

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

Progressive multifocal leucoencephalopathy

¹ Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

² Zakład Diagnostyki Wirusologicznej Katedry Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Śląskiej Akademii Medycznej

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UML, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML) jest zawsze śmiertelną postępującą chorobą demielinizacyjną wywołaną wirusem JC (nazwa pochodzi od inicjałów chorego, od którego wyizolowano po raz pierwszy wirus, Johna Cunninghama) należącym do rodziny *Polyomaviridae*. Poprzednio wirus JC zaliczano do rodziny *Papovaviridae* obejmującej także papillomawirusy. Wirus JC był izolowany z mózgu w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i jest uznany za czynnik etiologiczny, aczkolwiek może wywoływać także schorzenia nerek i górnego układu oddechowego. Sugestie wirusowej etiologii PML uwzględniono już w latach pięćdziesiątych, ale dopiero badania ultrastrukturalne Gabrielle Zu Rhein wykazały obecność struktur identycznych z wirionami wirusów *polyoma*. Zmiany mikroskopowe są zwykle bardziej nasilone niż zmiany widoczne w badaniu makroskopowym. Najczęściej są to symetryczne, rozlane ogniska podkorowej demielinizacji, od mikroskopowych do dużych, zlewających się i obejmujących większość istoty białej na danym obszarze. W ogniskach tych spotyka się duże bazofilne jądra oligodendrocytów, zawierające wtręty wirusowe oraz przerosłe, dziwaczne komórki astrogleju.

SŁOWA KLUCZOWE: wirus JC, papowa, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zapalenia mózgu, neuropatologia

Summary

Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) is an invariably lethal, progressive demyelinating disease, caused by the JC virus (the term consists of initials of the patient, in whom the virus has been first isolated – John Cunningham), of the *Polyomaviridae* family. Before, the JC virus was enumerated among the *Papovaviridae*, a family which includes also papillomaviruses. The JC virus has been isolated from brains of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy and is considered the etiologic factor here, although it may also cause renal and upper respiratory tract diseases. Suggestions about viral aetiology of PML appeared as early as the '50s, but only ultrastructural studies by Gabrielle Zu Rhein revealed structures identical to virions of *polyoma* viruses. Microscopic lesions are usually much more pronounced than those visible by naked eye. Most often, these are symmetric, diffuse foci of subcortical demyelination, ranging from microscopic to large, confluent and encompassing most of the white matter in a particular area. Within these foci visible are oligodendrocytes featuring large basophilic nuclei with viral inclusion bodies and hypertrophic, monster astroglial cells.

KEY WORDS: JC virus, *Papovaviridae*, progressive multifocal leucoencephalopathy, encephalitis, neuropathology

Definicja. PML jest zawsze śmiertelną, postępującą chorobą demielinizacyjną wywołaną wirusem JC (nazwa pochodzi od inicjałów chorego, od którego wyizolowano po raz pierwszy wirus, Johna Cunninghama) należącym do rodziny *Polyomaviridae*. Poprzednio wirus JC zaliczano do rodziny *Papovaviridae* obejmującej także papillomawirusy⁽¹⁾.

Etiologia. Wirus JC był izolowany z mózgu w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii i jest uznany za czynnik etiologiczny, aczkolwiek może wywoływać także schorzenia nerek i górnego układu oddechowego. Sugestie wirusowej etiologii PML uwzględniono już w latach pięćdziesiątych, ale dopiero badania ultrastrukturalne Gabrielle Zu Rhein⁽²⁾ wykazały obecność struktur identycznych z wirionami wirusów *polyoma*. Pierwotna prezentacja pani Zu Rhein miała miejsce na kongresie i została przyjęta z niedowierzaniem.

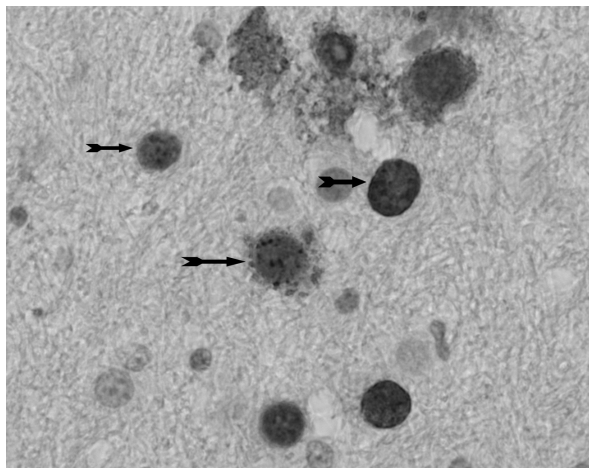
WIRUSY DNA – DWUNICIOWY DNA (dsDNA)

