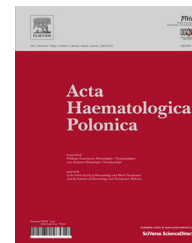




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Diagnostyka i leczenie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii



Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy

Monika Kulma-Kreft¹, Krzysztof Leśniewski-Kmak^{1,2},
Jan Maciej Zaucha^{1,2,*}

¹ Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Kierownik: dr med. Krzysztof Leśniewski-Kmak, Gdynia, Polska

² Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Janusz Kruszeński, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 09.12.2014

Zaakceptowano: 16.02.2015

Dostępne online: 26.02.2015

Słowa kluczowe:

- postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
- PML
- rytuksymab

Keywords:

- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- PML
- Rituximab

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare but a very serious complication associated inter alia with the use of new biological and immunomodulatory agents that cause long-lasting immunosuppression. This also applies to rituximab, commonly used for treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. PML may develop during, as well as after, completion of treatment with rituximab. Diagnosis of PML is not easy and poses a significant challenge for the clinician due to similarity of symptoms that occur with lymphoma infiltration of central nervous system (CNS). The paper summarizes the most recent information on the epidemiology, clinical course and treatment of PML with particular attention to patients with NHL. It also discusses recommendations of the American Academy of Neurology, published in April 2013, on the diagnosis and detection of PML in the context of their use in everyday clinical practice.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) jest rzadko występującą chorobą związaną z reaktywacją poliomawirusa JC (JCV), zwykle towarzyszącą stanom przebiega-

jącym z immunosupresją. Najczęstszą jej przyczyną pozostaje nadal nabyty zespół upośledzenia odporności w przebiegu infekcji wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*). Jednak wskutek wprowadzania do użytku nowych leków biologicznych powodujących głęboką immunosupresję, takich jak rytuksymab, natalizumab czy efalizumab,

* Adres do korespondencji: Gdyńskie Centrum Onkologii, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia, Polska.

Adres email: jzaucha@gumed.edu.pl (J.M. Zaucha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.003>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

w leczeniu m.in. chorób reumatologicznych czy hematologicznych zaczęły pojawiać się doniesienia o przypadkach zachorowań na PML także u osób niezakażonych wirusem HIV. Ocenia się, że częstość występowania PML wynosi około 2–2,89 przypadka na 100 tys. pacjentów leczonych rytuksymabem (R) na rok, ale dane te są trudne do jednoznacznego określenia [1]. Częstość występowania PML podana w charakterystyce produktu mabthera® jest określana na <1:10 000 (należy pamiętać, że są to zarówno chorzy z chorobami rozrostowymi, jak i pacjenci leczeni z powodu chorób reumatologicznych). W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących epidemiologii PML. Nie jest dostępny globalny rejestr zachorowań, stąd nie ma jednoznacznych danych, ile stwierdzono przypadków PML u chorych z NHL, HIV-negatywnych, leczonych rytuksymabem. Początkowo znaczny odsetek prac na temat PML stanowiły opisy przypadków, które trudno było zweryfikować. W pierwszej pracy retrospektywnej García-Suárez i wsp. oceniono 46 przypadków zawartych w piśmiennictwie w latach 1958–2004 [2]. Kolejne prace przedstawiały przegląd dostępnych baz danych – np. *US Department of Veteran's Affairs* w latach 1999–2012, gdzie stwierdzono pięć przypadków PML w opisanym wcześniej populacji [3]. Carson i wsp. przeprowadzili analizę 57 przypadków z lat 1997–2008, które uzyskali przez ocenę piśmiennictwa, danych FDA (*Food and Drug Administration, USA*), producenta leku oraz przypadków z 12 centrów onkologicznych i ośrodków akademickich [4]. Na podstawie powyższych danych, ostatecznie trudno jest jednoznacznie ocenić częstość występowania tego powikłania w trakcie leczenia R. Biorąc jednak pod uwagę liczbę leczonych chorych rytuksymabem, wydaje się być ono niezwykle rzadkie.

