

Karl-Erik Åström, professor, med dr, Solna (keastrom@swipnet.se)

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Demyeliniserande virussjukdom – vanlig komplikation till aids

■ Med denna artikel vill jag fästa uppmärksamheten vid en märklig sjukdom, som utanför specialisternas krets inte är särskilt väl känd i Sverige, i korta drag beskriva dess historik, patologi, klinik och patogenes och referera delar av den forskning som ägt rum sedan upptäckten för mer än 40 år sedan.

Upptäckten av en sjukdom

År 1956 åkte jag till USA för att studera neuropatologi vid Massachusetts General Hospital (MGH) i Boston, Massachusetts [1]. Eftersom jag hade intresse för multipel skleros och andra demyeliniserande sjukdomar fick jag av Dr Raymond Adams, chef för den neurologiska avdelningen vid MGH och professor i neuropatologi vid Harvard Medical School, och Dr EP Richardson Jr, föreståndare för det neuropatologiska laboratoriet (avliden 1998), i uppgift att studera preparat och journaler från några fall av demyeliniserande sjukdomar. Ett av dessa hade förändringar i hjärnan av en ovanlig typ.

Under det kommande året fick jag tillsammans med kollegerna Mancall och Richardson tillfälle att undersöka ytterligare två liknande fall. De tre patienterna hade alla haft en snabbt förlöpande, dödlig sjukdom med symtom från centrala nervsystemet (CNS), som utvecklats mot en bakgrund av kronisk lymfatisk leukemi och Hodgkins sjukdom. I litteraturen fann vi fem fall med samma cerebrala förändringar, varav ett rubricerats som »icke klassificerbart« och de övriga fyra fått diagnoser som vi fann vara felaktiga.

Eftersom de åtta fallen, kliniskt och patologiskt, hade stora inbördes likheter och patologin inte liknade den vid någon annan då känd neurologisk sjukdom, blev slutsatsen att vi identifierat en ny sjukdom, som döptes till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) [2, 3].

Patologi och klinik

Den patologiska bilden var unik, och så gott som identisk i de åtta fallen. Förändringarna förekom endast i centrala nervsystemet (CNS), framför allt i hjärnans vita substans; därav prefixet leuko.

Patologin visade att sjukdomen hade börjat med en begränsad utsädd av små, runda lesioner av demyelinisering (Figur 1) och progredierat genom successiv tillkomst av lesioner inom tidigare icke angripna delar av hjärnan. Blandningen av större, oregelbundet formade, äldre härdar (Figur 2), som bildats genom fusion, och små, yngre lesioner visade att PML

SAMMANFATTAT

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en demyeliniserande, progressiv, terapieresistent sjukdom i centrala nervsystemet hos människa, som i regel leder till döden inom mindre än ett år. Den orsakas av JC- virus, en medlem av polyomagruppen.

PML är en gliopati. Proliferation av virus med bildning av kapsidproteiner orsakar destruktion av oligodendrocyter med sönderfall av myelin. Infektionen är produktiv och icke-lytisk i astrocyter, som ibland antar gliomatösa former.

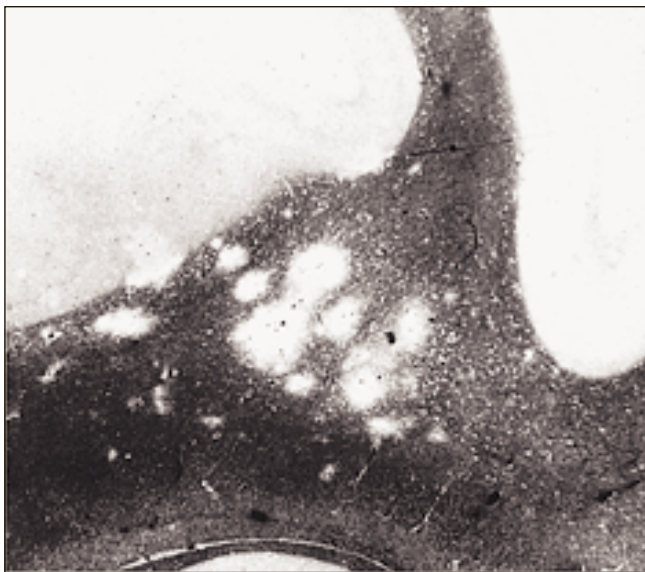
Majoriteten av världens befolkning bär på inaktivt virus, som vid nedsatt immunförsvar, särskilt AIDS, kan omvandlas till patogen form. PML är en opportunistisk, långsam virussjukdom.

Upptäckten av PML 1958 öppnade dörren för en omfattande, fortfarande aktiv forskning, inom ämnesområdena patologi, virologi, epidemiologi, immunologi och molekylärbiologi.

