

Seltene Ursache von Gangstörungen in der Geriatrie

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Kyriaki Alvanou^a, dipl. Ärztin; Dr. med. Georg Julian Claas^b; Dr. med. David Dashti^c; Dr. med. Till Daun^d; Dr. med. Martina Hafner^e

^a Klinik für Akutgeriatrie, Kantonsspital Winterthur, Winterthur; ^b Klinik für Infektiologie, Universitäres Zentrum für Innere Medizin, Kantonsspital Baselland, Bruderholz;

^c Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Kantonsspital Baselland, Liestal; ^d Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal; ^e Praxis Hammer, Basel

Hintergrund

Gang- und Gleichgewichtsstörungen sind häufig bei geriatrischen Patientinnen und Patienten und zumeist multifaktoriell bedingt. Die Prävalenz bei über 70-Jährigen beträgt bis 35% [1, 2]. Bei 50% der Betroffenen sind neurologische Erkrankungen mitverantwortlich für die Bewegungsstörung [1, 2]. Sehr selten sind auch Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) ursächlich.

Fallbericht

Anamnese

Der 77-jährige Patient wurde notfallmässig nach einem Sturzereignis auf die Akutgeriatrie aufgenommen. Er klagte über eine rasch progrediente Gangunsicherheit mit rezidivierenden Stürzen. Er sei nur noch kurze Strecken an Gehstöcken mobil, Treppensteigen sei kaum mehr möglich.

Vorbekannt waren eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) im Stadium 2 gemäss Klassifikation der «Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD), eine arterielle Hypertonie, eine generalisierte Arteriosklerose sowie eine Prothesenversor-

gung des oberen Sprunggelenks links bei Status nach Trimalleolarfraktur. Es waren keine malignen Erkrankungen oder eine Immundefizienz bekannt. Die Familienanamnese war unauffällig. Bei chronisch-intermittierendem Alkoholüberkonsum trank der Patient seit einigen Wochen bis 0,5 Liter Wein pro Tag. Er nahm regelmässig Acetylsalicylsäure, Metoprolol, Amlodipin, Valsartan und Pravastatin ein.

Status

Wir sahen einen allseits orientierten, kardiopulmonal stabilen, afebrilen Patienten in reduziertem Allgemein- und kachektischem Ernährungszustand (Nutritional Risk Screening 5/7 Punkte, Body Mass Index 17,8 kg/m²). In der neurologischen Untersuchung fielen ein breitbasig-ataktisches Gangbild, ein linksbetonter Intentionstremor, ein dysmetrischer Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch links, ein Blickrichtungsnystagmus nach links mit rotatorischer Komponente und eine Dysarthrophonie mit Schluckstörung auf.

Befunde

Zum Ausschluss einer akuten zerebralen Ischämie wurde ein Magnetresonanztomogramm

des Neurokraniums (cMRT) angefertigt. Es zeigte ein unilaterales Ödem im mittleren Kleinhirnschenkel und zerebellär links (Abb. 1), eine schwere Atrophie der Corpora mamillaria und eine generalisierte Hirn-

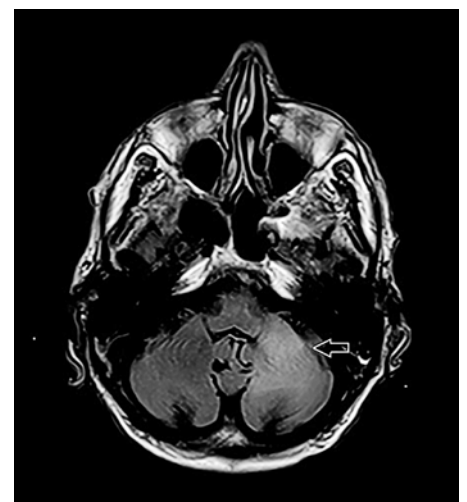


Abbildung 1: Magnetresonanztomogramm des Neurokraniums, Axialschnitt, T2-gewichtete Turbo-Inversion-Recovery-Magnitude-(TIRM-) Sequenz: flauere T2-hyperintense Signalanhebung im mittleren Kleinhirnschenkel und zerebellär links (Pfeil).