Do początku 2014 roku w Polsce nie donoszono o wystąpieniu tego powikłania. Nie jest jasne, czy wynikało to z faktu niewystąpienia ani jednego takiego przypadku, czy też nie został on rozpoznany jako działanie niepożądane R z uwagi na niejednoznaczny obraz kliniczny. Celem niniejszej pracy jest omówienie epidemiologii, przebiegu klinicznego, leczenia, a w szczególności rozpoznawania PML w oparciu o zalecenia Amerykańskiej Akademii Neurologii z kwietnia 2013 roku.

Patomechanizm PML

Uważa się, że PML wynika z reaktywacji zakażenia wirusem polyoma JC (JCV). Wirusy polyoma należą do rodziny mającej mały, okrągły genom zawierający podwójną nić DNA. Po raz pierwszy zostały wykryte w 1953 roku u gryzoni, kiedy powiązano je z tworzeniem mnogich guzowatych zmian – stąd też wywodzi się ich nazwa – „polyoma”, co oznacza „wiele guzów”. Wirusy z tej rodziny występujące u człowieka, BK oraz JC, opisano po raz pierwszy w latach 70. ubiegłego wieku, nadając im nazwy wywodzące się od inicjałów pacjentów, u których je wykryto [5]. Do chwili obecnej opisano około 10 różnych typów wirusów polyoma występujących u ludzi. Wirusy te mają duże znaczenie w patologii z dwóch względów. Po pierwsze, po zwykle bezobjawowym zakażeniu może dojść w określonych warunkach do rozwoju specyficznej patologii narządowej związanej z działalnością wirusa, np. destrukcja komórek produkujących mielinę. Po drugie, wirusy

te mogą powodować zmiany w ludzkim genomie, co prawdopodobnie prowadzi do rozwoju zmian nowotworowych – najsilniej dowiedziono tego w przypadku *Merkel cell polyomavirus* ściśle powiązanego z rakiem neuroendokrynnym z komórek Merkla – niezwykle agresywnym nowotworem skóry [6].

Polyomavirus JC

JCV jest wirusem DNA po raz pierwszy wyizolowanym w 1971 roku z mózgu pacjenta o inicjałach JC (John Cunningham), zmarłego wskutek PML w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Pierwszy kontakt człowieka z JCV następuje we wczesnym dzieciństwie i prowadzi do rozwoju wirerii, która zostaje dość szybko opanowana przez układ odpornościowy. Zwykle zakażenie ma przebieg łagodny lub bezobjawowy. Wrota zakażenia nie są do końca jasne, sugeruje się, że mogą to być migdałki podniebienne lub układ trawienny. Wirus nie jest jednak usuwany w całości z organizmu i przechodzi w stan latentny. Nie jest jednak do końca jasne, jakie komórki organizmu stanowią jego rezerwuuar. JCV może być wykrywany w obrębie nerek, (gdzie może podlegać okresowo replikacji bez cech procesu chorobowego), migdałków, mózgu oraz obwodowych leukocytów we krwi, mimo że nie powoduje żadnych zmian patologicznych [5]. Uważa się, że obecność wirusa JC w mózgu stanowi jego prawdziwie latentną formę, w której wykrywana jest tylko obecność materiału genetycznego wirusa przy nieobecności jego białek. Przyczyny reaktywacji wirusa i jego aktywnej replikacji powodującej określone zmiany patologiczne nie są do końca jasne. Z całą pewnością niezbędne do tego są zaburzenia układu odpornościowego. Prawdopodobnie jednak również inne przyczyny, takie jak: osobnicze predyspozycje związane z obecnością wirusa w obrębie różnych tkanek, wiek chorego, choroby dodatkowe, mają na to istotny wpływ [7].

