

- associated isoforms of the prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. // Electrophoresis.-2002.-23.-P.347-355.
36. Zerr I., Schulz-Schaeffer W.J., Giese A. et. al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. // Ann. Neurol.-2000.-48.-P. 323-329.
37. Zoo W., Gambetty P. From microbes to prions: the final proof of the prion hypothesis. // Cell.-2005.- April 22.-vol. 121.-P. 155-162.

М.Н. Захарова

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

ИЦН РАМН. Москва

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) – это редкое прогрессирующее, в основном фатальное, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) вызванное реактивацией существующего в латентном состоянии папова вируса (JC вируса) при иммунодефицитных состояниях.

Первое описание двух случаев, похожих на ПМЛ, принадлежит Halervorden J. (1930). Термин ПМЛ был введен Astrom K.E. (1958) [2], который выделил ПМЛ в самостоятельное заболевание. Первые случаи ПМЛ были описаны им при лимфолипролиферативных заболеваниях – хроническом лимфолейкозе, Ходжкинской лимфоме. Предположение о вирусной этиологии заболевания впервые было высказано в работах Rhein G.M. в 1965 году после идентификации внутриядерных включений в олигодендроглиоцитах [38].

Вирусная этиология ПМЛ была установлена в 1971 году, когда из мозга больного John Cunningham (JC) был выделен вирус, получивший название JC вирус [35]. В 1984 году было установлено, что JC вирус является ДНК содержащим вирусом семейства папова вирусов [16].

Эпидемиология

В развитии эпидемиологических исследований при ПМЛ можно выделить 4 этапа:

1. До 80-х годов ПМЛ являлась редким заболеванием; заболеваемость составляла 1:1000000 человек. С 1958 по 1984 годы всего описано 230 случаев ПМЛ. До эпидемии СПИД 80% случаев ПМЛ было связано с лимфолипролиферативными заболеваниями, Ходжкинской лимфомой, тяжелыми формами туберкулеза.

2. С начала 90 годов (1990-1996 гг.), в связи с ростом ВИЧ-инфекции, заболеваемость ПМЛ выросла в 5 раз и в настоящее время составляет 1:200000 человек в популяции [21, 37]. При этом среди ВИЧ инфицированных встречаемость ПМЛ до применения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) составляет 3,3:1000.

3. С внедрением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) заболеваемость ПМЛ снизилась в 2,5 раза и составила 1,3: 1000 ВИЧ инфицированных [13].

4. С 2005 года все чаще стали регистрировать случаи ПМЛ у не ВИЧ-инфицированных больных с аутоиммунными заболеваниями, после трансплантации органов, с рассеянным склерозом в результате применения новых методов агрессивной иммуносупрессии (пуриновые аналоги, алкилирующие соединения, моноклональные антитела). Заболеваемость ПМЛ у этих пациентов колеблется от 1:1000 до 1:10000 [17, 25, 26].

Этиология и патогенез

ПМЛ является оппортунистической инфекцией, вызванной реактивацией латентного вируса JC. ПМЛ встречается в основном у лиц старшего и пожилого возраста, очень редко у детей и подростков.

В то же время у детей старше 11 лет в крови выявляются специфические антитела к JC вирусу в 50% случаев. У лиц старше 30 лет – в 80%. У здоровых лиц JC вирус не вызывает развития ПМЛ, хотя периодически JC вирус выделяется методом ПЦР в моче у 30% здоровых лиц и у 39% в ткани миндалин [5].

До настоящего времени механизм заражения JC вирусом неизвестен. Предполагают как воздушно-капельный, так и фекально-оральный пути заражения. Асимптомное инфицирование происходит в ранний период жизни, при этом персистенция вируса наблюдается в CD34 стволовых клетках костного мозга, лимфоидных органах и эпителиальных клетках почек, куда JC вирус попадает из лимфоцитов пери-

ферической крови и миндалин.

При иммунодефицитном состоянии происходит реактивация JC вируса с попаданием его в кровь и далее в ЦНС.

В настоящее время доказано, что существуют различные изоформы JC вируса в гемопозитической и мочевыделительной системах. При ПМЛ в мозге идентифицирована изоформа JC вируса, гомологичная вирусу, выделенному из костного мозга, но не из мочи и почечного эпителия.