Tabelle 1: Liquordiagnostik und Laborchemie (Auszug)

Parameter	Referenzbereich	Ergebnis
Liquor		
Farbe		Klar
Aspekt		Farblos
Zellzahl/Differenzierung im Liquor		
Gesamtzellzahl		$3,0 \times 10^6/l$
Leukozyten		$3,0 \times 10^6/l$
Mononukleäre Zellen		66,7%
Polymorphnukleäre Zellen		33,3%
Erythrozyten		$<1 \times 10^9/l$
Klinisch-chemische Analyse		
Glukose im Liquor		4,2 mmol/l
Glukose im Blut	3,9–6,7 mmol/l	6,4 mmol/l
Laktat im Liquor	1,2–2,1 mmol/l	2,2 mmol/l
Protein total im Liquor	200–400 mg/l	353 mg/l
Liquor/Serum-Quotientendiagramm¹		
Lokale Ig-Synthese nach Reiber		
IgG, Liquor (intrathekale Fraktion)	$<10\%$	$<5\%$
IgA, Liquor (intrathekale Fraktion)	$<10\%$	$<5\%$
IgM, Liquor (intrathekale Fraktion)	$<10\%$	12%
Liquor/Serum-Quotienten		
Albumin-Quotient, Liquor/Serum	$<9,1 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$
Isoelektrische Fokussierung		
Oligoklonale IgG-Banden, Liquor vs. Serum	Typ	Typ 1
Oligoklonale IgG-Banden, Liquor-spezifische	<1	0

¹ Gesteigerte IgM-Synthese nach Reiber

IgG: Immunglobulin G; IgA: Immunglobulin A; IgM: Immunglobulin M.

atrophie («Global Cortical Atrophy Scale» [GCA] II, Koedam-Score II, «Medial Temporal Lobe Atrophy Score» [MTA] II–III). Die Läsionen nahmen kein Kontrastmittel auf und präsentierten sich hypointens in den T1-gewichteten sowie hyperintens in den T2-gewichteten Aufnahmen. Hinweise auf Raumforderungen, eine Blutung oder Liquorzirkulationsstörungen fanden sich nicht.

Bei Verdacht auf eine ZNS-Infektion führten wir eine Liquorpunktion durch. In der Liquor-Basisanalytik (Tab. 1) fand sich eine isolierte gesteigerte Immunglobulin-M-(IgM-) Synthese, die wir als Zeichen für einen entzündlichen ZNS-Prozess werteten [3].

Die Infektdiagnostik (Tab. 2, Teil a) blieb ohne wegweisenden Befund.

Sonographisch konnten eine Spleno- sowie auch eine Hepatomegalie ausgeschlossen werden. Es fand sich eine Steatosis hepatis. Computertomographisch bestand kein Hinweis auf eine thorakoabdominelle Neoplasie. Anhand eines MRT der gesamten Wirbelsäule konnte eine Myelopathie ausgeschlossen werden.

Aufgrund der bestehenden neurologischen Symptome mit rasch progredientem Verlauf und bei suggestivem cMRT-Befund erfolgte eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) auf das John-Cunningham-Polyomavirus

(JCPy-Virus) aus dem Liquor, die sich als positiv erwies. Zur Diagnosesicherung wurde eine erneute Liquorpunktion mit zeitgleicher Virus-PCR-Analyse im Liquor, Serum und Urin durchgeführt. Mittels PCR konnte JCPy-Virus im Liquor und Plasma nachgewiesen werden (Tab. 2, Teil b).

Wir stellten bei passender Klinik, Laboranalytik und Bilddiagnostik die Diagnose einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML).

Die Suche nach möglichen Gründen für eine relevante Immunsuppression als Ursache der PML blieb ohne wegweisenden Befund (Tab. 2, Teil a und c). Der Test auf das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) war negativ. Die durchgeführte Eiweisselektrophorese blieb ohne Hinweis für eine monoklonale Gammopathie oder ein Lymphom. Ein relevanter Antikörpermangel konnte ausgeschlossen werden. Die B- und T-Zellsubpopulations-Analyse zeigte zwar einen leicht reduzierten CD4/CD8-Quotienten bei aber normalen absoluten CD4- und CD8-T-Zellzahlen.

Therapie und Verlauf

Bei depressivem Stimmungsbild begannen wir eine Behandlung mit Mirtazapin.

Während der laufenden Abklärungen verschlechterte sich der Zustand des Patienten

rapide. Dysarthrie und Koordinationsstörungen aggravierten sich, der Patient aspirierte wiederholt. Klinisch bestand der Verdacht auf eine Aspirationspneumonie.

Im Verlaufs-MRT bestand eine Befundprogredienz mit multifokalem Befall der Medulla oblongata.