Rodzina: *Polyomaviridae*

Rodzaj: *Polyomavirus*

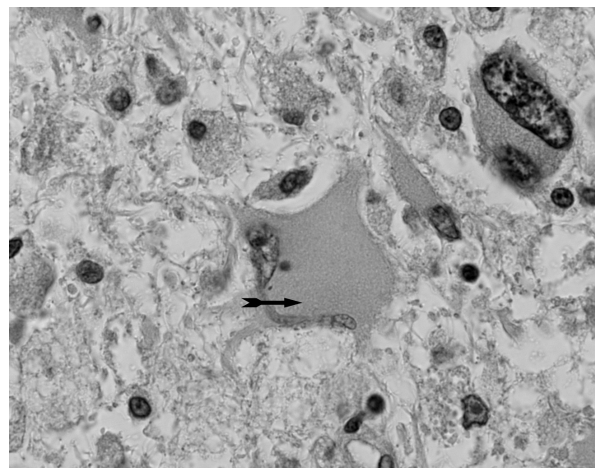
Gatunki: *JC polyomavirus* (JCPyV) – wirus JC
BK polyomavirus (BKPyV) – wirus BK

Epidemiologia. W prawidłowej populacji przeciwciała przeciwko JC występują w około 70-80%. W okresie przed pandemią AIDS występowanie PML było prawie zawsze powiązane z obniżeniem komórkowej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu białaczek (zwłaszcza przewlekłej białaczki limfatycznej), chłoniaków oraz immunosupresji (np. przeszczepy narządów). Obecnie PML jest częstą (5-10%) infekcją oportunistyczną w przebiegu AIDS, co stanowi około 80% wszystkich przypadków PML. Związek między wirusami JC i HIV nie jest jasny. Wiadomo, że duży antygen T wirusa JC transaktywuje LTR-HIV-1⁽³⁾ i odwrotnie – późny promotor JC jest aktywowany przez upTAR (*HIV-1 Tat-responsive DNA element*) zawarty w promotorze JCV^(4,5).



Rys. 1. Bazofilne jądra oligodendrogleju (strzałki)

Badania neuropatologiczne⁽⁶⁻¹⁸⁾. Makroskopowo mózgowie często nie wykazuje żadnych zmian, ale niekiedy widoczne są szare lub szaro-brązowe, różnej wielkości ogniska o galaretowatej konsystencji. Zmiany te są zwykle umiejscowione na pograniczu kory i istoty białej lub w istocie białej. Zmiany mikroskopowe są zazwyczaj bardziej nasilone niż zmiany widoczne w badaniu makroskopowym. Często są to symetryczne, rozlane ogniska podkorowej demielinizacji, od mikroskopowych do dużych, zlewających się i obejmujących większość istoty białej na danym obszarze. Zmiany dotyczą najczęściej istoty białej, ale także kory i jąder podkorowych, niekiedy występują również w mózdzku, pniu mózgu i rdzeniu. W ogniskach tych spotyka się duże bazofilne jądra oligodendrocytów (rys. 1) zawierające wtręty wirusowe oraz przerosłe, dziwaczne komórki astrogleju (rys. 2), z płatowatą, kwasochłonną cytoplazmą oraz powiększonymi, pęcherzykowatymi jądrami z gruboziarnistą, bryłowatą, nierównomiernie rozłożoną chromatyną, wykazujące ekspresję antygenów MHC klasy I⁽⁶⁾. Te dziwaczne postaci astrocytów przypominają atypowe astrocyty, co może prowadzić do mylnego rozpoznania glejaka. Jednak w odróżnieniu od zmian nowotworowych, w PML występuje niewielka komórkowość, mitozy są rzadkie, chociaż mogą pojawiać się atypowe figury podziału, a ponadto widoczne są wtręty wirusowe w oligodendrocytach. Zmianom demielinizacyjnym towarzyszą zwykle liczne makrofagi piankowate. W klasycznej postaci PML nacieki zapalne złożone są prawie wyłącznie z makrofagów i z jedynie nielicznych limfocytów. W przypadkach PML w przebiegu AIDS mogą jednak pojawiać się intensywne limfocytarne nacieki zapalne, a nawet ogniska martwicy. Poziom limfocytów CD4 i CD8 koreluje z przeżyciem powyżej 12 miesięcy⁽⁷⁾. W płynie mózgowo-rdzeniowym wykrywa się przeciwciała anty-JC⁽⁸⁾. Metodami immunohistochemicznymi wykrywa się antygeny wirusa, zaś metodami hybrydyzacji *in situ* lub PCR – jego DNA. Wirus JC można również uwidocznnić metodami mikroskopowo-elektronowymi.



