



Progressiv multifokal leukoencefalopati är en demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet orsakad av JC-virus, som ursprungligen beskrevs av Åström, Mancall och Richardson år 1958, efter forskning genomförd i USA. JC-viruset (JCV) i sig upptäcktes 1971 och är ett DNA-virus som tillhör familjen polyomavirus och är närbesläktat med BK-virus och SV40. Namnet JC-virus kommer från initialerna från den patient, John Cunningham, som led av PML och hos vilken man först såg viruset.¹ Viruspartikeln, som saknar hölje, är 40–45 nm i diameter.²

PML medför betydande risk för död och svårt bestående neurologiska handikapp. Symtomen vid denna sjukdom in-

”PML medför betydande risk för död och svårt bestående neurologiska handikapp.”



Ovanligt fall med ovanligt lång överlevnad vid PML

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en allvarlig demyeliniserande sjukdom som främst drabbar personer med nedsatt immunförsvar. I denna artikel ger **Madeleine Stigsdotter Nilsson** en övergripande presentation av sjukdomen, samt beskriver ett ovanligt patientfall.

kluderar kognitiva och/eller neurologiska kroppssymtom (motorik, syn, tal) eller mer sällan sensoriska eller cerebellära syndrom och utvecklas gradvis under veckor och månader.³ PML utvecklas när JC-viruset produktivt infekterar oligodendrocyter, vilket leder till deras lytiska förstöring, möjligen genom mekanismer som involverar apoptos, med resulterande demyelinisering.⁴

En avgörande faktor för utvecklingen av PML är kravet på lytisk infektion av oligodendrocyter. Men hur når viruset dessa celler? Den rådande teorin om PML-patogenes antyder att efter den primära infektionen blir JC-virus latent i en mängd olika värdceller, vilket sannolikt inbegriper njurens

rörformiga epitelceller, B-cellprogenitorceller i benmärgen, cirkulerande B-celler och tonsillorstromceller.⁴ Cirka 70–80 procent av den vuxna befolkningen har antikroppar mot JCV som tecken på tidigare genomgången primärinfektion. Efter primärinfektionen, som är symtomfri och vanligen inträffar i tidig skolålder, finns viruset kvar latent. Vid nedsättning av immunförsvaret, kan viruset reaktiveras och orsaka PML.⁵ Oftast är det patienter med bakomliggande sjukdomar med nedsatt immunförsvar som utvecklar PML. Sjukdomen kan utlösas av aids och immunsuppressiv behandling, den har även rapporterats vid lymfoproliferativa, myeloproliferativa och granulomatösa sjukdomar. De flesta friska människor

MS-behandling Tysabri	Hematologisk malignitet	Hiv/aids
749 fall med PML har rapporterats globalt av totalt 174.000 patienter. 8 av dessa fall var i Sverige.	2 fall har rapporterats globalt. Inget i Sverige.	En studie vid Karolinska Universitets-sjukhuset visade på 6 patienter (av 255 inlagda) med PML under en period på 10 år (2004–2014). Studiens resultat motsvarar studier för internationell incidens.

Tabell 1. Incidens av PML i olika patientgrupper.³

har antikroppar mot JC-viruset.⁶ Närvaron i blod eller cerebrospinalvätska av JCV-specifika MHC-I-begränsade CD8+ T-celler specifika för epitoper på viruskapsidproteinet VP1 är förknippat med en minskad risk för utveckling av PML och en förbättrad prognos om sjukdom uppstår, vilket tyder på att dessa celler spelar en kritisk roll i kroppens immunförsvar mot JCV.⁴

Sjukdomen har ett subakut förlopp där den kliniska bilden styrs av lokaliseringen och kan inkludera halvsidig motorisk nedsättning med fynd som vid övre motorneuronpåverkan, synfältpåverkan, talstörning eller mer sällan sensorisk påverkan. Där utöver är kognitiva symtom med nedsättning av exekutiva funktioner, apati och minnesstörning mycket vanliga och en mer noggrann neuropsykologisk bedömning visar ofta på betydande kognitiva defekter.^{3,6} Partiella epileptiska anfall med eller utan sekundär generalisering är också vanligt förekommande.³ Magnetkamera och likvorundersökning utgör hörnstenar i diagnostiken. Neuropatologiskt kan ses att de makroskopiska förändringarna vid PML kan variera från små, ofta gråfärgade subkortikala fläckar till mycket omfattande uppmjukning och destruktion av den vita substansen. Histologiskt ses bilden av demyelinisering, dessa områden har ofta en oskarp avgränsning mot omgivande vävnad (till skillnad från placken vid MS). Därutöver ses förstörade oligodendrocyter med intranukleära inklusioner och förstörade, bisarra astrocyter. Härdar av demyelinisering ses i den vita hjärnsubstansen i storhjärnan, och ofta också i lillhjärnan och hjärnstammen.²