Высокая инфицированность здоровых лиц JC вирусом, периодическая виремия и низкая частота встречаемости ПМЛ предполагают два предрасполагающих механизма, необходимых для развития заболевания:

- во-первых, реактивация латентного JC вируса и приобретение им особых, вирулентных свойств;

- во-вторых, иммунодефицитное состояние пациента, обусловленное различными причинами.

Генетические исследования позволили идентифицировать ряд изменений, регуляторного участка вирусного генома и точковые мутации VP1 белка JC вируса, выделенного из мозга больных ПМЛ в отличие от здоровых лиц [44, 52].

Геном JC вируса содержит не кодируемый контролирующий участок (noncoding control region NCCR). У больных с ПМЛ этот участок реорганизуется в специфическую форму "Mad", которая идентифицирована только в мозге и ЦСЖ больных с ПМЛ. Предполагают, что в условиях иммуносупрессии JC вирус реактивируется на периферии, а затем происходит его генетическая перестройка из NCCRArch (классическая форма) в NCCRMad генотип, что делает эту форму инвазивной для ЦНС. Именно NCCRMad JC вирус способен проникать через ГЭБ, инфицировать олигодендроцит и реактивироваться в этой клетке вызывая в дальнейшем ее гибель.

Генетические модификации усиливают аффинность и специфичность JC вируса к кле-

точным рецепторам, повышая его вирулентность и трансмиссивность. Не исключено, что VP1 мутации повышают тропизм JC вируса к олигодендроцитам, а также позволяют уменьшить специфическое связывание с вируснейтрализующими антителами. JC вирус, выделенный из мозга больных с ПМЛ, имеет уникальные тандемные повторы в участке транскрипционного контроля, что увеличивает его репликационную способность в присутствии факторов транскрипции. Латентный JC вирус отличается отсутствием подобных повторов [5].

До настоящего времени не выделены механизмы, сдерживающие репликацию JC вируса у здоровых лиц, хотя случаи виремии зарегистрированы.

Ключевым звеном в предотвращении реактивации вируса и развитии ПМЛ является состояние T-клеточного иммунитета, содержание CD4+T-клеток и цитотоксичных CD8+T-клеток [28].

Это подтверждается развитием ПМЛ только при иммунодефицитных состояниях; а также прямой связью между содержанием CD4+ и CD8+ T-клеток и прогнозом у ВИЧ инфицированных больных с ПМЛ. Известно, что глубокая иммуносупрессия (не менее 6 месяцев) предшествует реактивации JC вируса.

Основными факторами риска развития ПМЛ является длительная иммуносупрессия и угнетение T-клеточного звена иммунитета. Учитывая, что большинство больных с ПМЛ (85%) являются ВИЧ-инфицированными, то у этих больных основным предрасполагающим фактором является значительное снижение числа CD4+T-клеток (менее 200 клеток/мкл).

При других состояниях количество CD4+T-клеток может быть различно, при этом уровень их определяет темп развития ПМЛ.

Так, при ПМЛ, вызванной применением ритуксимаба, установлено, что уровень CD4+T-клеток определяет интервал между последней дозой препарата и манифестацией клинических проявлений ПМЛ. При содержании CD4+T-

клеток менее 500 клеток/мкл и выраженном снижении иммуноглобулинов IgG ПМЛ у больных, получающих ритуксимаб развивается менее чем через 3 месяца после последнего введения препарата. При уровне CD4+T-клеток более 500 клеток/мкл этот период несколько продолжительнее (в среднем 17 месяцев).

Уровень CD4+T-клеток и снижение индекса CD4+T-клеток /CD8+T-клеток влияет не только на темп развития ПМЛ, но и на выживаемость.

Смертность от ПМЛ у больных с низким уровнем CD4+T-клеток (менее 500 в мкл) на фоне лечения ритуксимабом составляет 100%, тогда как у остальных больных – 84%.

In vitro JC вирус способен инфицировать олигодендроциты, астроциты, моноциты, В-лимфоциты, T-лимфоциты, клетки предшественники гемопоэтических клеток в костном мозге. В настоящее время превалирует мнение о реактивации вируса на периферии и проникновении его через ГЭБ в ткани мозга.

В ЦНС основной мишенью для JC вируса являются олигодендроциты, с которыми он связывается через серотониновый 5-гидрокситриптамин-2A рецептор на поверхности глиальных клеток. Эти же рецепторы экспрессируются астроцитами, В-клетками, почечным эпителием. JC вирус вызывает лизис миелинообразующей клетки и, как следствие, массивную демиелинизацию мозговой ткани.