Uszkodzenie CUN w przebiegu reaktywacji JCV

Reaktywacja JCV w komórkach produkujących mielinę powoduje ich stopniową destrukcję. Początkowo uszkodzenia widoczne są tylko na poziomie mikroskopowym, jednak w miarę postępu procesu dochodzi do powstawania obszarów demielinizacji, które można zaobserwować w badaniach obrazowych. W naturalnym przebiegu PML wirus JC wpływa na funkcję oraz wygląd pozostałych składowych tkanki mózgowia, m.in. pojawiają się nieprawidłowe astrocyty zwane „dziwacznymi” oraz powiększone jądra oligodendrogleju [8]. Z powyższego wynika, że sama obecność materiału genetycznego wirusa w tkance nerwowej nie jest wystarczająca do rozpoznania PML, niezbędne jest wykazanie, że mamy do czynienia z aktywną replikacją wirusa, a nie tylko z jego formą latentną.

Rytuksymab

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z antygenem CD20, który jest obecny w ponad 90%

przypadków na komórkach chłoniaków niezmiernych z komórek B. Połączenie to powoduje śmierć komórki przez działanie kilku mechanizmów m.in. apoptozy, cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza oraz cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał [9]. Antygen CD20 jest obecny również na powierzchni zdrowych, dojrzałych limfocytów B, co powoduje obniżenie ich liczby w trakcie oraz 6–12 miesięcy po leczeniu R, u części chorych może to trwać dłużej [9]. Czas połowicznej eliminacji leku jest zależny od dawkowania, typu choroby, płci oraz osobniczych różnic i wynosi u chorych na NHL 6,1–52 dni (mediana 22 dni), R może być jednak wykrywany w osoczu nawet 3–6 miesięcy po ostatnim podaniu [9].

PML u chorych leczonych rytuksymabem

Pierwsze doniesienia o postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii występującej u chorych z NHL leczonych R skojarzonym z chemioterapią wielolekową pojawiły się w 2002 roku, opisano wówczas dwa przypadki [10]. W następnych latach donoszono o kolejnych 24 zachorowaniach u chorych hematologicznych oraz 2 leczonych z powodu tocznia, w efekcie czego w lutym 2006 Food and Drug Administration (FDA) i European Medicines Agency (EMA) nakazały wprowadzenie dodatkowego ostrzeżenia w charakterystyce produktu leczniczego R o zwiększonym ryzyku występowania PML [11].

Diagnostyka PML u chorych na NHL leczonych R nie jest łatwa. Objawy PML mogą być trudne do zróżnicowania z innymi procesami chorobowymi lub objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem innych leków – zwłaszcza cytostatyków. Pierwsze objawy są zwykle dyskretne, dotyczą zwłaszcza zmian osobowości. Nieuwzględnienie diagnostyki PML już na tym etapie może skutkować podjęciem niewłaściwych decyzji diagnostyczno-terapeutycznych. Czasem objawy mogą przypominać neuroinfekcje pochodzenia czy to bakteryjnego, grzybiczego, czy o etiologii wirusowej niezwiązanej z rodziną polyoma. W diagnostyce różnicowej należy odróżnić je od zaburzeń psychicznych, wpływu leków na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) lub ewentualności jego zajęcia przez proces nowotworowy.

Dotąd rozpoznanie ustalane było na podstawie nie do końca pewnych przesłanek klinicznych, a ponadto zaplanowanie i wybór rodzaju badań diagnostycznych mających potwierdzić lub wykluczyć PML nie zawsze były oczywiste. Podejmowano wiele prób usystematyzowania sposobu stawiania rozpoznania, ale wydaje się, że dopiero wydane w kwietniu 2013 roku zalecenia Sekcji Chorób Neuroinfekcyjnych Amerykańskiej Akademii Neurologii (American Academy of Neurology; AAN) dają przejrzyste i w miarę proste w użyciu algorytmy diagnostyczne [12].

Algorytmy diagnostyczne AAN

AAN wyróżnia dwa algorytmy diagnostyczne PML: oparty na danych histopatologicznych oraz na klinicznych [12].