Rys. 2. Dziwaczna, przerosła komórka astrocytu (strzałka)

Obraz kliniczny. Choroba rozwija się w ciągu kilku dni lub (rzadziej) tygodni. Typowe są: niedowład jednostronny przechodzący w porażenie czterokończynowe, afazja, ślepotą korową, wreszcie zaburzenia świadomości kończące się śpiączką. Drgawki są rzadkie. Śmierć następuje w przebiegu od kilku do 20 tygodni. Płyn mózgowo-rdzeniowy jest zwykle prawidłowy. Badania CT i MRI pozwalają uwidocznnić ogniska demielinizacyjne. Wirusologiczne badania laboratoryjne są możliwe z pomocą hodowli gębowej *in vitro* oraz z pomocą PCR o wysokiej wartości potwierdzającej (swoistość do 95%).

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Major E.O.: Human Polyomavirus. W: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. i wsp.: Fields Virology. Wyd. 4, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001.
2. Zu Rhein G.M.: Ultrastructural studies in progressive multifocal leucoencephalopathy a demyelinating disease of man of probable viral aetiology. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1969; 36 (supl.): 463-487.
3. Gendelman H.E., Phelps W., Feigengau L. i wsp.: Transactivation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequence by DNA viruses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1986; 83: 9759-9763.
4. Chowdhury M., Taylor J.P., Chang C.F. i wsp.: Evidence that a sequence similar to TAR is important for induction of the JC virus late promoter by human immunodeficiency virus type 1 Tat. *J. Virol.* 1992; 66: 7355-7361.
5. Tada H., Rappaport J., Lashgari M. i wsp.: Transactivation of the JC virus late promoter by the tat protein of type 1 human immunodeficiency virus in glial cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1990; 87: 3479-3483.
6. Achim C.L., Wiley C.A.: Expression of major histocompatibility complex antigens in the brains of patients with progressive multifocal leucoencephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1992; 51: 257-263.
7. Alesch F., Armbruster C., Budka H.: Diagnostic value of stereotactic biopsy of cerebral lesions in patients with AIDS. *Acta Neurochir. (Wien)* 1995; 134: 214.
8. Bertrand E., Lewandowska E., Nerurkar V. i wsp.: Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) and cerebral toxoplasmosis in an adult patient, with no symptoms of underlying immunosuppressing illness. *Folia Neuropathol.* 1998; 36: 229-234.
9. Budka H., Shah K.V.: Papovavirus antigens in paraffin sections of PML brains. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1983; 105: 299-309.
10. Budka H.: Human immunodeficiency virus (HIV)-induced disease of the central nervous system: pathology and implications for pathogenesis. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1989; 77: 225-236.
11. Damska M., Korthals J., Mossakowski M.J.: Progressive multifocal leucoencephalopathy. *Neuropatol. Pol.* 1972; 10: 545-554.
12. Lang W., Miklossy J., Deruaz J.P. i wsp.: Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1989; 77: 379-390.
13. Liberski P.P., Alwasiak J., Wegrzyn Z.: Atypical progressive multifocal leucoencephalopathy and primary cerebral lymphoma. *Neuropatol. Pol.* 1982; 20: 413-419.
14. Liberski P.P.: Wirusy powolne układu nerwowego człowieka i zwierząt. Część IV. Leukoencefalopatia postępująca wielogniskowa. *Post. Hig. Med. Dosw.* 1983; 37: 389-406.
15. Mossakowski M.J., Zelman I.B.: Pathomorphological variations of the AIDS-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *Folia Neuropathol.* 2000; 38: 91-100.
16. Nowak-Michalska T., Barcikowska M., Kida E. i wsp.: A case of progressive multifocal leucoencephalopathy during chronic lymphocytic leukaemia. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1993; 27: 905-912.
17. Prusinski A., Kabza J., Liberski P.P. i wsp.: Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia jako powikłanie leczenia immunosupresyjnego i immunostatycznego. *Wiad. Lek.* 1984; 37: 73-77.
18. Schmidbauer M., Budka H., Shah K.V.: Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) in AIDS and in the pre-AIDS era. A neuropathological comparison using immunocytochemistry and in situ DNA hybridization for virus detection. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1990; 80: 375-380.