Патологическая анатомия

Основными патоморфологическими признаками ПМЛ являются множественные очаги демиелинизации, вызванные гибелью олигодендроцитов, наибольшее число их встречается в полушариях большого мозга, мозговом стволе и мозжечке. Воспалительные изменения в головном мозге практически отсутствуют.

Гистологически при ПМЛ выявляются:

- измененные олигодендроциты с увеличенными ядрами и внутриядерными вирусными включениями;
- пролиферация астроцитов с образованием гигантских причудливой формы клеток с ги-

перхроматическими ядрами:

- множественные очаги демиелинизации с образованием полостей в них;
- редко наблюдаются изменения в гранулярных клетках мозжечка с вирусными внутриядерными включениями.

Клиника

Заболевание характеризуется подострым или постепенным развитием в течение нескольких дней – недель. Заболевание характеризуется подострым (несколько дней) или постепенным (несколько недель) развитием неврологической и психопатологической симптоматики. Характерно отсутствие общеинфекционных, общемозговых и менингеальных симптомов. Наиболее часто при дебюте заболевания появляются двигательные нарушения (гемипарезы, мозжечковая атаксия), нарушения зрения (гемианопсии), нарушения высших корковых функций (афазия), психические расстройства.

Клинические проявления ПМЛ включают наличие очаговых, а затем мультифокальных неврологических симптомов, которые отражают асимметричное поражение полушарий головного мозга. Характерны нарастающие гемипарезы, гемиплегии, гемианопсии и корковая слепота: афазия и дизартрия, мозжечковая атаксия и когнитивные нарушения. Очень редко развивается спинальная симптоматика. Эпилептички встречаются у 11% больных. По мере роста очагов и увеличения их количества развиваются различные психические нарушения (психозы, галлюцинации, бредовые высказывания). В конечной стадии заболевания наблюдается глубокая деменция, кома и гибель больного. Течение варьируемо, летальный исход наступает в течение 6-12 месяцев.

МРТ головного мозга является необходимым методом диагностики при подозрении на ПМЛ.

МРТ картина при подозрении на ПМЛ характеризуется мультифокальными очагами высокой интенсивности сигнала с нечеткими границами на T2 ВИ в субкортикальном белом веществе. Чаще поражается белое вещество

теменных и затылочных долей, однако, очаги могут наблюдаться в любых отделах мозга, включая мозжечок и ствол [1].

В начале заболевания выявляется несколько очагов, по мере прогрессирования процесса отмечается нарастание количества сливных очагов. Очень редко наблюдается незначительный масс эффект и в этих случаях их трудно отличить от глиомы. Контрастное усиление отсутствует в результате малой выраженности воспаления. Однако у 5-15% больных отмечается контрастирование по периферии очагов. У 50% больных имеет поражение и серое вещество [8]. Задняя черепная ямка поражается у 48 % больных. Спинальный мозг вовлекается крайне редко. Поражение зрительных нервов не наблюдается при ПМЛ.

К сожалению, при ПМЛ нет специфических изменений, в связи с чем, вероятность диагностических ошибок очень велика, особенно с ВИЧ энцефалопатией [29].

В единичных случаях при ПМЛ и наличии JC вируса в ЦСЖ при МРТ характерные изменения не выявляются.

Проведение ВААРТ при СПИДЕ изменило не только течение ПМЛ, но и картину МРТ. Восстановление иммунного статуса у больного сопровождается активацией воспалительных процессов и накоплением контрастного вещества в очагах демиелинизации. Этот признак рассматривается как прогностически благоприятный.

В цереброспинальной жидкости больных выявление JC вируса методом ПЦР является специфическим (96%) критерием диагноза [22].

Однако чувствительность метода оказалась довольно низкой, составляя при дебюте заболевания 24% и в развернутой стадии 54-58% в эпоху применения ВААРТ у ВИЧ инфицированных больных. В то же время чувствительность метода до использования ВААРТ у ВИЧ инфицированных больных составляла 89,5% [47].

JC вирус не вызывает общевоспалительной реакции, в связи с чем изменения в крови и в

ЦСЖ не специфичны и не коррелируют с наличием JC вируса в ЦСЖ.

Состав ЦСЖ при ПМЛ у 71% больных не отличается от нормы. У 29% имеется легкое повышение белка (40-80 мг/мл), у 6% - небольшой лейкоцитоз (до 16 клеток в 1 мл.).