Bei akuter klinischer Verschlechterung, infauster Prognose der PML aufgrund fehlender behebbarer Ursache sowie den Wünschen des Patienten und seiner Familie entsprechend wurde auf eine Best Supportive Care umgestellt. Einige Tage später verstarb der Patient.

Die Autopsie ergab bis 4,1 cm grosse Demyelinisierungsherde zerebellär links, multifokale, bis 0,7 cm grosse Herde in der Medulla oblongata und eine generalisierte Hirnatrophie. Immunhistochemisch konnte das JCPy-Virus nachgewiesen werden.

Diskussion

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene Erkrankung, die erstmals bei Morbus Hodgkin-Patientinnen und -Patienten beschrieben wurde [4, 5]. Ursächlich ist eine Reaktivierung des JCPy-Virus, eines kleinen, hüllenlosen, zirkulären Desoxyribonukleinsäure-(DNA-)Virus [6]. Die Rate an seropositiven Gesunden liegt je nach Literatur bei 50–90% [3, 4]. Die Ansteckung erfolgt primär durch Tröpfchen- und Schmierinfektion in der Kindheit [4, 7]. Nach hämatogener Streuung ruht das JCPy-Virus in Nieren, Lymphknoten, peripheren Blutzellen und im ZNS [8].

Im Rahmen einer Immundefizienz können Veränderungen auf DNA-Ebene auslösen werden, sodass sich das JCPy-Virus vom inaktiven Archetyp in einen neurotrophen Prototyp umwandelt und der Ausbruch der PML begünstigt wird [3, 4, 8].

Häufigster Risikofaktor für die Entwicklung einer PML ist eine HIV-Infektion mit erniedrigter CD4-Zellzahl [4, 5, 9], zumeist unter $200/\mu l$ [10, 11]. Prädisponierend für die PML ist ausserdem eine Immundefizienz im Rahmen von Leukämien oder lymphoproliferativen Erkrankungen [4, 5]. Weitere Risikofaktoren sind immunsuppressive Therapien bei Autoimmunerkrankungen oder nach Organtransplantationen (z.B. Mycophenylatmofetil, Cyclophosphamid oder Azathioprin) sowie Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern (u.a. Rituximab, Infliximab, Natalizumab) [4, 5].

Die Gemeinsamkeit bei allen prädisponierenden Faktoren ist ein Eingriff in die T-zellvermittelte Immunabwehr. Eine adäquate Zytokinbildung unterbleibt, ebenso eine Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozy-

Tabelle 2: Infektdiagnostik

Parameter	Referenzbereich	Ergebnis
Infektdiagnostik Teil a)		
BorrelienseroLOGIE¹		
Borrelien-IgG Serum	<10 AU/ml	402,8 AU/ml
Borrelien-IgG Liquor	<4,5 AU/ml	6,5 AU/ml
Borrelien-IgM Serum	<18 AU/ml	2,18 (negativ)
Borrelien-IgM Liquor	<2,5 AU/ml	<0 (negativ)
Liquor-Serum-Antikörperindex		
IgG	<1,3	0,79
IgM	<1,3	Nicht bestimmbar
EBV-Serologie²		
Serum quantitativ		1630 GEq/ml
Serum Viruslast	negativ	199 IU/ml
Liquor quantitativ	<100 IU/ml	690 GEq/ml (unterhalb Nachweisgrenze)
Infektserologie		
Syphilis EIA IgG/IgM	<0,9	Negativ
Lues TPPA im Serum	<80	Negativ
Lues TPPA im Liquor	<2	Negativ
Anti-HIV-1/-2 Ak + p24-Ag	Negativ	Negativ
Liquor-Panel-Multiplex-PCR (Biofire)³	Negativ	Negativ
Infektdiagnostik Teil b)		
JCPy-Virus-PCR⁴		
Liquor quan. (1. Bestimmung)	–	1490 GEq/ml
Liquor quan. (2. Bestimmung)	–	100 GEq/ml
Plasma quan.	–	3000 GEq/ml
Urin quan.	–	<1000 GEq/ml (unterhalb Nachweisgrenze)
Zusatzdiagnostik Teil c), Auszug		
Immunglobulin IgG⁵		
IgG1	7–16 g/l	9,8 g/l
IgG2	4,9–11,4 g/l	8,51 g/l
IgG3	1,5–6,4 g/l	1,0 g/l
IgG4	0,2–1,1 g/l	0,44 g/l
IgG4	0,08–1,4 g/l	0,16 g/l
Lymphozyten-Subpopulationen⁶		
T-Zellen	742–2750/μl	1381/μl
T-Zellen	55–86% Lymphozyten	79%
CD4+-T-Zellen	404–1612/μl	444/μl
CD4+-T-Zellen	33–58% Lymphozyten	25%
CD8+-T-Zellen	220–1129/μl	940/μl
CD8+-T-Zellen	13–39% Lymphozyten	54%
CD4/CD8-Ratio	1–1,50	0,7
B-Zellen	80–616/μl	82/μl
B-Zellen	5–22% Lymphozyten	5%
Natürliche Killerzellen	84–724/μl	271/μl
Natürliche Killerzellen	5–26% Lymphozyten	15%

