

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija u osoba zaraženih virusom humane imunodeficijencije: prikaz bolesnice i pregled bolesnika liječenih u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu

Tomislav MARETIĆ, prim. mr. sc., dr. med.,

specijalist infektolog

Rok ČIVLJAK, dr. med.,

specijalist infektolog

Miroslav LISIĆ, prof. dr. sc., dr. med.,

specijalist infektolog

Davorka LUKAS, prim. dr. sc., dr. med.,

specijalist infektolog

Klaudija VIŠKOVIĆ, mr. sc., dr. med.,

specijalist radiolog

Josip BEGOVAC, prof. dr. sc., dr. med.,

specijalist infektolog

Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

Ključne riječi

progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

JC virus

virus humane imunodeficijencije (HIV)

HIV-bolest

Key words

progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

JC virus

human immunodeficiency virus (HIV)

HIV-disease

Primljeno: 2008-05-05

Received: 2008-05-05

Prihvaćeno: 2008-06-17

Accepted: 2008-06-17

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je progresivna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja se gotovo redovito javlja u imunosuprimiranih bolesnika. Bolest su prvi puta opisali Aström i suradnici 1958. godine kao komplikaciju kronične limfocitne leukemije i limfoma [1]. Godine 1971. izoliran je uzročnik bolesti koji je nazvan JC virus prema inicijalima prvog bolesnika u kojega je virus izoliran [2]. JC virus je poliomavirus koji najčešće, kao i srodan BK virus, uzrokuje asimptomatsku primarnu infekciju u djetinjstvu, a pro-

U četrdesetogodišnje bolesnice s postupnim i progresivnim razvojem neuroloških simptoma dijagnosticirana je HIV-bolest uz veoma izraženu imunodeficijenciju. Na temelju neuroloških simptoma (motorni deficiti, kognitivni poremećaji, poremećaji govora, vida, tonusa mišićne mase, smetnje koordinacije) te slikovnih radioneuroloških tehnika postavljena je klinička dijagnoza progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML). Naknadno je dijagnoza PML potvrđena pozitivnim nalazom reakcije lančane polimeraze (PCR) na JC virus u likvoru. Bolesnica je liječena antiretrovirusnim lijekovima uz ostalu simptomatsku i suportivnu terapiju. Unatoč određenom poboljšanju laboratorijskih parametara stečene imunodeficijencije na provedeno liječenje tijekom pet mjeseci bolest je nezadrživo napredovala do smrtnog ishoda. Do sada je u 20-godišnjem razdoblju u našoj Klinici liječeno ukupno 11 bolesnika s HIV-bolešću u kojih je na temelju kliničko-neuroloških manifestacija i neuroradioloških pretraga postavljena dijagnoza PML. Detalji su prikazani u tablici 2. U spomenutom slučaju po prvi put je u Hrvatskoj etiološka dijagnoza potvrđena dokazom JC virusa u cerebrospinalnom likvoru.

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in HIV-infected patients – a case report and review of patients treated at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb

Professional paper

HIV-infection with advanced immunodeficiency was diagnosed in a forty-year-old female patient with gradual and progressive development of neurological symptoms. Based on neurological symptoms (cognitive and motor deficits, speech, vision and muscular tonus disorders, coordination disturbances) as well as neuroradiological imaging, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) was diagnosed. Subsequently, the diagnosis of PML was confirmed with positive cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction (PCR) for JC virus. The patient was treated with antiretroviral drugs together with other symptomatic and supportive therapy. Despite somewhat improved laboratory parameters of acquired immunodeficiency after five-month therapy, the disease continued to progress and resulted in fatal outcome. In the last 20 years, altogether 11 HIV-infected patients were diagnosed with PML in our hospital based on clinical/neurological manifestations and neuroradiologic imaging findings. The details are presented in Table 2. In described case, for the first time in Croatia, the etiological diagnosis was confirmed with JC virus detection in the CSF.