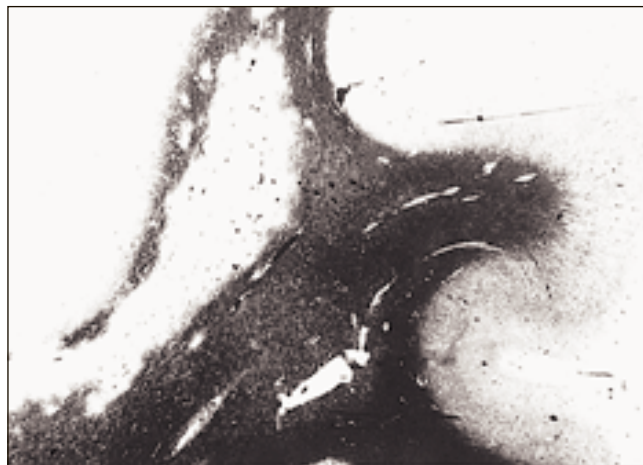
var multifokal och progressiv. Vi använde ordet encefalopati i stället för encefalit eftersom tecken på inflammation förekom sparsamt eller saknades helt i flertalet lesioner.

Av speciellt intresse var fynd av abnorma gliaceller. I några av lesionerna fanns i periferin förstörade, basofilt färgade oligodendrocyter vars kärnor ibland innehöll eosinofila inklusionskroppar (Figur 3). Sådana celler, kallade mörka oligodendrocyter, är patognomona för PML. Förutom reaktiva astrocyter fanns i lesionerna också förstörade astrocyter med hypertrofiska kärnor (Figur 5), varav en del innehöll mitoser av normal eller patologisk typ. Celler av denna typ, så kallade bisarra astrocyter, ses vanligen endast i gliom och sällan eller aldrig i reaktion efter vävnadsskada.

Kliniskt hade alla patienter i vår serie haft en kronisk, progredierande sjukdom med symtom från multipla härdar i hjärnan. Av speciellt intresse var att de neurologiska symtomen i



Figur 1. Myelinfärgat snitt visar en grupp små, runda lesioner med viss tendens till konfluens i subkortikal vit substans i hjärnan. Mönstret är typiskt för en tidig utsädd av PML-lesioner.



Figur 2. Myelinfärgat snitt av en större, äldre PML-härd i hjärnan som bildats genom konfluens. Perifert små, runda, unga lesioner.

sju av de åtta fallen hade utvecklats under loppet av en grundsjukdom som involverat det lymfoida systemet. Uppgift om sådan sjukdom och eventuella förändringar i andra organ än nervsystemet saknades i det åttonde fallet.

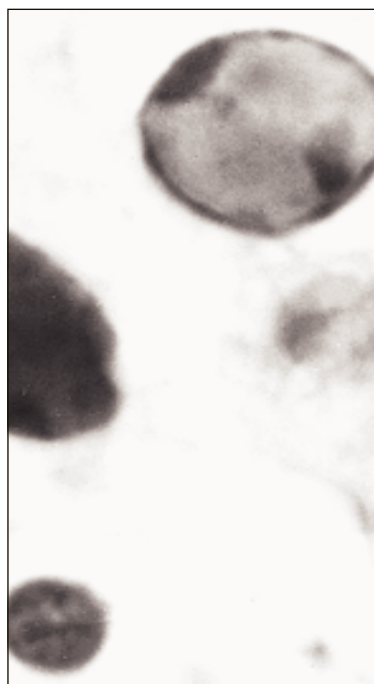
Våra fynd och slutsatser år 1958 bekräftades och kompletterades snart av andra och accepterades, tillsammans med namnet, av den medicinska världen. Upptäckten har stimulerat till en omfattande forskning inom olika områden av biomedicinen, bl a inom mikrobiologi, immunologi, epidemiologi och molekylärbiologi [4-7]. Enbart för åren 1999 och 2000 finner man i Medline 170 referenser på sökordet »progressive multifocal leukoencephalopathy«.