JC-virus påvisas i likvor med hjälp av polymeraskedjereaktion (PCR). Med PCR-metoden spårar man ett smittämne

arvsmassa. Odling av JC-viruset är inte möjlig då JC-virus endast växer långsamt och i mycket speciella celler. Hjärnbiopsi kan krävas för att diagnostisera PML.²

Incidensen av PML är låg, i Sverige 0,026 per 100 000 personer och år 1988–2010, vilket steg till 0,11 under 2011–2013. Detta är låga siffror trots att mer än hälften av befolkningen potentiellt är bärare av JC-viruset. Bland aidspatienter är det cirka fem procent som insjuknar i PML. Dock har ett stort antal förvärvade cellulära immunbristtillstånd orsakade av hög ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling kopplats till ökad risk för att utveckla PML. Behandling med antivirala medel har visat sig inte fungera och överlevnadsprognosen för en patient med PML är cirka sex månader.³

Sjukdomsdebuten kan vara smygande. Svårigheter med tal och syn samt viss desorientering är vanliga debutsymtom. Sjukdomsförloppet är snabbt med utveckling av förlamningar. Döden inträffar i regel efter 2–4 månader vid aids och efter något längre tid vid andra immunsupprimerade tillstånd. I enstaka fall ses regress av symtomen.⁵

FALLBESKRIVNING

Patientfallet rör en 70-årig man som kom att leva med PML ovanligt länge, i fem och ett halvt år. I anamnesen innan insjuknandet fanns en välbehandlad hypertoni, där patienten medicinerade med T metoprolol 50 mg x 1/dag. 1995 upptäcktes sarkoidos hos patienten. Det startade med att patientens fru observerade att hans lymfkörtlar vid öronen var svullna på båda sidor. Patienten besvärades av hosta, och hade enligt lungröntgen förändringar på lungorna. Kortisonbehandling sattes in. Cristapunktion gjordes för att fastställa



”Sjukdomen har ett subakut förlopp där den kliniska bilden styrs av lokaliseringen och kan inkludera halvsidig motorisk nedsättning med fynd som vid övre motorneuronpåverkan, synfältpåverkan, talstörning eller mer sällan sensorisk påverkan.”

diagnosen. Patienten hade även problem med ögonen och smärta i fotleder. På grund av sarkoidosen fick patienten förhöjda kalkvärden och kom att utveckla stenar i urinblåsan som behövde krossas flera gånger via remiss av urolog. I samband med detta och undersökning av kirurg kände denne vid palpation att patientens lever var förstörad och en utredning startades. Det visade sig att patienten även led av hemokromatos. Han kom att tappas regelbundet på blod och järnvärdet pressades lågt. Patientens referensvärde var betydligt lägre än normalvärde. Då hemokromatosen var så välkontrollerad utvecklade patienten inga organskador. År 2009 fick patienten en liten hjärninfarkt i vänster hjärnhalva. Han utreddes polikliniskt och sattes in på T Trombyl 75 mg x 1/dag. Han hade till en början lite problem med höger fot men strokesymtomen kom att gå i regress.

Patienten hade hela sitt liv varit yrkesverksam, fysiskt aktiv och levt sunt. Han hade åkt många Vasalopp bland annat. Hade många intressen. Måttlig med alkohol och ickerökare. Gift, två barn och bodde i villa.



På försommaren 2013 började patienten utveckla diffusa symtom som att få sämre balans, tappa ord och till synes tackla av. Blev trött och kunde somna sittande på en stol. En kväll blev läget akut då han försämrades mer och inkom till akutmottagningen och lades in på medicinavdelning. Patienten var svårdiagnostiserad och olika diagnoser prövades som till exempel stroke och borrelia, då med hänsyn till de symtom han uppvisade. Otaliga laboratorieprover togs samt CT-hjärna, lumbalpunktion, MRT och rehab-bedömningar gjordes. Redan i det akuta skedet sattes han in på T prednisolon 5 mg x 7/dag mot hjärnvullnad. Patienten försämrades dock och efter lång vårdtid utan fastställd diagnos överflyttades han till neurologkliniken och där ställdes diagnosen PML till sist. Den stora frågan för alla inblandade var hur patienten kunnat utveckla PML, då han inte hade några sjukdomar som gett honom nedsatt immunförsvar. Svaret på frågan tror expertisen senare var den genomgångna sarkoidosen på 1990-talet, då detta hade setts i enstaka fall tidigare. Patienten och anhöriga informerades om att han var det 15:e kända fallet i världen som drabbats utan sjukdomar med nedsatt immunförsvar. Patienten fick en överlevnadsprognos på ett halvår.