tutijela se mogu dokazati u 60 do 80 % odraslih u SAD i u Europi [3–7]. U većine zaraženih osoba virus ostaje latentan u bubrezima i limfnom tkivu, ali u slučaju teže imunodeficijencije može doći do reaktivacije i širenja virusa u tkivo mozga gdje dovodi do infekcije oligodendrocita, stanica mozga koje su odgovorne za stvaranje mijelina. Bolest je inicijalno opisivana u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom, kroničnom mijeloidnom leukemijom i Hodgkinovom bolešću, no opisuje se i u rijetkih bolesnika s malignim, granulomatoznim i upalnim bolestima kao

i u transplantiranih bolesnika [8, 9]. Pojavom HIV/AIDS-a njena se učestalost povećala i danas se najčešće dovodi u vezu s infekcijom HIV-om [10]. PML je AIDS-indikator-ska bolest [11] i pojavljuje se u 4–5 % bolesnika zaraženih s HIV-om [12].

PML se očituje subakutnim tijekom i neurološkim deficitima koji se uočavaju već pri prvom pregledu. U početku bolesti razvijaju se motorni deficiti (hemipareze, monopareze), poremećaji govora (dizartrija, dizfazija) i kognitivni poremećaji koji se vide u 40 % bolesnika. Mogu nastati i ataksija, ispadi vidnog polja (hemianopsija), afazija, kao i deficiti drugih moždanih živaca. Kasnije se tijekom

bolesti razvijaju sve teži poremećaji kao što su kvadripareza, kortikalna sljepoća, demencija i koma (vidi tablicu 1) [8, 12]. Neurooftalmički simptomi se događaju u polovice bolesnika s PML-om, a u početku se manifestiraju u 30 do 45 % bolesnika. Rjeđe kliničke manifestacije uključuju glavobolju, padavicu i vrtoglavicu. Bolest obično zahvaća bijelu moždanu tvar, no zgodimice aficira produženu moždinu i mali mozak, dok su kralježnična moždina i optički živac češće pošteđeni [8].

Većina bolesnika ima izraženu imunodeficijenciju s apsolutnim brojem CD4+ limfocita <200/mm³ krvi. Bolest je progresivna i redovito završava smrću, a prije ere vr-

Tablica 1. Znakovi i simptomi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) – prerađeno prema Brooks BR i Walker DL [8]
Table 1. Signs and symptoms of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) – adapted from Brooks BR and Walker DL [8]

Znakovi i simptomi / Signs and symptoms	Prisutni na početku bolesti (%) / Present at disease onset (%)
Mentalni poremećaji / Mental deficits	36,1
Nedostatak pažnje / Decreased attention	2,9
Gubitak pamćenja / Decreased memory	4,3
Konfuzija / Confusion	7,2
Promjena osobnosti / Personality change	10,1
Demencija / Dementia	11,6
Poremećaji govora / Speech deficits	17,3
Dizartrija / Dysarthria	7,2
Dizfazija – afazija / Dysphasia – aphasia	10,1
Poremećaji vida / Visual deficits	34,7
Zamućenje vida / Visual blurring	7,2
Diplopija / Diplopia	1,4
Homonomna hemianopsija / Homonymous hemianopia	23,2
Kortikalna sljepoća / Cortical blindness	2,9
Atrofija vidnog živca / Optic atrophy	0
Motorički ispadi / Motor weakness	33,3
Monopareza ili hemipareza / Monoparesis or hemiparesis	33,3
Monoplegija ili hemiplegija / Monoplegia or hemiplegia	0
Kvadriplegija / Quadriplegia	0
Poremećaji tonusa / Tone alterations	2,8
Bradikinezija – akinezija / Bradykinesia – akinesia	1,4
Rigiditet – parkinsonizam / Rigidity – parkinsonism	1,4
Poremećaji osjeta / Sensory deficits	5,8
Trnci u licu i rukama / Face, arm numbness	5,8
Hemisenzorni deficit / Hemisensory deficit	0
Smetnje koordinacije / Incoordination	13,0
Ataksija / Ataxia	10,1
Cerebelarna dizartrija / Cerebellar dysarthria	2,9
Ostalo / Miscellaneous	17,3
Glavobolja / Headache	7,2
Vrtoglavica / Vertigo	4,3
Konvulzije / Seizures	5,8
Koma / Coma	0,8
Bez simptoma i znakova / No presenting signs or symptoms	1,4