Orsakas av JC-virus

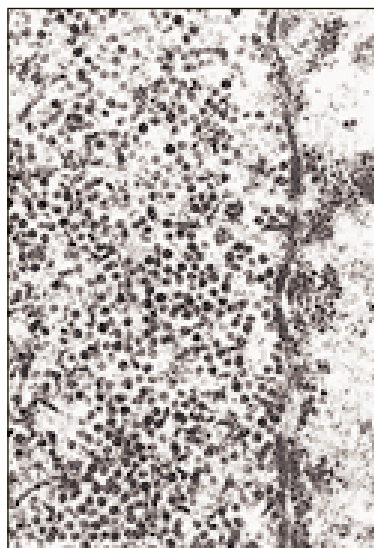
Cavanagh och medarbetare, år 1959 [8], och Waksman, år 1961 [citerad i referens 18], ansåg att inklusionskropparna i de stora, mörka oligodendrocyterna indicerade viral etiologi. Det bekräftades 1965, då elektronmikroskopiska undersökningar visade att de innehåller viruspartiklar av papovatyp. Intresset fokuserades under 1970-talet på tre medlemmar av polyoma gruppen, SV40, JC-virus (JCV) och BK-virus (BKV). SV står för »simian virus«, och JC och BK är initialerna på de patienter från vilka virus först isolerades.

SV40 upptäcktes 1960 som förorening i poliovaccin av såväl Salk- som Sabintyp [10]. BKV isolerades i urinen från en symptomfri, njurtransplanterad individ [11] och JCV från hjärnan hos en patient som avlidit i PML [12]. Deras molekylära biologi är likartad. I färdig form omges en dubbel DNA-spiral av en polyedrisk kapsid, som är synlig i elektronmikroskopet (Figur 4). Sekvensen av nukleotider för JCV, som består av 5 130 baspar [13, 14], är till omkring 70 procent homolog med BKV och SV40. En tidig del kodar för T(tumör)-proteiner och en sen del kodar för kapsidproteiner, vilka kan visualiseras var för sig i histologiska preparat (Figur 6) som så kallade T- och kapsidantigener [15]. Båda delarna behövs för fullständig bildning av virionerna. T-antigen i preparat indicerar virusinducerad transformation av celler, medan kapsidantigener är markör för färdiga virioner.

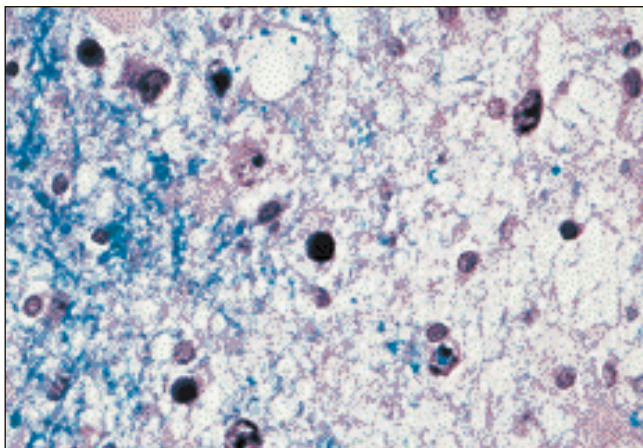
Trots likheterna i kemisk byggnad har de tre formerna av polyomavirus olika biologiska effekter. SV40 har associerats med några fall av PML, men sambandet har under senare år betvivlats; det tycks inte ha haft någon skadlig effekt på de



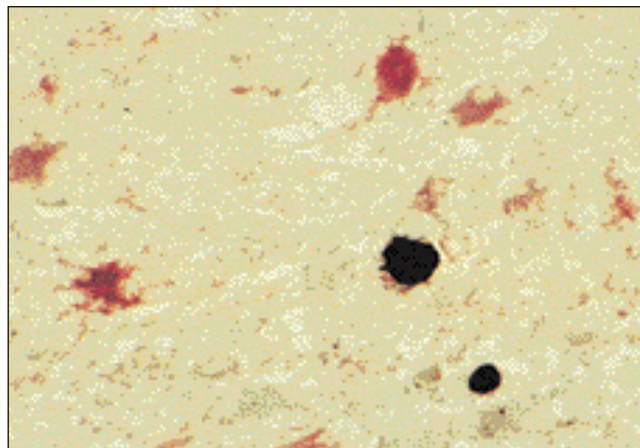
Figur 3. Snitt färgat med hematoxylin och eosin visar i nedre vänstra hörnet en normal oligodendrocyt och i det övre högra hörnet en patologisk oligodendrocyt, vars förstörda kärna innehåller en eosinofilt färgad inklusionskropp. Fyndet är patognomont för PML.



Figur 4. Elektronmikroskopisk bild av en infekterad oligodendrocyt vid PML, med polyedrisk viruspartiklar i cellkärnan, men inte i cytoplasman. Kärnans kromatin har ersatts av virioner, vilket leder till demyelinisering. Foto taget av Karl Åström [Case records of the Massachusetts General Hospital – case 19 – 1972. New England Journal of Medicine 1972;286:1047]. Copyright 1972 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



Figur 5. Cellfärgat preparat visar tre mörka oligodendrocyter (pil-lar). Celler av denna typ är patognomona för PML. I övre högra kvadranten finns en astrocyt med en hyperkromatisk, förstörd kärna. Luxol fast blue.