Då diagnosen ställdes hade det gått fyra månader sedan patienten lades in på sjukhus. Patienten hade efter dessa fyra månader svårt med balansen och kunde inte gå själv längre, kunde endast gå korta sträckor med rullator och sällskap, hade dock fallbenägenhet. En annan problematik som snart kom in i sjukdomsförloppet var kognitiv nedsättning och han fick svårt till exempel med att förstå instruktioner som vid förflyttningar, satt som fast med fötterna i golvet. Började utföra saker fel, tog till exempel deodoranten till munnen istället för under armarna, klarade inte att hantera en telefon längre. Patienten kom hem och bodde med sin fru, som varit sjuksköterska, och som nu vårdade honom. Försök gjordes med dagrehabilitering. Patienten tappade förmågorna att sköta sin personliga vård, gå på toaletten själv, blev inkontinent, framförallt gällande urin, samt blev snart in i sjukdomsförloppet rullstolsburen och behövde hjälp med förflyttningar. Under lång tid gick det dock att förflytta patienten mellan säng och rullstol, samt mellan rullstol och toalett med en person.

"Dock har ett stort antal förvärvade cellulära immunbristtillstånd orsakade av hög ålder, sjukdom eller läkemedelsbehandling kopplats till ökad risk för att utveckla PML."

Patienten blev infektionskänslig och utvecklade flertalet sepsis och var nära att avlida flera gånger. Ådrog sig även svamp i blodet. Han kom att utveckla krampanfall, som mest kramgade han vid ett tillfälle åtta gånger på en timme. Antiepileptika i form av T levetiracetam 250 mg x 1/dag sattes in stående och då hölls kramperna i schack. 500 mg x 1/dag provades men då blev patienten än svårare att förflytta samt blev tröttare, varvid dosen sänktes tillbaka till 250 mg x 1.

Patienten hade sedan tidigare ett förhöjt kreatinin, som kommit ur den genomgångna sarkoidosen. Nu utvecklade han även en njursvikt under sjukdomsförloppet. Under tidens gång blev kreatininvärdet sämre och sämre.

Patienten behandlades under sjukdomstiden med kortison för hjärnvullnad. En konsekvens av detta blev att han ökade i vikt. När patienten insjuknade 2013 vägde han 71 kg, och gick upp till som mest 97 kg år 2015. Han fick diabetes och behövde behandlas med insulin. Till en början hade han både måltidsinsulin och långverkande insulin till kvällen. Dock kom diabetesen att bli välkontrollerad genom kosthållningen hemma och patienten gick ned i vikt och kunde sluta med måltidsinsulin. Referensvärdet var att om blodsockret

var lägre än 10 på kvällen skulle endast långtidsverkande ges, vilket oftast fallet var. En annan bidragande faktor var troligen också att kortisondosen kom att sänkas. De sista 1,5–2 åren av patientens liv var han endast ordinerad T prednisolon 5 mg x 1/dag. Ett år innan patienten avled var han nere på 71 kg igen.

Under sjukdomsförloppet utvecklade patienten Cheyne-Stokes andning. Han undersöktes på lungmedicin och man konstaterade att det var en hjärnskademarkör, en del i utvecklingen av PML. Cheyne-Stokes andning är ett sjukligt andningsmönster, med omväxlande perioder av apné och djup, snabb andning. Apnéen varar 5–30 sekunder och andningssyckeln upprepas i intervall om 45 sekunder till tre minuter. Tillståndet är uppkallat efter två läkare, John Cheyne och William Stokes, som var de första att kartlägga fenomenet.

Successivt tappade patienten talförmågan mer och mer för att till sist nästan inte prata alls. Detta ledde till en form av inkapsling i sig själv då han var oförmögen att uttrycka tankar och känslor. Han blev istället känslös och hade lätt till tårar, både vid glädje och sorg. Ordinerades T mirtazapin 15 mg x 1/dag. Han kände hela tiden igen sina nära och även andra människor. Synen fick han ha i behåll och han tittade mycket på TV och verkade ha behållning av detta. Han kunde läsa och det gick att se på känslouttrycken när han läste något som berörde, som till exempel en dödsannons efter någon han känt.