¹ BorrelienseroLOGIE: Stattgehabter Kontakt mit Borrelien. Fehlende spezifische intrathekale Antikörper-Produktion schliesst eine chronische Neuroborreliose aus.

² EBV-Serologie: Hinweis auf eine niedrig-replikative Infektion, jedoch ohne passende Klinik.

³ Beinhaltet: PCR auf *Escherichia coli* Typ K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae* und *pneumoniae*, Cytomegalievirus, Enterovirus, Herpes-simplex-Virus Typ 1 & 2, Humanes Herpesvirus Typ 6, Humanes Parechovirus, Varizella-Zoster-Virus, *Cryptococcus neoformans/gattii*.

⁴ Nachweis von JCPy-Virus.

⁵ Isolierter IgG2-Mangel.

⁶ Leicht erniedrigte CD4/CD8-Ratio.

Ak: Antikörper; Ag: Antigen; AU: arbitrary units; CD: cluster of differentiation; EBV: Epstein-Barr-Virus; EIA: Enzymimmunoassay; Geq: Genomäquivalente; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IU: Internationale Einheiten; JCPy-Virus: John-Cunningham-Polyomavirus; PCR: Polymerasekettenreaktion; TPPA: *Treponema pallidum*-Partikel-Agglutinationstest.

ten und natürlichen Killerzellen, sodass eine suffiziente Virusabwehr nicht möglich ist [12, 13].

Auch ein chronischer Alkohol(über)konsum kann eine Virusreaktivierung begünstigen [14, 15]. Durch Alkohol wird die Differenzierung der Monozyten in dendritische Zellen

gestört, die wichtig sind zur Antigenpräsentation. Bleibt diese inadäquat, kann weder eine suffiziente Viruselimination stattfinden noch eine ausreichende Zytokinbildung [9, 14]. Die zusätzliche Zerstörung der Oligodendrozyten im ZNS führt zu einer fehlenden Myelinbildung. Eine Demyelinisierung findet multi-

fokal subkortikal und kortikal statt [8, 16]. Korrelierend hierzu zeigen sich im cMRT unibis multifokale asymmetrische oft konfluierende Läsionen innerhalb der weissen Substanz, die keinem Gefässterritorium zuzuweisen sind [5, 8, 16]. In den T1-gewichteten Aufnahmen kommen die Läsionen hypointens zur Darstellung, in den T2-gewichteten Aufnahmen hyperintens [8, 10].

Es folgen Sprach-, Seh-, Bewegungs- und Sensibilitätsstörungen, auch ein kognitiver Abbau ist möglich [4, 5, 7, 10]. Epileptische Anfälle und seltener auch eine Meningitis können auftreten [8]. Bei infratentoriellem Befall überwiegen Hirnstamm- und Kleinhirnsymptome wie Dysarthrie, Ataxie, und Koordinationsstörungen [4, 8, 11].

Selten tritt eine PML auch bei Immunkompetenten auf [17–19]. In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010 wurde über 38 Fälle von Patientinnen und Patienten mit geringer oder augenscheinlich fehlender Immunsuppression berichtet [17, 18]. Bei knapp der Hälfte der Betroffenen standen chronische Erkrankungen im Vordergrund (u.a. Leberzirrhose, Nierenversagen). Bei einigen Personen wurde als Zufallsbefund eine idiopathische CD4-Lymphozytopenie festgestellt [17].