Диагностика

Диагностика ПМЛ в настоящее время основывается на клинических проявлениях заболевания, данных МРТ и результатах исследования ЦСЖ и мозга больных на наличие JC вируса.

Согласно современной классификации диагноз может быть выставлен:

- Вероятный диагноз ПМЛ с характерными клиническими и нейровизуализационными проявлениями при отсутствии JC вируса в ЦСЖ и мозговой ткани.
- Лабораторно подтвержденный при наличии ДНК JC вируса в ЦСЖ больного по данным ПЦР.
- Гистологически подтвержденный при выделении JC вируса методом ПЦР из биопсийного материала мозга больного.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз ПМЛ должен проводиться со СПИД-деменцией или ВИЧ-энцефалопатией, с оппортунистическими инфекциями ЦНС (энцефалиты цитомегаловирусной, токсоплазменной и грибковой этиологии), а также лимфомы головного мозга. Наибольшие трудности вызывает дифференциальная диагностика с ВИЧ-энцефалопатией, которая может не отличаться ни по клиническим, ни по нейровизуализационным признакам от ПМЛ. В данных случаях только выявление JC в ЦСЖ и биоптатах головного мозга позволяет установить диагноз [28].

Развитие ПМЛ у больных с аутоиммунными заболеваниями и рассеянным склерозом, получавших терапию моноклональными антителами (ритуксимаб, натализумаб) делает необходимым учитывать развитие ПМЛ у этих больных.

Появление нехарактерных клинических симптомов (когнитивных нарушений, афазии,

гемианопсии, психических расстройств), прогрессирующее течение ранее ремиттирующего заболевания, появление новых очагов на МРТ, не накапливающих контрастное вещество является основанием предположения ПМЛ у этих пациентов (таблица 2.). Основным подтверждением является наличие JC вируса в ЦСЖ. При отрицательном результате необходимо повторить исследование ЦСЖ каждые 4 недели.

Биопсия головного мозга проводится в редких случаях при отсутствии JC вируса в ЦСЖ при повторных исследованиях.

Дифференциальный диагноз должен проводиться также с токсической лейкоэнцефалопатией, вызванной действием цитостатиков, и различными инфекциями ЦНС (*herpes simplex*, вирус CMV, *varicella zoster*, *criptococcus*, *aspergillus*).

В отличие от вышеназванных инфекций при ПМЛ не встречается общенфекционных и менингеальных симптомов, в связи с отсутствием воспалительной реакции как в ЦНС, так и на периферии.

Исследования последних лет показали, что использование специфических моноклональных антител при рассеянном склерозе, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях повышает риск развития ПМЛ среди пациентов, которые получают эти препараты.

К моноклональным антителам относятся такие препараты как: ритуксимаб, натализумаб, инфликсимаб, этанерцепт.

Ритуксимаб является препаратом моноклональных антител против CD20 предшественников В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов. Разрешен к применению при клеточной не Ходжкинской лимфоме, резистентном ревматоидном артрите. В 2006 году одобрен FDA для лечения СКВ.

В настоящее время для контроля над действием ритуксимаба и выявлению побочных эффектов препарата действует специальный проект (RADAR Research on Advers Drag Events and Report) при участии вирусологов, онкологов, неврологов и других специалистов [3].

Риск развития ПМЛ у больных, получающих ритуксимаб 1:8000 [26].

Специально созданным комитетом (Independent adjudication Committee IAC) было проанализировано 3417 больных с РС, болезнью Крона и ревматоидным артритом, получавших натализумаб. Больные были обследованы неврологом, вирусологом и нейрорадиологом. Длительность терапии натализумабом составила 17,9 месяцев. Больные повторно были обследованы через 3 и 6 месяцев после прекращения терапии. Было установлено, что биологический эффект натализумаба – 3 месяца, изменения состава клеток в ЦСЖ держатся 6 месяцев.

В настоящее время предполагают несколько механизмов развития ПМЛ при лечении натализумабом :

- снижение иммунного лейкоцитарного ответа и реактивация JC вируса;
- стимуляция высвобождения JC вируса из костного мозга и незрелых лейкоцитов [43, 23].

Была разработана и утверждена специальная программа для уменьшения риска развития ПМЛ у больных, получающих натализумаб. (Risk Minimization Action Plan = Risk MAP). В связи с этим, в США действует программа Tysabri Outreach Unified Committee to Health TOUCH) [50, 25].