lo učinkovitog antiretrovirusnog liječenja (HAART, od engl. *highly active antiretroviral treatment*) samo 10 % bolesnika s HIV-infekcijom i PML živjelo je dulje od jedne godine [8], dok je uvođenjem HAART-a jednogodišnje preživljavanje doseglo 50 %, no sa zaostatom neuroloških posljedica [13].

U ovom radu opisat ćemo prvi slučaj etiološki potvrđene PML u Hrvatskoj u HIV-pozitivne bolesnice kod koje je JC virus dokazan PCR-om iz likvora.

Prikaz bolesnice

Četrdesetogodišnja bolesnica zaprimljena je u našu Kliniku u kolovozu 2006. godine nakon što je prethodno bila obrađivana na neurologiji opće županijske bolnice u mjestu stanovanja i jednoj neurološkoj klinici u Zagrebu. Bolest je započela godinu dana pred prijam neurološkim simptomima s vrtoglavicom, smetnjama hoda, gubitkom ravnoteže i povremenim padovima. Dva mjeseca pred hospitalizaciju došlo je do pogoršanja simptoma s razvojem dizatrije i skandiranog govora, smetnjama vida te ataktičnim hodom. U sklopu ambulantne neurološke obrade u lipnju 2006. učinjen je CT mozga na kojem je nađena hipodenzna lezija u bijeloj tvari desne hemisfere maloga mozga. U srpnju je hospitalizirana u jednoj neurološkoj klinici u kojoj je učinjen MR mozga na kojem su viđene multiple demijelinizirajuće lezije obostrano cerebelarno te desno okcipitalno i uz frontalni rog. Započeto je liječenje pulsnom kortikosteroidnom terapijom zbog predmnijevanog diseminiranog encefalomijelitisa, no bez ikakvog terapijskog učinka. Kako je tada učinjeno testiranje na HIV kojim je potvrđena HIV-infekcija, bolesnica je premještena u našu Kliniku.

Kod prijema u našu Kliniku bolesnica je bila afebrilna, bistre svijesti, pokretna, kardiorespiratorno i cirkulatorno stabilna, bez bitnijeg odstupanja u somatskom statusu. Neurološki status ukazuje na negativan meningitički sindrom uz hipotrofiju mišićne mase i oslabljenu grubu motoriku snagu desne šake; u položaju po Mingazziniju obje noge osciliraju, lijeva lagano tone; prisutna je dizatrija, uz blažu parezu facijalisa po centralnom tipu obostrano, te urednu inervaciju ostalih moždanih živaca; simetrični i očuvani miotatski, a odsutni patološki refleksi; ataktičan hod na široj osnovi; bez ispada senzibiliteta.

Učinjenim laboratorijskim pretragama nađu se niski upalni parametri uz urednu krvnu sliku te uredne ostale biokemijske nalaze. Učine se ELISA i Western blot kojima se potvrdi HIV-infekcija u uznapređovalom stadiju (apsolutni broj CD4+ limfocita iznosio je 5/mm³ krvi, uz HIV viremiju od 60 600 kopija HIV 1 RNA/mL plazme). Lumbalnom punkcijom dobije se bistar likvor urednog tlaka uz 3 mononuklearne stanice/mm³, uredne biokemije. Molekularnim metodama (PCR) se u likvoru nađe 1 190 kopija HIV 1 RNA/mL, dok je PCR na EBV i CMV u likvoru bio

negativan, a kulturom likvora se ne izoliraju bakterije, gljivice kao ni mikobakterije. Hematolokvorska barijera bila je uredna. Jedan uzorak likvora poslan je u Würzburg (Njemačka) gdje je PCR metodom dokazan DNA JC virusa.