Algorytm oparty na danych histopatologicznych

W algorytmie diagnostyki opartej na danych histopatologicznych znalazły się trzy elementy: wynik klasycznego badania histopatologicznego, wynik badań immunohistochemicznych lub za pomocą mikroskopii elektronowej oraz wynik badania molekularnego (Tab. 1), które obecne razem umożliwiają definitywne rozpoznanie PML.

Klasyczna triada histopatologiczna obejmuje: demielinizację, obecność „dziwacznych” astrocytów, powiększenie jąder oligodendrogleju. Wynika ona z aktywnej replikacji wirusa JC w komórkach mózgu prowadzącej do powstania pełnych cząsteczek wirusa oraz uszkodzenia tkanki mózgowej. W tym algorytmie warunkiem *sine qua non* rozpoznania PML jest obecność triady histopatologicznej oraz wykazanie wirusa JCV w tkance albo za pomocą badań immunohistochemicznych lub mikroskopii elektronowej, albo za pomocą badań molekularnych (badanie PCR). To ostatnie nie jest jednak niezbędne, co po części wynika z praktycznych uwarunkowań (nie zawsze jest dostępny materiał do badań). Co ciekawe, algorytm nie odnosi się do sytuacji, w której stwierdza się obecność triady i wykrywa się wirusa za pomocą badań obrazowych, a nie potwierdza się obecności wirusa JCV za pomocą badania PCR [12]. W pracy Samorei i wsp. wykazano możliwość wystąpienia nierównomiernego

Tabela I – Diagnostyka PML na podstawie wyniku histopatologicznego wycinków pobranych z biopsji mózgu z okolic zmienionych patologicznie

Table I – Diagnosis of PML based on the results of histopathological assessment of brain biopsy taken from the pathologically changed area of the brain

Rozpoznanie PML	Klasyczna triada histopatologiczna	Immunohistochemia lub mikroskopia elektronowa	PCR tkanki w kierunku JCV
DEFINITYWNE	POZ	POZ	POZ
DEFINITYWNE	POZ	NEG/ND	POZ
DEFINITYWNE	POZ	POZ	NEG/ND
PRAWDOPODOBNE	POZ	NEG	NEG/ND
MOŻLIWE	NEG	POZ	NEG/ND
NIEMOŻLIWE	NEG	NEG	NEG/ND

POZ = pozytywny; NEG = negatywny; ND = nie wykonano, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy

rozkładu zainfekowania JCV tkanki nerwowej, gdzie w obrębie mózgu u tego samego chorego jednocześnie wykryto obszary bez zajęcia PML (PCR negatywne) oraz z różnym stopniem aktywności procesu – od niewielkiego do znacznego nasilenia (PCR dodatni) [13]. Prowadzi to jednak do pewnych niejasności. Przykładem jest chory z naszego ośrodka, u którego mimo obecności triady histopatologicznej oraz wykazania cząsteczek wirusa w mikroskopii elektronowej, nie udało się potwierdzić obecności DNA wirusa badaniem PCR. W efekcie mimo formalnego spełnienia kryteriów histopatologicznych proponowanych przez AAN rozpoznanie PML było kwestionowane szczególnie wobec jednoznacznego wykrycia izolowanej progresji chłoniaka w CUN [14].

Algorytm oparty na danych histopatologicznych wymaga przeprowadzenia przyżyciowo biopsji mózgowia, ale to zwykle wiąże się z szeregiem problemów klinicznych. Często stan chorego uniemożliwia przeprowadzenie tej wysoko inwazyjnej metody diagnostycznej. Nadto obarczona jest ona znacznym ryzykiem, a nie zawsze pozwala na sformułowanie ostatecznej odpowiedzi na pytania diagnostyczne. Do tego nie zawsze materiał będzie reprezentatywny – można wyobrazić sobie sytuację, w której pobranie zostanie materiał z okolicy, że nie zostanie stwierdzona obecność wirusa lub triady histopatologicznej. Z tego względu zalecenia AAN proponują drugi algorytm oparty na danych klinicznych.