En problematik som var med nästan från sjukdomsdebuten var att han fick lätt att sätta i halsen vid måltid. Dysfagiutredning gjordes på öron-näsa-halskliniken, där man inte kunde se något specifikt mer än att detta också troligen var kopplat till PML. Patienten blev beroende av att få lättuggad mat, puré eller timbalkost. Förtjockningsmedel till drycker ordnades. Svalgreflexen blev dock sämre och sämre och när patienten avled 2019 fanns ingen reflex kvar. Patienten avled i en aspirationspneumoni efter att ha levt med PML i fem och ett halvt år.

DISKUSSION

Initialt kan symtomen vid PML vara smygande och svårtolkade, som kan konstateras i fallbeskrivningen, men relativt snart uppträder multipla neurologiska sjukdomstecken, som också kan ses hos fallbeskrivningens patient. Enligt sjukvårdens erfarenhet förvärras tillståndet snabbt och döden inträffar i genomsnitt sex månader efter symtomdebuten. Vilket då inte stämmer överens med fallbeskrivningen där patienten levde med PML i fem och ett halvt år.

Diagnos ställs utifrån de kliniska symtomen och undersökningsfynd. Diagnosmisstanken stöds av typiska förändringar i hjärnan som kan ses vid till exempel MRT. Diagnosen kan bekräftas genom att man påvisar JCV i likvor. Att patienten i fallbeskrivningen fick vänta så pass länge på rätt diagnos beror troligen på avsaknaden av nedsatt immunförsvar, det var långsökt att patienten skulle ha PML. Dock kom JCV att påvisas aktivt i likvor och därmed kunde slutsatser dras. Det som dock är underligt i detta patientfall är att 2013 påvisades JC-virus i likvor. I februari 2014 kunde man inte se aktivt JC-virus, för att senare i november 2014 se viruset ak-

tivt igen. Vid lumbalpunktioner 2015 och 2016 kunde man inte se aktivt virus och bilderna vid MRT visade inte heller på ytterligare försämringar i hjärnan då. Tidigare forskning visar att PML har gått i regress i enstaka fall, vilket man måste fråga sig om det gjort i det beskrivna patientfallet också, eller åtminstone stagnerat.

Att patienten under sjukdomsförloppet blev infektionskänslig och behövde antibiotikabehandling vid många tillfällen kan förklara svampinfektionen i blodet. Patienten hade vid ett tillfälle Clostridium, vilket torde komma från antibiotikabehandlingar.

Det beskrivs inom forskningen att synen ofta påverkas vid PML, men för patienten i fallstudien påverkades den inte, han kunde hela tiden till exempel titta på TV och läsa tidningar.

Den långa överlevnadstiden är svår att förklara. Möjligen kan det spela in att utlösande faktorn troligen var den genomgånga sarkoidosen och inte sjukdomar som sätter ned immunförsvaret samt att PML-sjukdomen verkade stagnera. Dödsorsaken hos patienten var som nämnts en aspirationspneumoni. Indirekt kanske man kan säga att PML var dödsorsaken då sväljsvårigheterna troligen kom från denna sjukdom.



MADELEINE STIGSDOTTER NILSSON

Leg sjuksköterska vid Arvika sjukhus, Region Värmland
Fil mag Omvårdnad Doktorand i vårdvetenskap
vid Åbo Akademi, Vaasa, Finland
madeleine.stigsdotternilsson@regionvarmland.se

REFERENSER

1. Åström KE. Demyeliniserande virussjukdom – vanlig komplikation till aids. Läkartidningen. 2001;39:4206–4213.
2. Folkhälsomyndigheten. [citerat 4 maj 2019]. [http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/JC-virus_\(CNS\)](http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/JC-virus_(CNS))
3. Piehl F, Ljungman P, Thalme A, et al. JC-virus infektion och progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) – bakgrundsdocumentation. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV); 2018 (4).
4. Tyler KL. PML's 50th birthday- New Insights into Pathogenesis. Ann Neurol. 2008;64: 359–361.
5. Folkhälsomyndigheten. [citerat 4 maj 2019]. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/progressiv-multifokal-leukoencefalopati-pml/>
6. Aquilonius SM, Fagius J. Neurologi. Stockholm: Liber; 2000. p. 362–363.