U bolesnice je odmah po prijemu u skladu s hrvatskim smjernicama za antiretrovirusno liječenje [14] započeto liječenje kombinacijom zidovudina, lamivudina i nevirapina uz ostalu simptomatsku i suportivnu terapiju. Istovremeno je dobivala kotrimoksazol u cilju profilakse PCP. U nekoliko navrata provedeno je antimikrobno liječenje nozokomijalnih (respiratornih i urinarnih) infekcija. Kontrolni nalazi učinjeni nakon četiri mjeseca antiretrovirusne terapije pokazali su donekle povoljan terapijski učinak (porast CD4+ limfocita na 48/mm³ krvi uz pad viremije na 123 kopije HIV 1 RNA/mL plazme), ali se ne postigne dobar klinički odgovor. Naime, bolesnica je bila afebrilna, no uz progresivno neurološko, somatsko i psihičko propadanje. Dolazi do progresije dizatrije i skandiranog govora da bi tijekom četvrtog mjeseca hospitalizacije postala potpuno nekontaktilna. U početku je bila pokretna uz pomoć, ali progredira pareza svih ekstremiteta s konačnim razvojem tetraplegije, a potom i progresije bulbarne simptomatologije s tremorom glave, smetnjama vida, dvoslikama, »plesom bulbusa« i parezom mišićne mase ždrijela uslijed čega se više nije mogla hraniti na usta te se nastavi hranjenje putem nazogastričke sonde. Usprkos primijenjenoj svojoj simptomatskoj i suportivnoj terapiji te HAART-u konačno dolazi i do pareze respiratorne mišićne mase te bolesnica umire uslijed kardiorespiratornog aresta nakon pet mjeseci liječenja u našoj Klinici.

Bolesnici liječeni u Klinici

U razdoblju od 1996. do 2006. godine u našoj Klinici ukupno liječeno 11 bolesnika s PML (osnovni klinički podaci o bolesnicima prikazani su u tablici 2). Dijagnoza je u 10 slučajeva postavljena isključivo temeljem kliničke slike i neuroradiološkog nalaza. Svi su bolesnici preminuli, a medijan preživljavanja iznosio je 143 dana (raspon 17 – 519 dana). Usprkos primjeni HAART-a u 5 bolesnika s HIV/PML-om smrtni ishod nije izbjegnuto.

Rasprava

U ovom radu opisan je prvi slučaj etiološki potvrđene PML u Hrvatskoj u HIV-pozitivne bolesnice u koje je etiologija bolesti potvrđena dokazom JC virusa u likvoru PCR metodom.

Klinički tijek PML u bolesnika s AIDS-om bitno se ne razlikuje od tijeka PML u bolesnika s drugim imunodeficiencijama [10, 15]. Bolest se u naše bolesnice razvijala postupno tijekom godine dana za koje vrijeme je razvila većinu simptoma karakterističnih za PML (vidi tablicu 1).

Tablica 2. Osnovna obilježja bolesnika zaraženih HIV-om liječenih od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) u Klinici za infektivne bolesti u Zagrebu u razdoblju od 1996. do 2006. godine**Table 2.** Characteristics of HIV-positive patients treated for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) at the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb in the period from 1996 to 2006

Redni broj / No.	Godina dijagnoze* / Year of diagnosis*	Spol / Sex	Dob (godine) / Age (years)	Preživljavanje (dani) / Survival (days)	Limfociti CD4+ u mm ³ / CD4+ lymphocytes per mm ³	Liječenje / Treatment
1	1993.	muški / male	43,4	285	NR / ND	zidovudin / zidovudine
2	1995.	muški / male	42,3	519	NR / ND	zidovudin / zidovudine
3	1995.	muški / male	45,9	110	NR / ND	zidovudin / zidovudine
4	1996.	muški / male	39,9	17	NR / ND	zidovudin / zidovudine
5	1997.	muški / male	25,0	108	65	zidovudin / zidovudine
6	1998.	muški / male	38,3	89	28	zidovudin / zidovudine
7	1999.	muški / male	39,6	343	69	HAART
8	2000.	muški / male	37,7	101	65	HAART
9	2003.	muški / male	53,0	364	56	HAART
10	2004.	muški / male	50,7	143	5	HAART
Prikazana bolesnica / Case report	2006.	ženski / female	40,2	211	4	HAART