Wegen der hohen Seroprävalenz ist ein labor- oder liquoranalytischer Virusnachweis allein nicht ausreichend zur Diagnosestellung. Andererseits gibt es auch Fälle, bei denen im Liquor kein JCPy-Virus-Nachweis gelingt, die klinische Präsentation nach Ausschluss anderer Erkrankungen aber weiterhin hinweisend auf eine PML bleibt [8, 10]. Die in der Literatur vorgeschlagenen Abklärungsalgorithmen zur Diagnosestellung beinhalten daher die zwingende Zusammenschau von Klinik, zerebraler Bildgebung, Labor- und Liquoranalytik sowie – falls möglich – die Diagnosesicherung mittels Hirnbiopsie und immunohistochemischer Analyse [4, 8, 10, 19]. Histopathologisch finden sich Zeichen für Demyelinisierung, bizarr geformte Astrozyten und vergrösserte Oligodendrozytenkerne [5, 8, 20]. Das JCPy-Virus-Kapsid-Protein kann als Einschlusskörperchen im Kern der betroffenen Oligodendrozyten mittels Spezialfärbung sichtbar gemacht und dargestellt werden [20].

Der wichtigste Therapieansatz ist die Wiederherstellung der Immunkompetenz. HIV-positive Personen sollten mittels antiretroviraler Kombinationstherapie (cART) behandelt werden. Immunmodulatorische Therapien sollten, wenn möglich, reduziert oder ganz gestoppt werden [8]. Experimentelle Behandlungsversuche unter anderem mit Mirtazapin, Mefloquin und Cidofovir brachten bisher keine reproduzierbaren Therapieerfolge [5, 8]. Positive Verläufe fanden sich vereinzelt nach

Interleukin-(IL)-2- oder IL-7-Gabe bei Personen mit vorwiegend hämatologischen Grunderkrankungen [12, 13, 20, 21]. Die Therapie mit Pembrolizumab zeigte in einigen Fällen ebenfalls eine klinische Stabilisierung oder Besserung neurologischer Symptome [8, 13, 22].

Die Prognose der PML ist aufgrund des rasch progredienten Krankheitsverlaufs schlecht [8, 20, 23]. Die Hälfte der Betroffenen versterben 6–9 Monate nach Diagnosestellung.

Aufgrund der Heterogenität der Symptome wird insbesondere bei Immunkompetenten erst nach Ausschluss anderer, häufiger auftretender neurologischer Differentialdiagnosen an eine PML gedacht. Die Erkrankung bleibt bei Immunkompetenten möglicherweise auch undiagnostiziert.

Der klinische Untersuchungsbefund unseres Patienten veranlasste uns, bei dringlichem Verdacht auf eine zentrale Läsion eine weiterführende Diagnostik mit Bildgebung und Liquorpunktion durchzuführen. Nachdem eine Ischämie des ZNS als Ursache der Symptome ausgeschlossen werden konnte, suchten wir nach Hinweisen für einen akuten entzündlichen Prozess. Für eine floride bakterielle Infektion fanden wir keinen Hinweis.

Eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Nervensystems wie eine Multiple Sklerose war bei fehlendem Nachweis von oligoklonalen Banden und diesbezüglich unauffälligem MRT des Myelons unwahrscheinlich. Ausserdem bestanden keine Hinweise für einen neoplastischen Prozess im ZNS.

Die Gründe, nach einer PML zu suchen, waren der auffällige Neurostatus des Patienten mit progredienter Verschlechterung im kurzfristigen Verlauf sowie der suggestive Befund im cMRT.

Möglich wäre, dass bei unserem Patienten trotz Fehlens der «klassischen» PML-Risikofaktoren eine Störung der Immunkompetenz vorlag bei länger bestehender Malnutrition mit schwerer Kachexie sowie chronischem Alkoholüberkonsum, sodass es letztlich zu einer Virusreaktivierung und zum Ausbruch der PML kommen konnte.

Korrespondenz

Kyriaki Alvanou
Kantonsspital Winterthur
Klinik für Akutgeriatrie
Brauerstrasse 15, Postfach
CH-8401 Winterthur
kyriaki.alvanou[at]ksw.ch



Kyriaki Alvanou, dipl. Ärztin
Klinik für Akutgeriatrie,
Kantonsspital Winterthur, Winterthur

Das Wichtigste für die Praxis

- Die progressive multifokale Leukenzephalopathie tritt am häufigsten bei Immundefizienz auf, diese kann durch andere Erkrankungen sowie medikamentös bedingt sein.
- Häufigster Risikofaktor ist eine HIV-Infektion.
- Symptome treten akut bis subakut auf, sind oft rasch progredient und umfassen Sprach-, Seh- und Sensibilitätsstörungen sowie Bewegungs- und Koordinationsstörungen.
- Typische Befunde im Magnetresonanztomogramm des Neurokraniums sind asymmetrische uni- bis multifokale Läsionen, die sich keinem Gefässterritorium zuordnen lassen.
- Die Diagnosestellung erfolgt in Zusammenschau von klinischen, radiologischen und laboranalytischen Befunden. Eine Hirnbiopsie mit immunhistochemischem Virusnachweis zur Diagnosesicherung erfolgt oft erst post mortem.
- Die Prognose der Erkrankung ist schlecht aufgrund der kaum vorhandenen Therapiemöglichkeiten, des rasch progredienten Krankheitsverlaufs und einer oft erst verspätete Diagnosestellung.