Препарат был вновь разрешен к применению в мае 2006 года с определенным ограничением.

К сожалению, зарегистрировано еще 5 случаев ПМЛ в 2008 году у больных РС [48, 4, 24] из которых 2 больных выжили.

По данным FDA, в 2008 году натализумаб получают около 5 000 пациентов с РС [14]. Риск развития ПМЛ у больных, получающих натализумаб, 1:1000.

В настоящее время разработаны критерии включения и исключения при применении натализумаба у больных с РС.

К критериям включения относятся:

- больные с ремиттирующим РС;
- не более 5 баллов по шкале EDSS;

• частота обострений более 1 в год без или на фоне иммуномодулирующей терапии.

• Критерии исключения:

- все прогрессирующие формы РС;
- более 5 баллов по шкале EDSS;
- редкие обострения (менее 1 за 2 года);
- наличие в анамнезе перенесенных заболеваний, обусловленных иммунодефицитным состоянием:

- грибковые заболевания в последние 6 месяцев;

- текущие воспалительные заболевания легких, мочевыделительной системы;

- герпетические инфекции за последние 3 месяца;

- ВИЧ – инфекция;

- туберкулез в анамнезе, при этом обязательно исследование на латентную туберкулезную инфекцию [20,7].

В настоящее время натализумаб используют как монотерапию. При этом установлены так называемые периоды между окончанием предыдущей иммуномодулирующей или иммуносупрессивной терапии и началом лечения натализумабом.

Для интерферонов-бета – 6 недель, азатиоприна – 3 месяца, митоксантрона – 6 месяцев. Однако до настоящего времени нет данных о продолжительности действия иммуномодулирующих и иммуносупрессивных препаратов после их отмены. Унифицированный период «окна» зависит от индивидуальных особенностей пациента и препарата.

В настоящее время индивидуальных критериев назначения моноклональных антител после той или иной терапии не разработано [19].

Среди лабораторных показателей при назначении натализумаба следует обратить внимание на необходимое число:

Нейтрофилов > 1500 клеток/мкл;

Лимфоцитов > 1000 клеток/мкл;

CD4+ Т-клеток > 500 клеток/мкл;

CD8+Т-клеток > 250 клеток/мкл.

Показатели гуморального иммунитета не имеют какой-либо прогностической значимо-

сти: количество В-лимфоцитов, иммуноглобулинов, антител к JC вирусу).

Особенно следует отметить, что исходная нейтропения (например, после лечения интерферонами-бета) имеет плохое прогностическое значение при назначении натализумаба [27].

Несколько случаев ПМЛ было зарегистрировано у мужчин (33-62 лет) после трансплантации различных органов и у женщин в возрасте 40-53 лет с СКВ. Все эти пациенты наряду с Cell Cept получали глюкокортикостероиды, цитостатики. Диагноз был выставлен на основании идентификации ДНК JC вируса в ЦСЖ или при биопсии головного мозга.

Лечение

В настоящее время эффективного лечения нет.

При лечении ПМЛ используют различные классы препаратов:

- Противовирусные.
- Цитостатики.
- Антагонисты серотониновых рецепторов.
- Трансплантация стволовых клеток костного мозга.

Высокоактивная антиретровирусная терапия у ВИЧ инфицированных больных – это мультикомплексная терапия, состоящая из нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (тимозид, зидовудин), нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (делавердин, рескриптор и др.), ингибитора протеаз (санвиновир, инвираз и др.). Лечение ВИЧ и ПМЛ с использованием ВААРТ увеличило выживаемость больных с 3-6 месяцев до 19,6, снизило заболеваемость ПМЛ у ВИЧ инфицированных больных и других оппортунистических инфекциях. В то же время у некоторых больных ВААРТ приводит к манифестации ПМЛ или ухудшению течения ПМЛ, что обусловлено развитием так называемого иммунного реконструктивного воспалительного синдрома (IRIS; immune eonstriction inflammatory syndrome). Предполагают, что активация инфекции связана с изменением баланса CD8+/CD4+Т-клеток [33].

Наиболее часто при ПМЛ не ВИЧ инфицированных больных используют противовирусные препараты цидофир (вистид), интерферон-альфа, интерлейкин-2.