Legenda:

* Dijagnoza je u prvih 10 slučajeva postavljena na temelju kliničke slike i neuroradiološkog nalaza, dok je u prikazane bolesnice dijagnoza potvrđena dokazom DNK JC virusa u likvoru metodom lančane reakcije polimeraze.

NR – fluocitometrija tada nije rađena; HAART – vrlo učinkovito antiretrovirusno liječenje (od engl. *highly active antiretroviral treatment*)

Legend:

* In the first 10 cases, the diagnosis was based on clinical presentation and neuroradiological imaging, while in described case the diagnosis was confirmed with positive PCR for JC virus in CSF.

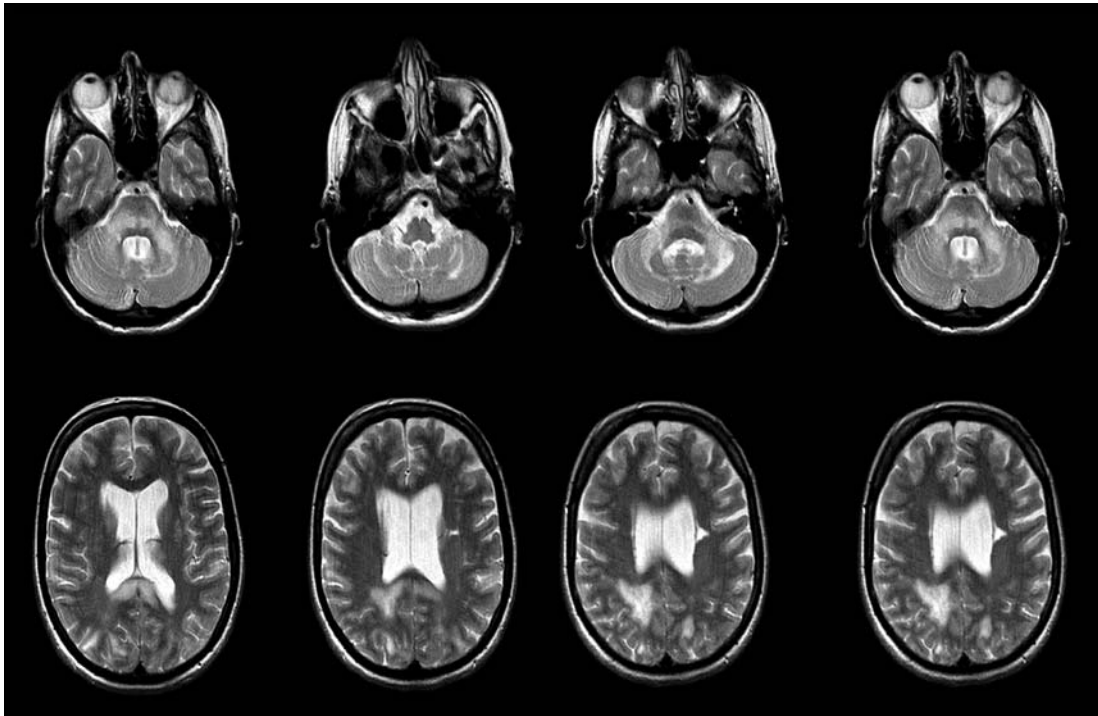
ND – fluocytometry was not done; HAART – highly active antiretroviral treatment