Verdankung

Die Autoren bedanken sich beim Institut für Radiologie und Nuklearmedizin, Kantonsspital Baselland, Liestal für die Bereitstellung der radiologischen Bildbefunde, beim Institut für Pathologie, Kantonsspital Baselland, Liestal, für die Bereitstellung des mikro- und makroskopischen Bildmaterials und beim Universitären Zentrum für Innere Medizin, Kantonsspital Baselland, Liestal für die Unterstützung bei der Bearbeitung des Fallberichts und die Bereitstellung des Patientendossiers.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Jahn K, Zwergal A, Schniepp R. Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(17):306–15; quiz 316.
- 2 Pirker W, Katzenschlager R. Gait disorders in adults and the elderly: A clinical guide. *Wien Klin Wochenschr.* 2017;129(3–4):81–95.
- 3 White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy-revisited. *J Infect Dis.* 2011;203(5):578–86.
- 4 Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, Antonelli G. John Cunningham virus: an overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Microbiol.* 2018;41(3):179–86.
- 5 Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol.* 2011;231(1–2):73–7.
- 6 Moens U, Calvignac-Spencer S, Lauber C, Ramqvist T, Feltkamp MCW, Daugherty MD, et al. Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Polyomaviridae. *J Gen Virol.* 2017;98(6):1159–60.
- 7 Hof H, Schlüter D, Bruder D, Cornely OA, Geginat G, Reischl U, et al. *Medizinische Mikrobiologie*. 8. unveränderte Auflage Stuttgart, Deutschland: Thieme; 2017. Seite 263–5.

- 8 Rempé T, Leyoldt F, Jansen O, Berg D, Bartsch T. Progressive multifokale Leukenzephalopathie – ein Update. *DG Neurologie* 2020;3:437–50.
- 9 Wiedinger K, Bitsaktsis C, Chang S. Reactivation of human polyomaviruses in immunocompromised states. *J Neurovirol.* 2014;20(1):1–8.
- 10 Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013;80(15):1430–8.
- 11 Khan F, Sharma N, Ud Din M, Akabalu IG. Clinically Isolated Brainstem Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Diagnostic Challenges. *Am J Case Rep.* 2022;23:e935019.
- 12 Dube D, Zhang Y, Graves D, DeSena AD, Frohman E, Greenberg B. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord.* 2016;9(3):211–5.
- 13 Mahler C, Andrews M, Henson SM, Gnanapavan S. Sequential interleukin 2 and pembrolizumab use in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e756.
- 14 Mandrekar P, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, Szabo G. Inhibition of myeloid dendritic cell accessory cell function and induction of T cell anergy by alcohol correlates with decreased IL-12 production. *J Immunol.* 2004;173(5):3398–407.
- 15 Shiu C, Barbier E, Di Cello F, Choi HJ, Stins M. HIV-1 gp120 as well as alcohol affect blood-brain barrier permeability and stress fiber formation: involvement of reactive oxygen species. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(1):130–7.
- 16 Beltrami S, Gordon J. Immune surveillance and response to JC virus infection and PML. *J Neurovirol.* 2014;20(2):137–49.
- 17 Gheuens S, Pierone G, Peeters P, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(3):247–54.
- 18 Gourinini VC, Juvet T, Kumar Y, Bordea D, Sena KN. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 62-year-old immunocompetent woman. *Case Rep Neurol Med.* 2014;2014:549271.
- 19 Zucker BE, Stacpoole SRL. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the absence of immunosuppression. *J Neurovirol.* 2018;24(1):119–22.
- 20 Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, Rinaldo CH. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):1030–5.
- 21 Lajaunie R, Mainardi I, Gasnault J, Rousseau V, Tarantino AG, Sommet A, et al. PML study group. Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Interleukin-7. *Ann Neurol.* 2022;91(4):496–505.
- 22 Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1597–605.
- 23 Maas RP, Muller-Hansma AH, Esselink RA, Murk JL, Warnke C, Killestein J, Wattjes MP. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol.* 2016;263(10):2004–21.