Figur 6. PML-lesion. Kapsidantigen i en oligodendrocyt (pil) och T-antigen i en astrocyt. Övriga celler är reaktiva astrocyter, som innehåller GFAP. GFAP- och JCV-antigenfärgning.

miljontals människor, som vaccinerats med kontaminerat poliovaccin. SV40 är därför troligen ej patogent för människa. BKV kan vid nedsatt immunitet i sällsynta fall framkalla förändringar i njurar och njurvägar. Numera anses det att JCV är enda orsaken till PML [16]. I patogen form är det specifikt för art (=homo), för organ (=CNS) och för celler (=makroglia i CNS). JCV ger aldrig sjukdom utanför CNS.

En gliopati

Intresset fokuserades i början på de mörka oligodendrocyterna (Figur 5). Proliferation av virioner i dessa celler leder till degeneration och lys. PML har kallats en oligodendrocytopati eftersom förstöring av dessa celler orsakar den demyelinisering som ligger till grund för de neurologiska symtomen. PML involverar emellertid också astrocyter, även om dessa påverkas på ett mer diskret och för patienten mindre förödande sätt.

Under mina år på Karolinska institutets patologiska avdelning II såg jag på 1960-talet flera fall av PML, varav särskilt ett stannade i minnet. Som bifynd vid en obduktion fann man små, men typiska, PML-förändringar i hjärnan hos en äldre man som i livet inte haft tecken på sjukdom i nervsystemet. Under en vistelse vid National Institutes of Health (NIH) fick jag trettio år senare tillfälle att, tillsammans med Dr Gerald Stoner, studera material från detta fall med histologiska metoder för visualisering av virusantigen och gliafibrillärt protein (GFAP), som inte var tillgängliga på 1960-talet [17]. Inom begränsade områden av grå och angränsande vit substans fann vi ett antal små lesioner, med ungefärlig diameter av 1 mm. Större lesioner av klassisk typ saknades. Förändringarna, slumpvis upptäckta vid en rutinobduktion, visade sjukdomen i tidigt skede. Vi kunde här studera den cellulära patologi som uppträder före destructionen av myelin, innan reaktiva förändringar har grumlat bilden. Resultatet av denna och en tidigare undersökning [15] visade att astrocyterna stimuleras i ett tidigt skede av PML, dvs innan destructionen av oligodendrocyter med följande sönderfall av myelin ännu ägt rum. Slutsatsen blir att PML-virus infekterar såväl oligodendro- som astrocyter, och att sjukdomen därför är en gliopati. Viruset infekterar ej nervceller (möjligen med undantag för granulosa-celler i lillhjärnan [18]).

En opportunistisk, långsam virussjukdom

I originalpublikationens titel kallades PML »En hitills okänd komplikation till kronisk, lymfatisk leukemi och Hodgkins

sjukdom« [2], men det noterades att PML också kunde förekomma vid sarkoidos och tuberkulos. Under 1960- och 1970-talen beskrevs PML inte bara vid sjukdomar som involverar lymfkörtlar, mjälte och benmärg, utan också vid medfödd defekt i immunsystemet och efter immunsuppression vid organtransplantation. Gemensam nämnare för dessa sjukdomar och tillstånd är nedsatt T-cellbunden immunitet.

Slutsatsen blir att PML är en opportunistisk, långsam virussjukdom [19]. Efter att tidigare ha varit sällsynt har PML i samband med aids-epidemin blivit en relativt vanlig sjukdom [20-22], vilket inte kommer som en överraskning. Akronymet »aids« står ju för »förvärvat immunbristsyndrom«. PML är därför inte att betrakta som en komplikation till utan som en del av aidskomplexet. Aids-sjuka med PML har troligen JCV och HIV samtidigt i CNS. Relation och eventuellt samspel mellan dessa virus har diskuterats [6].

Serumantikroppar mot JCV förekommer i upp till 75 procent av undersökta populationer över hela världen [23, 24], vilket visar att infektionerna har endemisk, global spridning. Efter infektion, som äger rum på obekant sätt i barn- och ungdomen och troligen är symtomlös, stannar viruset hos normala individer kvar som en livslång men för hälsan betydelselös följeslagare. Det kan påvisas i värdceller, särskilt i njurarna, med PCR (polymerase chain reaction)-analys, men inte med immunkemiska metoder. Vid nedsatt immunitet omvandlas JCV-genomet hos vissa individer till en patogen form, som invaderar hjärnans gliaceller med förödande resultat. Man skiljer därför på naturliga eller arkaiska och patogena varianter av JCV-genomet [32]. Det skall understrykas att av alla människor med nedsatt immunitet utvecklar endast ett fåtal PML. Vid aids är siffran cirka 5 procent.