Algorytm oparty na danych klinicznych

Algorytm oparty na danych klinicznych pozwala na rozpoznanie PML bez pobierania tkanki mózgowej. Obejmuje on 3 składowe (Tabela 2): dane kliniczne, dane z badań obrazowych oraz wyniki PCR płynu mózgowo-rdzeniowego.

Pierwsze objawy PML są, jak wspomniano wcześniej, zwykle bardzo dyskretne – często to rodzina chorego zauważa je jako pierwsza – pojawiają się nieznaczne zmiany osobowości, zachowania (30–50% przypadków) lub zaburzenia psychiatryczne. Do najbardziej charakterystycznych należy zaliczyć zaburzenia dotyczące pamięci krótkotrwałej, osłabienie funkcji kognitywnych oraz senność, często przy braku objawów neurologicznych ogniskowych. Dla lekarza stają się one bardziej widoczne w miarę postępu choroby, pojawia się osłabienie siły mięśniowej, zaburzenia czucia głębokiego, afazja czuciowo-ruchowa, zaburzenia widzenia

do ślepoty włącznie, zaburzenia mowy. Rzadkością są objawy zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego z bólami głowy, podwójnym widzeniem, nudnościami czy wymiotami. PML nie dotyczy układu nerwowego obwodowego, nie stwierdza się również objawów oponowych. Pełne badanie neurologiczne jest niezbędne do wysunięcia podejrzenia PML. Obraz kliniczny może być bardzo zróżnicowany i nietypowy dla PML. Z całą pewnością lekarza powinno zaalarmować zgłaszanie przez rodzinę lub chorego, w trakcie lub po zakończeniu terapii z R, nietypowych zmian osobowości lub zachowania.

Kolejny ważny element diagnostyki stanowią badania obrazowe. Najbardziej miarodajnym badaniem polecanym w diagnostyce PML jest rezonans magnetyczny (MRI) ośrodkowego układu nerwowego z użyciem kontrastu. Inne badania (TK, PET, SPECT), ze względu na fałszywe wyniki, nie są zalecane. Wynika to między innymi z faktu, że zmiany dotyczące istoty białej są lepiej widocznej w badaniu MRI niż TK. Mogą dotyczyć każdej lokalizacji, jednak przestrzeń podkorowa jest najbardziej typowa, podczas gdy tylny dół oraz torebka zewnętrzna nie są charakterystyczną lokalizacją PML, co jednak nie wyklucza występowania zmian w tej okolicy (wg różnych autorów, izolowane zajęcie dołu tylnego dotyczyć może nawet 10% przypadków PML). Wzmocnienie po podaniu kontrastu pojawia się rzadko i głównie dotyczy obwodowych części zmian widocznych w MRI. Nie stwierdza się efektu masy, masywnego obrzęku czy zmian z intensywnym wzmocnieniem wokół [15].

Największą wartość w diagnostyce PML ma PCR płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku JCV – wykazuje wysoką specyficzność i czułość. Należy pamiętać, że próbka do badania nie może zostać skażona krwią ze względu na ryzyko fałszywych wyników badań w sytuacji istniejącej wiremii bez zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym. Negatywny wynik badania PCR nie musi świadczyć o braku PML – opisano przypadki PML potwierdzone badaniem histopatologicznym tkanki mózgowej bez obecności wirusa JCV w PMR [16]. Jednak w algorytmie klinicznym brak dodatniego badania PCR w PMR nie pozwala na pewne rozpoznanie PML. Ujemny wynik może występować w początkowej fazie PML, przy współistnieniu stwardnienia rozsianego, chorób autoimmunizacyjnych czy przy dobrej reakcji na leczenie antyretrowirusowe w infekcji HIV. Z drugiej strony izolowane wykrycie materiału DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym

