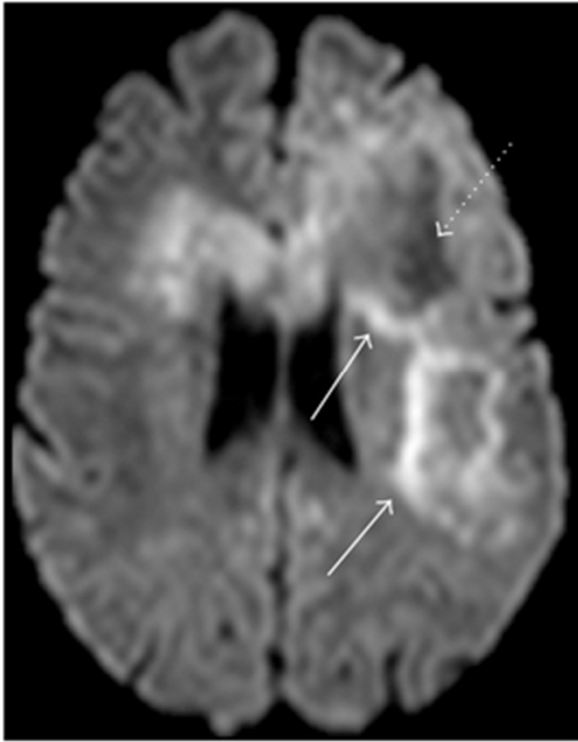
- Το τελικό στάδιο της PML περιλαμβάνει επανεργοποίηση του ιού, αναπαραγωγή και διάδοση στο ΚΝΣ ενός ανθρώπινου ξενιστή. Ο ιός μεταδίδεται από την περιφέρεια μέσω των Β-λεμφοκυττάρων. Εντός του ΚΝΣ, ο ιός JC αναπαράγεται κατά προτίμηση σε ολιγοδενδροκύτταρα, και σε μικρότερο βαθμό σε αστροκύτταρα, επειδή αυτά τα κύτταρα εκφράζουν φυσικούς κυτταρικούς μεταγραφικούς παράγοντες οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την αντιγραφή του ιού. Προσκολλώνται σε 5-HT_{2A} 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.

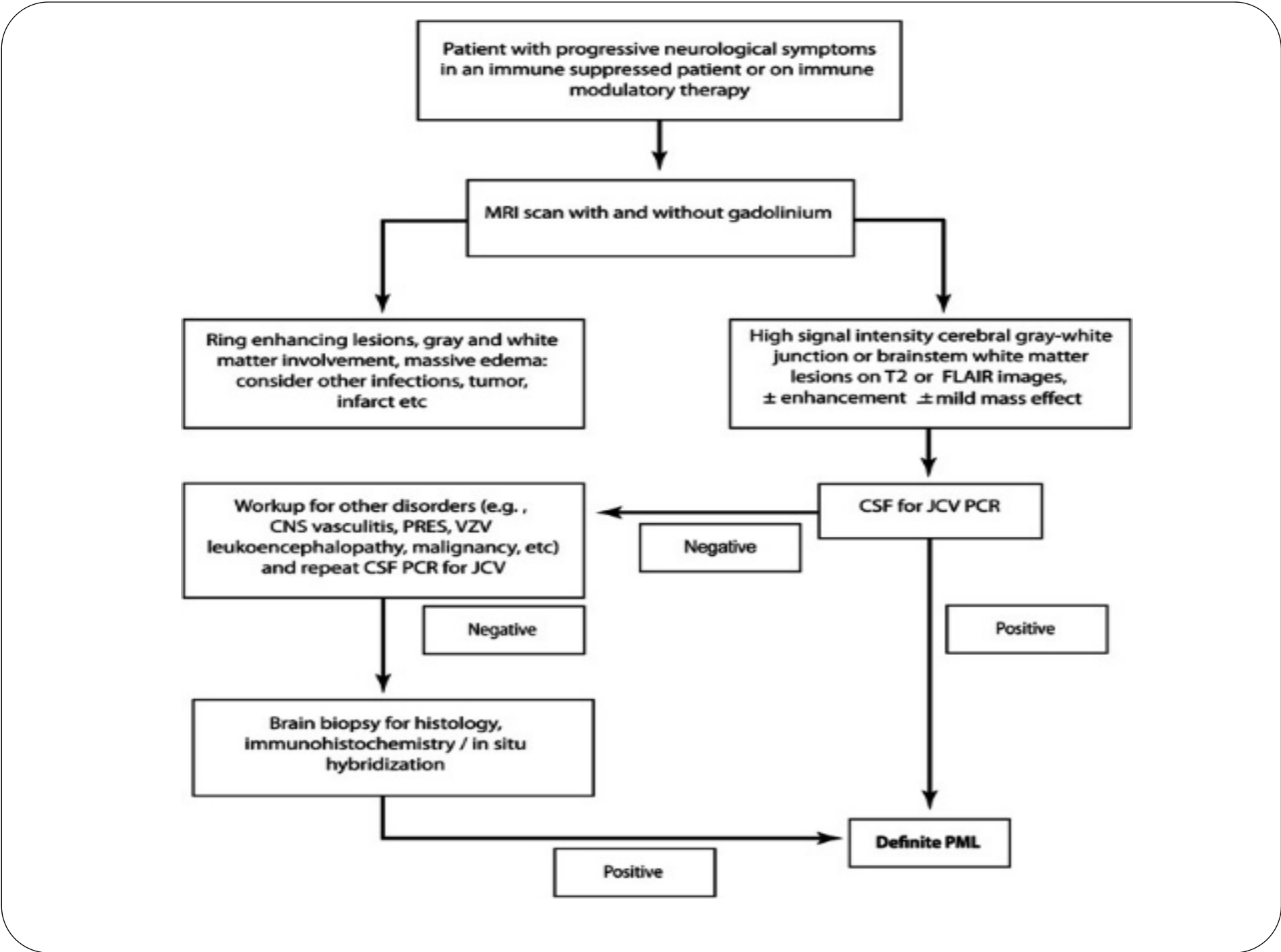


ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- 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^{3,11}

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 ¹

	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 (± 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 [± 9.9] months). The mean CD4 cell count was 215 (± 139)/mm³. Neurosarcoidosis was thought to be the problem in 8 cases and treatment was intensified, delaying PML diagnosis by 4.5 (± 3.9) months. Eight patients received PML-specific treatment. On the whole, 6 patients died of PML within a mean time of 8 (± 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^{a,*}, Patrick Lacor^b, Alex Michotte^{a,c},
Anja Flamez^a, Guy Ebinger^a

^a Department of Neurology UZ Brussel, Brussels, Belgium

^b Department of Infectiology UZ Brussel, Brussels, Belgium

^c 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^{a,e,*}, Klaus Kraft^a, Eva Arnold^c, Silke Steinhoff^d,
Georgios Kolios^a, Stephanie Sommer^{b,f}

^a Institute of Pathology, Military Hospital Ulm, Germany

^b Institute of Pathology, Division of Neuropathology, Military Hospital Ulm, Germany

^c Department of Neurology and Psychiatry, Military Hospital Ulm, Germany

^d Department of Radiology, Military Hospital Ulm, Germany

^e Institute of Pathology, University Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2,

D 97080 Würzburg, Germany

^f 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 / mm³. 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.