Osnovno kliničko obilježje PML je razvoj žarišnih neuroloških ispada s radiološki potvrđenim promjenama u bijeloj tvari mozga uz odsutnost spaciokompresivnog sindroma [15], što je bio slučaj i u naše bolesnice. MR je visoko osjetljiva neuroradiološka slikovna tehnika za detekciju lezija PML te u definiciji njihove proširenosti. Na T2 mjerenim snimkama lezije su visokog intenziteta signala i najčešće se nalaze u periventrikularnoj i subkortikalnoj bijeloj tvari. Vrlo dobra vizualizacija lezija postiže se primjenom FLAIR (*Fluid-attenuated Inversion Recovery*) sekvence zbog suprimacije intenziteta signala iz cerebrospinalnog likvora [16]. Početne lezije najčešće se nalaze u parijetookcipitalnim regijama. Progresijom bolesti, vidi se multifokalna distribucija, najčešće bilateralna i asimetrična. PML također može zahvatiti bazalne ganglije i sivu tvar. Lezije se obično nakon primjene kontrasta ne imbibriraju i nemaju kompresivni efekt na okolni parenhim [16]. Nalaz MR mozga naše bolesnice zorno prikazuje promjene kompatibilne s PML-om (vidi sliku 1a i 1b).

Budući da se radilo o bolesnici s HIV-infekcijom, razmišljali smo i o drugim neurološkim bolestima koje su češće u ovih bolesnika, kao npr. toksoplazmozi mozga, limfomu mozga, gljivičnim infekcijama, tuberkulozi SŽS, neuroleusu, Kaposijevom sarkomu, HIV-encefalopatiji i

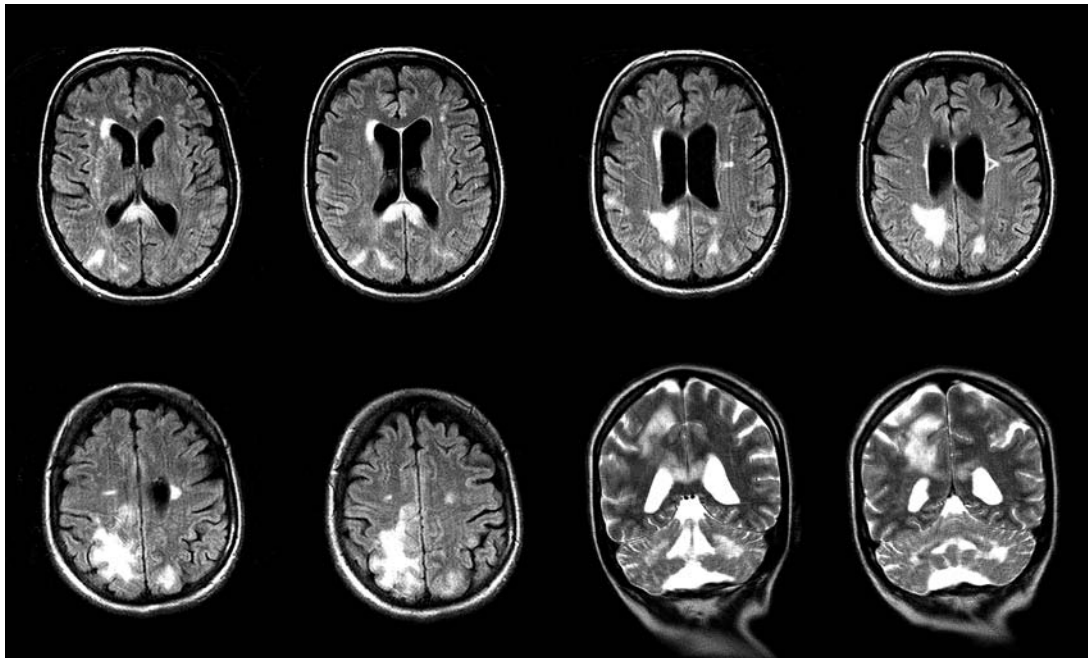
CMV-encefalitisu [17]. Međutim, sve su ove infekcije kod naše bolesnice isključene, bilo serološki, kultivacijom likvora, kao i PCR-om, a definitivnu etiološku dijagnozu PML, odnosno infekcije JC virusom, potvrdili smo dokazom JC virusa metodom PCR iz likvora. Zlatni standard za dijagnozu PML je biopsija mozga [18] kojom se histološki mogu pokazati pojedinačna ili multipla područja demijelinizacije mozga uz prikaz oligodendrocita inficiranih JC virusom s uvećanim jezgrama, reaktivnu gliozu s uvećanim bizarnim astrocitima te makrofage ispunjene fagocitiranim mijelinom i staničnim detritusom. Nazočnost JC virusa potvrđuje se dokazom proteina poliomavirusa imunohistokemijski ili in situ hibridizacijom. Biopsija mozga ima osjetljivost od 64–96 %, a specifičnost od 100 % za dijagnozu PML [19]. U slučaju nemogućnosti izvođenja biopsije mozga, infekcija JC virusom može se potvrditi i dokazom JC virusa PCR-om u cerebrospinalnom likvoru, koji ima osjetljivost od 72–92 %, a specifičnost od 92–100 % [20–22], što je bio slučaj i kod naše bolesnice.