Egna och andras erfarenheter kan nu läggas till grund för följande tänkbara scenario (Figur 7): Icke patogent, normalt JC-virus utgörs av dubbel spiral av DNA som saknar ett hölje av kapsider, och är en harmlös gäst i den mänskliga kroppens celler, särskilt i njurarnas epitel. Det kallas arkaiskt virus, eftersom det har varit en mänsklig följeslagare sedan urminnes tider. I samband med nedsatt immunitet sker hos vissa individer en lokal förändring i den reglerande delen av virusgenomet, som därigenom blir patogent. Denna variant av viruset kan visserligen tränga in i många av den mänskliga kroppens celler men sjukdomen är ändå cellspecifik, eftersom patologiska förändringar endast uppträder i hjärnans gliaceller. I patogenesen sker en interaktion mellan å ena sidan virusgenomet och dess kodade proteiner och å andra sidan värd-



Annons

Annons

cellernas gener och proteiner. Efter en infektion produceras de tidiga T-proteinerna som styr den fortsatta utvecklingen. Denna är olika hos oligodendrocyter och astrocyter. Oligodendrocyterna är permissiva för JC-virus, vilket betyder att de genomgår en fullständig lytisk cirkel, omfattande proliferation av virus, produktion av sena kapsidproteiner och bildning av fullständiga virioner. Efter lys av cellerna sprids infektionen till närbelägna friska celler. Förstörelsen av oligodendrocyter framkallar den för PML typiska fläckvisa demyeliniseringen. Infektionen av astrocyter är däremot icke permissiv, icke lytisk. De tidiga T-proteinerna stimulerar dessa celler till att växa och producera gliafibrillärt protein och i enstaka fall anta bisarra och gliomatösa former, men proliferation av virus och bildning av fullständiga virioner äger ej rum. Slutresultatet blir, vid en växande PML-lesion, ett centralt område med demyelinisering och ospecifik astroglios omgivet av en aktiv randzon (Figur 8 och Figur 9).

Distributionen av tidiga lesioner [4, 17] talar för en hematogen spridning av JCV till CNS. Det är möjligt att detta sker tidigt och att virus slumrar i CNS under många år tills transformering sker i samband med ändrad immunitet. Men det är också möjligt att PML uppstår efter hematogen spridning av aktiverat virus till CNS. Vägarna för spridning av virus i CNS är okända. Möjligen infekteras oligodendrocyterna via astrocyter [17].

Många frågor rörande PMLs patogenes väntar på svar. Hur äger den ursprungliga infektionen med JC-virus rum? Vilka är de genetiska faktorer och immunologiska mekanismer som i vissa individer låter viruset byta skepnad från en oskadlig besökare till en patogen form med en förödande sjukdom som resultat? Hur kommer viruset till CNS och vad utlöser proliferationen av virus där? Hur sprids viruset inom CNS? Är PML resultatet av en reaktivering av virus, som slumrat i CNS och andra organ, eller är det en fråga om en ny infektion?

Terapi och diagnostik

För definitiv diagnos användes tidigare hjärnbiopsi. Idag kan man med stor säkerhet bekräfta misstanke på diagnos med hjälp av magnetkamera [25] och PCR för identifiering av JC-virus i CSF [26].

Försök med antiviral terapi har tidigare varit resultatlösa. Högaktiv retroviral terapi kan förlänga överlevnaden hos aidspatienter, men effektiv terapi för PML saknas fortfarande [27].

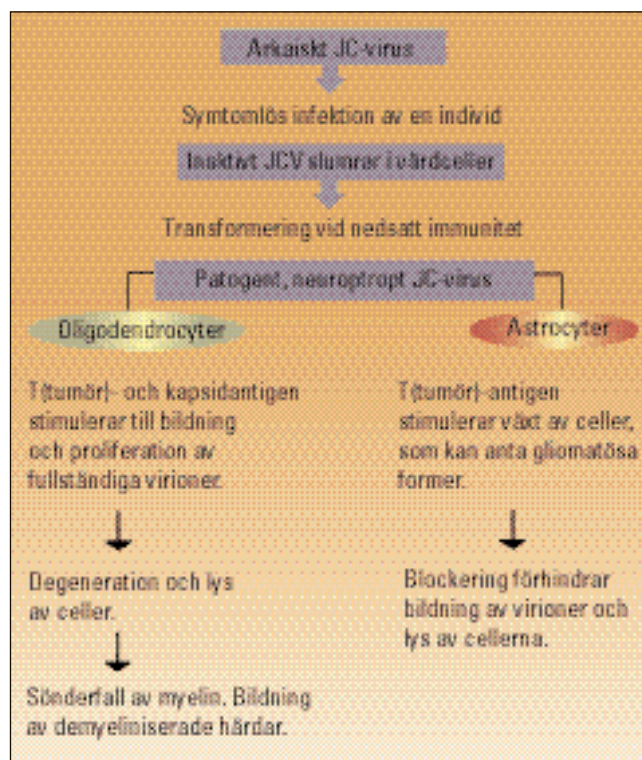
Orsaker JCV andra sjukdomar än PML?