В небольшом исследовании стабилизация процесса отмечалась у нескольких больных с ПМЛ при лечении цитарабином (известном также как цитозар – ингибитор ДНК полимеразы и репликации вируса.)

Современным направлением в лечении ПМЛ является использование препаратов блокаторов 5-гидрокситриптамина-2а серотониновых рецепторов, необходимых для проникновения JC вируса в клетку.

Атипичные антипсихотические средства (рисперидон, оланзапин, zipразидон) оказались способны блокировать JC вирусную репликацию в олигодендроцитах в ЦНС. При этом применение рисперидона у 1 пациента оказалось эффективным: пациент выжил, и когнитивные нарушения значительно регрессировали.

Наиболее эффективным терапевтическим подходом является восстановление клеточного иммунитета у больных в результате либо снижения дозы иммуносупрессоров или их отмены (за исключением состояний после трансплантации органов). Подтверждением этому являются единичные случаи регресса симптоматики и выздоровление больных после отмены цитостатиков [10,40]

Прогноз

В большинстве случаев заболевание носит фатальный характер, особенно злокачественно оно протекает у ВИЧ инфицированных пациентов, где продолжительность жизни составляет в среднем 3 месяца.

Определяющим фактором выживания является иммунный статус больного, в первую очередь количество CD4+Т-клеток. В эру использования высокоактивной антиретровирусной терапии продолжительность жизни ВИЧ инфицированных больных с ПМЛ увеличилась до 19,6 месяцев [13].

Трансплантация костномозговых клеток у больных с ПМЛ и лимфопролиферативными

заболеваниями также значительно увеличилась число выживших пациентов. По данным ряда авторов выживаемость больных с ПМЛ с лимфопролиферативными заболеваниями без трансплантации составляет – 7%, после трансплантации 29 % [17].

Таким образом, внедрение в практику новых методов лечения сопряжено с риском развития неожиданных тяжелых осложнений. Механизмы латентности и реактивации оппортунистических инфекций будут все чаще являться предметом пристального внимания клиницистов.

ЛИТЕРАТУРА

5. Корниенко В.И., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Москва. Изд. «Андреева Т.М.» 2006. 1327с.
6. Astrom K.E, Mancal E.L, Richardson E.P. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.
7. Bennett C.L, Nebeker J.R, Yarnold P.R, et al. Evaluation of serious adverse drug reactions: a proactive pharmacovigilance program (RADAR) vs safety activities conducted by the Food and Drug Administration and pharmaceutical manufacturers. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1041-1049.
8. Biogen. Tysabri update, 2009.
9. Boren E.J., Cheema G.S., Naguwa S.M., et al. The emergence of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in rheumatic diseases. *J Autoimmunity.* 2008; 30: 90-98.
10. Calabrese L.H., Molloy E.S., Huang D.R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2007; 56 (7): 2116-28.
11. Carmona, L., Gomez-Reino, J.J., Rodriguez-Valverde, V., et al.. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005; 52, 1766-1772.
12. Cinque P., Koralnik I.J., Clifford D.B. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a concensus terminology. *J Neurol.* 2003; 9 (suppl 1): 88-92.
13. Cossotini M., Tavarelli C., Del Bono L., et al. Diffusion-weighted imaging in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur Radiol.* 2008; 18:1024-1030.
14. Crowder C.D, Gyure K.A, Drachenberg C.B, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a real transplant patient. *Am J Transplant* 2005; 4: 1151-1158.
15. Dang X., Koralnic I.J. A granule cell neuron associated JC virus variant has a unique deletion in the VP1 gene. *J Gen Virol.* 2006; 87: 2533-2537.
16. Elphick G.H., Querber W., Jordan J.A. et al. The human polyimavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004; 306: 1380-1383.
17. Engsig F.N, Hansen A.B, Omland L.H, et al. Incidence, Clinical Presentation and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008.
18. FDA. FDA Alert: Information for Healthcare Professionals: Natalizumab Injection for Intravenous Use; August 2008.
19. FDA. Rituximab. FDA Alert: Information for Healthcare Professionals Rockville, MD, December, 2006. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/rituximab.pdf>. Accessed March 2, 2009.
20. Frisque R.J., Bream G.L., Canella M.T. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol.* 1984; 51: 548-69.
21. Garcia-Suarez J, de Miguel D, Krsnik I, et al. 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.
22. Garson K.R., Evens A. M., Richey E.A., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 2009; 5. 1021-1029.
 23. Gold R., Jawad A., Miller D.H., et al. Expert opinion: Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol.* 2007; 187: 156-158.
 24. Gold, R., Hohlfeld, R., 2006. Multiple sclerosis therapy: new agents carry new risks. *Prac. Neurol.* 6, 248-251.
 25. Gonzalez H, Bolgert F, Camporo P, Leblond V. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard-dose fludarabine (FAMP). *Hematol Cell Ther.* 1999; 41:183-186.
 26. Hammarin A.L., Bogdanovic G, Svedhem V, et al. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2929-2932.
 27. Harris H.E. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47:224-225.
 28. Hartung H.P. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol.* 2009; 8:28-31.
 29. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 461-441.
 30. Kavanaugh A, Matteson E. Rituximab and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Rheumatology.* 2008; 19: 924-933
 31. Kleinschmidt-DeMasters DK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-374.
 32. Koralnik I.J. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol.* 2006; 60: 162-173.
 33. Koralnik I.J., Boden D., Mai V.X., et al. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol.* 1999; 52: 253-60.
 34. Kuker W, Mader I, Nagel T., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: value of diffusion-weighted and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for diagnosis and treatment control. *Europ J Neurol.* 2006; 13: 819-826.
 35. Lima M.A., Marzocchetti A., Autissier P., et al. Frequency and phenotype of JC virus-specific CD8+ T lymphocytes in the peripheral blood of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Virol.* 2007; 81:3361-3368.
 36. Major E.O., Amemiya K., Tornatore C.S., et al. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5: 49-73.
 37. Martinez J.V., Mazziotti J.V., Efron E.D., et al. Immune reconstruction inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurol.* 2006; 67: 1692-4.
 38. Monaco M., Arwood W.J., Gravell M., et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implicaton for viral latency. *J Virol.* 1996; 70:7004-7012.
 39. Padgett B.L., Walker D.L., ZuRhein G.M., et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet.* 1971; 1: 1257-60.
 40. Petez-liz G., Del Vale L., Gentilella A. et al. Detection of JC virus DNA fragments but not

- proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol.* 2008; 64: 379-387.
41. Power C., Gladden J.G., Haliday W. et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology.* 2000; 54:743-746.
 42. Richardson E.P Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 1961; 265: 815-823.
 43. Sabath B.F., Major E.O. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2002; 186 (suppl 2): S180-186.
 44. Shitrit D., Lev N., Bar-Gil-Shitrit A., Kramer M.R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17: 658-665.
 45. Stasi R., Del Poeta G., Stipa E., et al. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2007; 110: 2924-2930.
 46. Steurer M., Clausen J., Gotwald T., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. *Transplantation.* 2003; 76:435-436.
 47. Stuve O., Marra C.M., Jerome K.R., et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol.* 2006; 59: 731-7.
 48. Sunyaev S.R., Lugovskoy A., Simon K. et al. Adaptive Mutations in the JC virus Protein Capsid Are Associated with Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Plos Genetics.* 2009; 5: 1-15.
 49. Van Assche G., Van Ranst M., Sciot R., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368.
 50. Van Assche G., Van Ranst M., Sciot R., et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 362-68.
 51. Wang Y., Kirby J.E., Qian Q. Effective use of JC virus PCR for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Medical Microbiology* 2009; 58: 253-255.
 52. Weber F., Goldmann C., Kramer M., et al. Cellular and humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2001; 49: 636-642.
 53. Winstein K. Biogen Cites New Setback for MS Drug. *Wal Street Journal*; December 16, 2008:D2.
 54. Wysowski D., Bozic C. Natalizumab's Risk Minimization Action Plan and Risk Management Plan. Food and Drug Administration's Peripheral and Central Nervous System Drug Advisory Committee meeting. Gaithersburg, Maryland.: 2006.
 55. Yang W., Beaudoin E.L., Lu L. et al. Chimeric immune receptors (CIRs) specific to JC virus for immunotherapy in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *Int Immunol.* 2007; 19: 1083-1093.
 56. Zheng H.Y., Takasaka T., Noda K. et al. New sequence polymorphisms in the outer loops of the JC polyomavirus major capsid protein (VP1) possibly associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Gen Virol.* 2005; 86: 2035-2045.
 57. Zu Rhein G.M., Chou S-M. Particles resembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease. *Science.* 1965; 148: 1477-9.