U literaturi se kao mogući lijekovi za liječenje PML navode interferon alfa-2b [23], citarabin [24], cidofovir [25], topotekan [26], mirtazapine [27] i drugi, ali za sada bez vidljivog uspjeha. Učinkovito se za sada pokazalo samo antiretrovirusno liječenje kojim se može postići neu-



Slika 1a. MR mozga naše bolesnice s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML)

Figure 1a. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in our patient with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)



Slika 1b. Infra- i supratentorijalni, aksijalni i koronarni presjeci prije (1a) i nakon (1b) intravenozne aplikacije paramagnetskog kontrastnog sredstva pokazuju multiple lezije PML niskog intenziteta signala u T1 mjerenoj slici i visokog intenziteta signala u T2 mjerenoj slici i FLAIR sekvenci. Promjene ne pokazuju postkontrastnu imbibiciju. Smještene su u području hemisfera malog mozga obostrano te u periventrikularnoj bijeloj tvari okcipitalnih režnjeva velikog mozga obostrano, izrazitije desno. Vidi se i dilatacija III i IV komore te lateralnih ventrikula.

Figure 1b. Infra- and supratentorial, axial and coronar scans before (1a) and after (1b) intravenous application of paramagnetic contrast media show multiple hypointensive lesions of PML in T1 weighted images and hyperintensive in T2 and FLAIR sequences. There is no postcontrast enhancement. Changes are shown in cerebellar hemispheres bilaterally and in periventricular white matter of the occipital brain regions, more extensive to the right. Dilatation of the IIIrd, IVth and lateral ventricles.

rološko poboljšanje u 26 % oboljelih uz eradikaciju JC virusa u likvoru u 57 % liječenih [28]. Prosječno preživljenje bolesnika nakon postavljanja dijagnoze PML iznosi 2–4 mjeseca [28]. Premda je HAART jedina djelotvorna terapija PML, on može katkada dovesti i do pogoršanja kliničke slike u bolesnika u kojih dolazi do značajnog povećanja broja CD4+ limfocita i pada viremije. Tako u sklopu imunorekonstruktivnog sindroma može doći do pojave tzv. upalne PML i paradoksnog pogoršanja kliničke slike [29]. Usprkos toga prognoza upalne PML je bolja od klasične PML. Terapija se sastoji od privremenog obustavljanja HAART-a te liječenja kortikosteroidima [30].