De bisarra astrocyterna med gliomatöst utseende i PML-lesioner väckte tidigt frågan om ett samband mellan PML och hjärntumör. Walker och medarbetare [28] visade att JCV, inokulerat i hjärnan på hamster, framkallar tumörer av neuroepitelialt ursprung. Experiment på andra försöksdjur och observationer hos människor med eller utan PML har likaledes givit stöd, om ännu ej bevis, åt hypotesen att JCV har onkogen effekt [29].

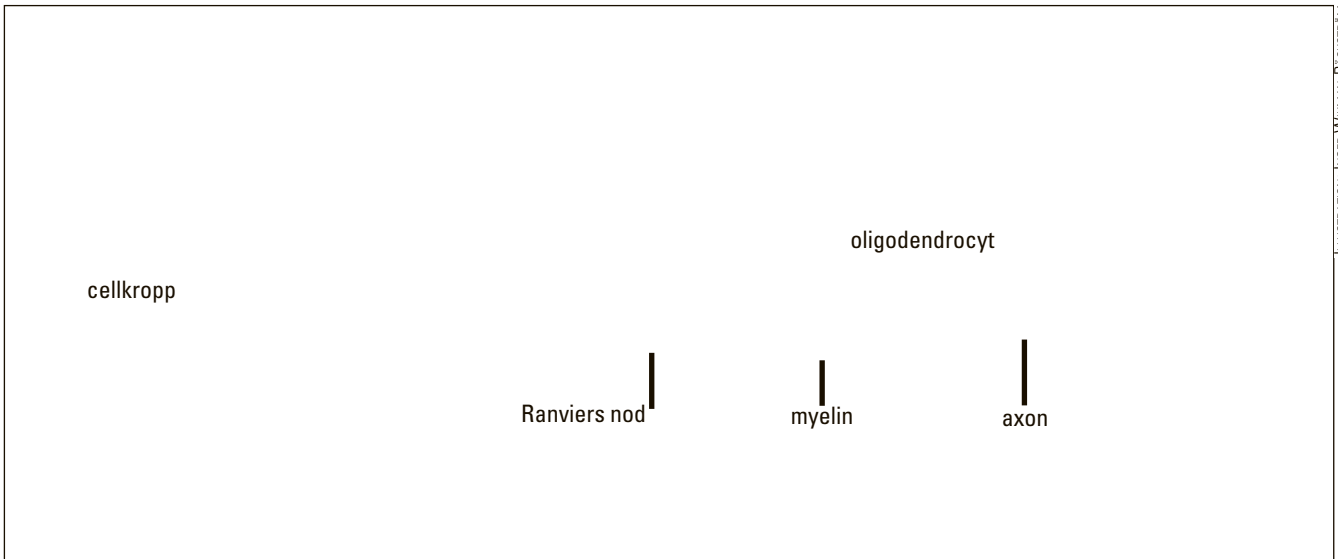
Slutligen skall nämnas att Gerald Stoner vid NIH [30,31] har presenterat skäl för att JC-virus orsakar multipel skleros, vars patologi liknar den vid PML.