Tabela II – Diagnostyka PML w oparciu o dane kliniczne, wyniki badań obrazowych oraz PCR płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku JCV

Table II – Diagnosis of PML based on clinical, imaging data and results of PCR against JCV in cerebrospinal fluid

Rozpoznanie PML	Dane kliniczne	Dane z badań obrazowych	PCR płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku JCV
DEFINITYWNE	POZ	POZ	POZ
PRAWDOPODOBNE	POZ	NEG	POZ
PRAWDOPODOBNE	NEG	POZ	POZ
MOŻLIWE	POZ	POZ	NEG/ND
MOŻLIWE	NEG	NEG	POZ
NIEMOŻLIWE	POZ	NEG	NEG
NIEMOŻLIWE	NEG	POZ	NEG
NIEMOŻLIWE	NEG	NEG	NEG

POZ = pozytywny; NEG = negatywny; ND = nie wykonano, PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy.

bez występowania objawów klinicznych i bez typowych zmian w MRI nie jest dowodem na PML – w pracach stwierdzano dodatkowo PCR u ok 0,5% chorych bez cech PML [17]. Badanie ogólne PMR nie przynosi istotnych informacji – nie stwierdzono żadnych charakterystycznych zmian w jego składzie mogących sugerować PML. Wykrywanie materiału genetycznego JCV w surowicy czy moczu nie jest uznawane za wartościowe badanie w diagnostyce PML [18].

Leczenie

Nie ma specyficznego leczenia przeciwwirusowego w kierunku JCV [19]. Postępowanie jest dwukierunkowe – z jednej strony próby leczenia przeciwwirusowego, z drugiej poprawa stanu immunologicznego organizmu. Pierwsze podejście jest trudne z wielu względów – brak badań klinicznych u tej grupy chorych, trudności z badaniem wirusa *in vitro* oraz sama patofizjologia PML, która jest często rozpoznawana w momencie, gdy wirus poczyni nieodwracalne szkody w tkance mózgowej. Poprawa stanu immunologicznego ma główne znaczenie u pacjentów HIV-dodatnich, u których wykazano, że intensywne terapię antyretrowirusową poprawia rokowanie chorego z PML. W przypadkach PML u chorych HIV-negatywnych stwierdzono efekt po zastosowaniu arabinozydu cytarabiny – jest to jednak postępowanie, które przynosi pozytywny efekt jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów. W niektórych sytuacjach rozważana bywa plazmafereza (dotyczy to jednak głównie chorych leczonych natalizumabem) – niestety nadal podstawą postępowania jest leczenie objawowe [20].

Rokowanie

Szybkie rozpoznanie nie wpływa niestety na rokowanie chorego. Większość przypadków kończy się śmiercią – przykładowo w pracy Crasona i wsp. wśród 57 przypadków PML śmiercią zakończyło się w 52. Co interesujące, im krótszy był czas rozwoju choroby od momentu zakończenia leczenia, tym gorsze rokowanie i większe prawdopodobieństwo zgonu w przebiegu PML (w przytaczanej pracy <3 mies. – 100% śmiertelność, >3 mies. – 84%) [4]. W charakterystyce produktu leczniczego producent zaleca wstrzymanie podawania leku w razie podejrzenia PML oraz podjęcia indywidualnej decyzji co do dalszego sposobu postępowania u konkretnego chorego [9].

Podsumowanie

O wystąpieniu postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii u chorych leczonych rytuksymabem należy myśleć w sytuacji pojawienia się nietypowych, postępujących zaburzeń osobowości, w trakcie lub po zakończeniu leczenia. Mimo że jest to rzadkie powikłanie, to jednak z powodu niepomyślnego rokowania jest ono bardzo groźne. W diagnostyce w pierwszej kolejności należy wykonać badanie rezonansu magnetycznego OUN i przy podejrzeniu PML należy wykonać badanie PCR płynu mózgowo-rdzeniowego.