Tijekom 20 godina koliko se bolesnici s HIV-infekcijom liječe u našoj Klinici imali smo ukupno 11 bolesnika s HIV-bolešću u kojih je postavljena dijagnoza PML na temelju kliničko-neuroloških manifestacija i neuroradioloških pretraga. Međutim, ni u jednog bolesnika do sada dijagnoza PML nije potvrđena biopsijom mozga kao ni dokazom JC virusa u cerebrospinalnom likvoru. Stoga je ovo prvi slučaj etiološki potvrđene PML s dokazom JC virusa u cerebrospinalnom likvoru u HIV-pozitivne bolesnice u Hrvatskoj. Medijan preživljavanja u naših bolesnika iznosio je 143 dana (raspon 17–519). Premda postoji stanovita razlika u preživljavanju bolesnika liječenih HAART-om (211 dana) i onih bez HAART-a (109), ona nije statistički značajna, vjerojatno zbog malih brojeva ($p=0,36$, Mann-Whitneyev test). Razlog slabog učinka antiretrovirusne terapije na PML je činjenica da su se bolesnici pojavljivali kasno tijekom infekcije HIV-om, te da je u 9 od 11 bolesnika upravo PML bila prva AIDS-indikatorska bolest.

Zahvala

Zahvaljujemo kolegi dr. Benediktu Weissbrichu iz Instituta za virologiju i imunologiju Sveučilišta u Würzburgu, Njemačka, na susretljivosti prilikom dijagnostičke obrade uzoraka cerebrospinalnog likvora naše bolesnice.

Acknowledgements

We are indebted to dr. Benedikt Weissbrich from the Institute for Virology and Immunobiology, Universität Würzburg, Würzburg, Germany, for his assistance in the molecular analysis of cerebrospinal fluid samples in our patient.

Literatura

- [1] Aström 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(1):93–111.
- [2] Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;1(7712):1257–60.
- [3] Flaegstad T, Rønne K, Filipe AR, et al. Prevalence of anti BK virus antibody in Portugal and Norway. *Scand J Infect Dis* 1989;21:145–7.
- [4] Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1973;127:467–70.
- [5] Shah KV, Daniel RW, Warszawski RM. High prevalence of antibodies to BK virus, an SV 40-related papovavirus, in residents of Maryland. *J Infect Dis* 1973;128:784–7.
- [6] Gardner SD. Prevalence in England of antibody to human polyomavirus (B.K.). *Br Med J* 1973;1:77–8.
- [7] Mäntyjärvi RA, Meurman OH, Vihma L, et al. A human papovavirus (B.K.): Biological properties and seroepidemiology. *Ann Clin Res* 1973;5:283–7.
- [8] Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984;2:299–313.
- [9] Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;60:162–73.
- [10] Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 1987;107:78–87.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41:1–20.
- [12] Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4(1):59–68.
- [13] Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:47–53.
- [14] Begovac J. Smjernice za antiretrovirusno liječenje odraslih bolesnika u Hrvatskoj u 2004. godini. *Infektol Glasn* 2003; 23(3):113–24.
- [15] Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. U: Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D, ur. *Textbook of AIDS medicine*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999:403–15.
- [16] Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006;61:393–401.
- [17] Price RW. Neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. U: Merigan TC, Bartlett JG, Bolognesi D, ur. *Textbook of AIDS medicine*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999:477–97.
- [18] Skolasky RL, Dal Pan GJ, Olivi A, Lenz FA, Abrams RA, McArthur JC. HIV-associated primary CNS lymphoma and utility of brain biopsy. *J Neurol Sci* 1999;163(1):32–8.
- [19] Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:253–60.
- [20] Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997;11:1–17.
- [21] Cinque P, Bossolasco S, Lundkvist A. Molecular analysis of cerebrospinal fluid in viral diseases of the central nervous system. *J Clin Virol* 2003;26:1–28.

- [22] Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J Clin Microbiol* 2005;43(8):4175–7.
- [23] Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, McArthur JC. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol* 2001;7:353–7.
- [24] Hall CD, Dafni U, Simpson D, 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;338:1345–51.
- [25] Marra CM, Rajcic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16(13):1791–7.
- [26] Royal W, 3rd, Dupont B, McGuire D, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9(3):411–9.
- [27] Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306 (5700):1380–3.
- [28] De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. The effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2000;182(4): 1077–83.
- [29] Du Pasquier RA, Korálnik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1:25–31.
- [30] Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 2006;67:1692–4.