Ett arkaiskt virus

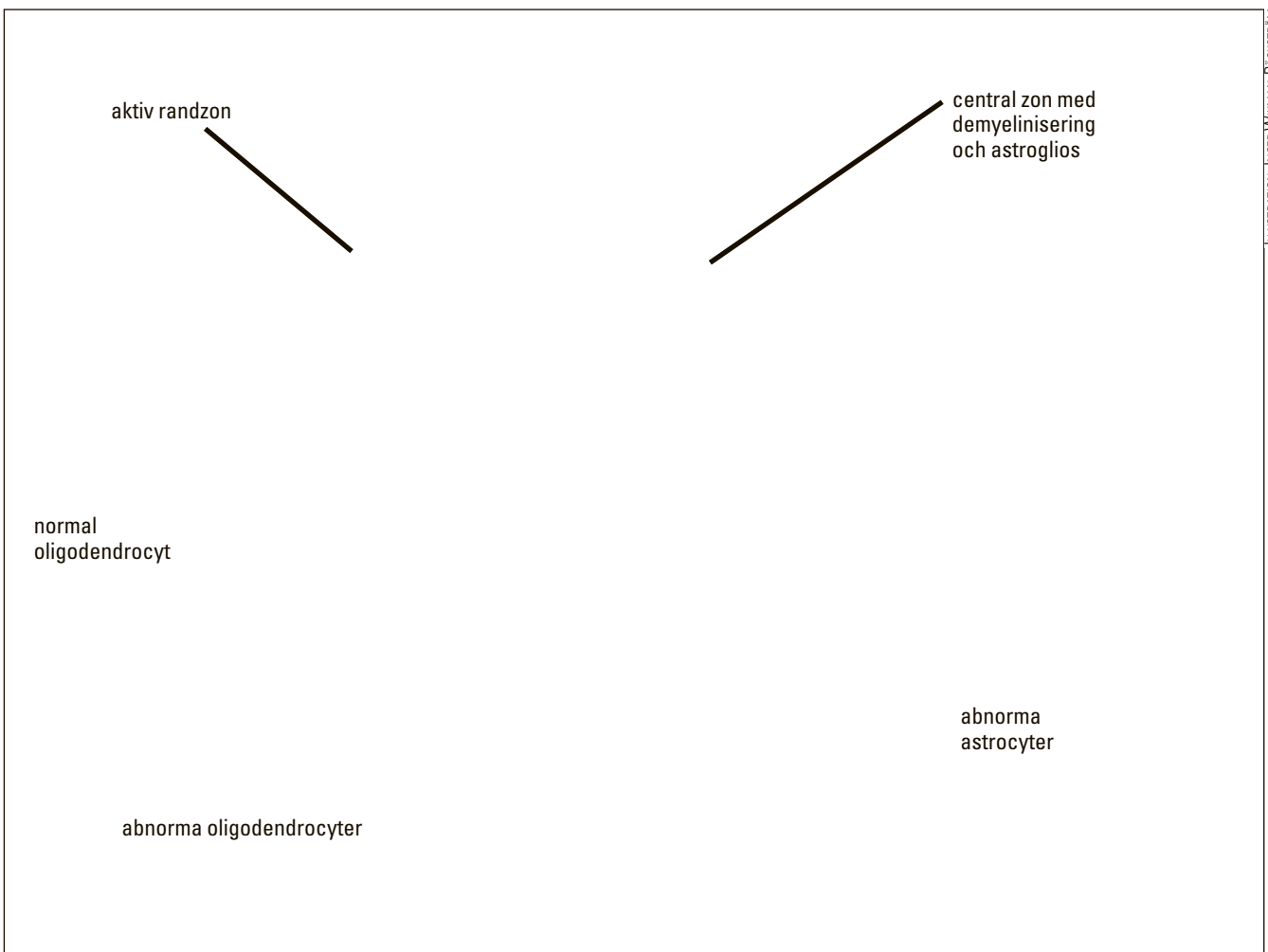
Ur den omfattande och växande litteraturen på det molekylärbiologiska området vill jag endast beröra en del, som synes mig vara särskilt intressant från allmän biologisk synpunkt. I en fascinerande artikel från Gerald Stoners avdelning vid NIH [32] sägs att arkaiskt JC-virus följt människan från den tidpunkt då föregångarna till människa och schimpans skiljdes åt i utvecklingens träd. Detta virusgenom har under miljontals år behållit sin grundstruktur, men modifierats pa-



Figur 7. JCV är ett humant virus, som globalt infekterar cirka 75 procent av unga människor. Hos flertalet av dessa stannar det som en livslång, harmlös följeslagare. Detta icke-patogena, så kallade arkaiska virus kan hos vissa individer vid nedsatt immunitet omvandlas till patogen form, som har affinitet för makroglia-celler och framkallar sjukdomen PML. Infektionen är lytisk, permissiv i oligodendrocyter och och proliferativ, icke-permissiv i astrocyter.



Figur 8. Bilden visar schematiskt, men inte exakt anatomiskt, relationerna mellan oligodendrocyter, axon och myelinsidor i centrala nervsystemet. Degeneration av oligodendrocyter, som har en central betydelse för syntes och bevarande av myelin, ger demyelinisering (Figur 9).



Figur 9. Schematisk bild av en cerebral, centrifugalt växande PML-härd, som har uppkommit genom konfluens av små, primära lesioner. Härdens äldre del (ljus på bilden) innehåller demyeliniserat axon och prolifererande hypertrofiska astrocyter, som producerar ett nätverk av gliafibriller. Dessa astrocyter är reaktiva och ospecifika, med andra ord av den typ som kan ses i CNS efter olika slags vävnadsskada. Oligodendrocyter saknas eller är reducerade i antal. Härdens växer genom tillkomst av nya små lesioner (ej illustrerade) i en randzon där aktivt sönderfall av myelin och fagocytos äger rum. I denna zon noteras också patologiska, för PML specifika gliaceller: förstörade »mörka oligodendrocyter«, varav några innehåller nuklerära, eosinofila inklusionskroppar (=virus), och gigantiska, bisarra astrocyter av gliomatös karaktär.