W przypadku wykrycia JCV rozpoznanie jest wówczas pewne. W przypadku wykonania biopsji mózgu definitywnie za diagnozę PML przemawia obecność triady histopatologicznej, wykrycie obecności wirusa przez badanie tkanki mózgowej mikroskopią elektronową lub przez ocenę immuno-histochemiczną lub ocenę obecności materiału genetycznego wirusa JC. Wystarczy stwierdzenie obecności wirusa poprzez którekolwiek ze wspomnianych wcześniej badań.

W sytuacji gdy nie dysponujemy próbką tkanki mózgowej, badaniem o największej czułości i specyficzności jest dodatni wynik badania PCR płynu mózgowo-rdzeniowego, zwłaszcza w sytuacji obecności typowych zmian w MRI OUN oraz typowych objawów klinicznych, dlatego też badanie to stanowi niezbędny składnik algorytmu rozpoznawania PML. Chorzy z rozpoznaniem definitywnym lub prawdopodobnym powinni być leczeni jak PML, natomiast postępowanie w sytuacji, gdzie rozpoznanie jest oceniane jako możliwe, zależy od decyzji lekarza.

Wkład autorów/Authors' contributions

JMZ, – koncepcja pracy, zebranie i interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. MKK – koncepcja pracy, interpretacja danych, przygotowanie pracy, przygotowanie literatury. KKK – zebranie danych.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, et al. Inclusion of rituximab in treatment protocols for non-Hodgkin's lymphomas and risk for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Oncologist* 2010;15:1214-1219.
- [2] Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I, Banas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80:271-281.
- [3] Rao G, Georgantopoulos P, Haddock KS, et al. First Estimates of Incidence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Developing Among 10,459 Non-HIV Lymphoma VA Patients Who Receive Rituximab: Results

- From the Veterans Administration Database (1999–2012). ASH Annual Meeting Abstracts 2012;120:2752.
- [4] Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834–4840.
- [5] Daniel AM, Swenson JJ, Mayreddy RP, Khalili K, Frisque RJ. Sequences within the early and late promoters of archetype JC virus restrict viral DNA replication and infectivity. *Virology* 1991;216:90–101.
- [6] White MK, Gordon J, Khalili K. The rapidly expanding family of human polyomaviruses: recent developments in understanding their life cycle and role in human pathology. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003206.
- [7] White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy—revisited. *J Infect Dis* 2011;203:578–586.
- [8] Tan CS, Ellis LC, Wuthrich C, 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.
- [9] MabThera, INN-rituximab - European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use 2009 [cited 2014-12-05]; Available from: <http://www.ema.europa.eu/.../WC500025826.pdf>.
- [10] Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood* 2002;99:1486–1488.
- [11] Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - Information for Healthcare Professionals: Rituximab (marketed as Rituxan). FDA ALERT 2006 [cited 2014 2014-12-05]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126519.htm>.
- [12] Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013;80:1430–1438.
- [13] Samorei IW, Schmid M, Pawlita M, et al. High sensitivity detection of JC-virus DNA in postmortem brain tissue by in situ PCR. *J Neurovirol* 2000;6:61–74.
- [14] Kulma-Kreft M, Tukaj C, Rymkiewicz G, et al. Diagnostics of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Concomitant Lymphoma Infiltration of Central Nervous System During R-CHOP Chemotherapy – A Case Presentation and Review of the Literature. *J Hem Oncol Research* 2014;1:1–7.
- [15] 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.
- [16] Kuhle J, Gosert R, Buhler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology* 2011;77:2010–2016.
- [17] Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravell M, 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.
- [18] Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295–303.
- [19] Kalisch A, Wilhelm M, Erbguth F, Birkmann J. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with a hematological malignancy: review of therapeutic options. *Chemotherapy* 2014;60:47–53.
- [20] Fox R. Advances in the management of PML: focus on natalizumab. *Cleve Clin J Med* 2011;78:S33–S37.