Annons

Annons

rallellt med människans utveckling. Variationer, karakteristiska för olika geografiska regioner, kan nu visa de vägar på vilka människan vandrat när hon från urhemmet spritt sig över jordklotets yta.

Referenser

1. Richardson EP Jr, Åström KE, Kleihues P. The development of neuropathology at the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School. *Brain Pathol* 1994;4:181-95.
2. Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
3. Åström KE. Progressive multifocal leukoencephalopathy: The discovery of a neurologic disease. In: Khalili K, Stoner GL, editors. *Human polyomaviruses: molecular and clinical perspectives*. New York: J Wiley-Liss Inc; in press 2001.
4. Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Koetsier JC, editor. *Handbook of clinical neurology*. Volume 3 (47). *Demyelinating diseases*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher BV; 1985. p. 503-24.
6. Gordon J, Khaili K. The human polyomavirus, JCV, and neurological disease [review]. *International Journal of Molecular Medicine* 1998;1:647-55.
7. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Seminars in Neurology* 1999;19:193-200.
9. ZuRhein GM. Association of papova-virions with a human demyelinating disease (progressive multifocal leukoencephalopathy). *Prog Med Virol* 1969;11:185-247.
14. Walker DL, Frisque RL. The biology and molecular biology of JC virus. In: Salzmann NP, editor. *The papovaviridae*. Volume 1. *The polyomaviruses*. New York and London: Plenum Press; 1986. p. 327-77.
17. Åström KE, Stoner GL. Early pathological changes in progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of two cases occurring prior to the aids epidemic. *Acta Neuropathol* 1994;88:93-105.
18. Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Engl J Med* 1961;265:815-23.
19. Walker DL, Padgett BL, ZuRhein GM, Albert AE, Marsh RF. Current study of an opportunistic papovavirus. In: Zeman W, Lennette EH, editors. *Slow Virus Diseases*. Baltimore MD: Williams and Wilkins; 1973. p. 49-58.
21. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68.
24. Walker DL, Padgett BL. The epidemiology of human polyomaviruses. In: Sever JL, Madden DL, editors. *Polyoma viruses and human neurological diseases*. New York: Alan Liss Inc; 1983. p 99-106.
25. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. PML in 47 HIV+ patients. *Radiology* 1993;187:233-40.
26. Sugimoto C, Ito D, Tanaka K, Matsuda H, Saito H, Sakai H, et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 1998;143:249-62.
27. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Current Treatment Options in Neurology* 2000;2:361-8.
28. Zu Rhein GM. Studies of JC virus-induced nervous system tumors in the Syrian hamster: a review. In: Sever JL, Madden DL, editors. *Polyomaviruses and human neurological diseases*. New York: Alan Liss Inc; 1983. p. 205-21.
29. Gallia GL, Gordon J, Khalili K. Tumor pathogenesis of human neurotropic JC virus in the CNS. *J Neurovirol* 1998;4:175-81.
30. Stoner GL. Implications of progressive multifocal leukoencephalopathy and JC virus for the etiology of MS. *Acta Neurol Scand* 1991;83:20-33.
32. Agostini HT, Jobes DV, Chima SC, Ryschkewitsch CF, Stoner GL. Natural and pathogenic variation in the JC virus genome. *Recent Research Developments in Virology* 1999;1:683-701.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

**Progressive multifocal leukoencephalopathy
Demyelinating viral disease
– common complication in aids**

Karl-Erik Åström

Läkartidningen 2001; 98: 4206-13

PML is a chronic, progressive, fatal disease in the CNS of humans. Characteristic pathologic features are spotty demyelination, enlarged oligodendrocytes with nuclear inclusions, and transformed astrocytes.

It is caused by the polyoma virus JCV, which has worldwide distribution and usually is harmless. In some individuals with impaired cell-mediated immunity, most commonly in aids, virus changes into a pathogenic form. Hence, PML is a slow, viral, opportunistic infection. The infection is productive in astrocytes and destructive in oligodendrocytes. Lysis of the latter causes demyelination. The discovery of PML in 1958 opened the door to extensive research in several fields of biomedicine.

Correspondence: Karl-Erik Åström, Hannebergsgatan 24, S-171 68 Solna, Sweden (keastrom@swipnet.se)