

# 进行性多灶性白质脑病临床诊治研究进展

董昊雯<sup>1</sup>, 申杰<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>暨南大学附属第一医院神经内科, 广东 广州

<sup>2</sup>暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

<sup>3</sup>深圳市龙岗区第三人民医院神经内科, 广东 深圳

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月17日

## 摘要

进行性多灶性白质脑病是一种由JC病毒感染少突胶质细胞引发的罕见的神经脱髓鞘疾病, 主要发生于免疫功能严重受损的个体。随着免疫抑制剂广泛应用及HIV/AIDS流行, 近年来其发病率显著上升。目前, 该疾病的发病机制、诊断及治疗方面仍面临诸多挑战, 如早期诊断困难、缺乏特效疗法等。本文系统综述进行性多灶性白质脑病的流行病学、发病机制、临床表现、诊断策略及治疗进展。重点探讨免疫重建综合征、新型生物标志物、影像学技术革新以及靶向与免疫疗法的最新研究成果, 以期为临床诊疗提供全面参考, 并展望未来研究方向。

## 关键词

进行性多灶性白质脑病, JC病毒, 免疫抑制, 免疫重建炎症综合征

# Advances in Clinical Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Haowen Dong<sup>1</sup>, Jie Shen<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>2</sup>First School of Clinical Medicine, Jinan University, Guangzhou Guangdong

<sup>3</sup>Department of Neurology, The Third People's Hospital of Longgang District, Shenzhen Guangdong

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 17, 2026

## Abstract

**Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare demyelinating neurological disorder**

\*通讯作者。

caused by JC virus infection of oligodendrocytes, predominantly occurring in individuals with severe immunosuppression. With the widespread use of immunosuppressants and the prevalence of HIV/AIDS, the incidence of PML has increased significantly in recent years. Currently, the pathogenesis, diagnosis, and treatment of PML pose substantial challenges, including difficulties in early detection and the absence of specific therapeutic agents. This article systematically reviews the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic strategies, and therapeutic advances in PML. It focuses specifically on recent research developments concerning immune reconstitution syndrome, novel biomarkers, advances in imaging modalities, as well as targeted and immunotherapeutic approaches. This review aims to provide a comprehensive reference for clinical management and to outline directions for future research.

## Keywords

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), John Cunningham Virus (JCV), Immunosuppression, Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

进行性多灶性白质脑病(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)是一种由多瘤病毒科 JC 病毒(John Cunningham Virus, JCV)机会性感染中枢神经系统少突胶质细胞所导致的进行性、致死性脱髓鞘疾病。JC 病毒是一种普遍存在的多瘤病毒,可在高达 50%的成年人人群中检测到,通常以潜伏形式存在[1]。在细胞免疫缺陷的背景下,潜伏的 JC 病毒被重新激活并复制,导致少突胶质细胞的溶解性感染和脱髓鞘,进而引发神经退行性变甚至死亡[2]。随着免疫抑制疗法(如用于多发性硬化、自身免疫病及器官移植后的药物)以及获得性免疫缺陷综合征的流行,PML 的发病率有所上升,已成为神经科和感染科面临的严峻挑战[3]。尽管自 65 年前被定义以来,我们对 JC 病毒的理解取得了重大进展,但 PML 仍在持续危害日益增多的免疫抑制患者群体[2]。针对该病目前尚无特异性的抗病毒治疗方法,治疗主要基于恢复免疫系统功能,因此 PML 患者预后极差[1]。近年来,随着免疫抑制治疗及免疫缺陷疾病的增多,其临床重要性日益凸显。但其发病机制、诊断及治疗方面仍面临诸多挑战,如早期诊断困难、缺乏特效疗法等。本文将从 PML 的流行病学、发病机制、临床表现、诊断策略及治疗进展几个方面重点综述,旨在为临床诊疗及未来研究提供更全面参考。

## 2. PML 的流行病学与发病机制

### 2.1. 流行病学特征与高危人群

进行性多灶性白质脑病是一种由 JC 病毒感染引起的罕见中枢神经系统脱髓鞘疾病,其流行病学特征随着免疫抑制模式的演变经历了显著变迁。传统上,PML 最常见于人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)晚期患者,但随着高效抗逆转录病毒治疗(HAART)的广泛应用,该人群中的 PML 发病率已显著下降[4]。当前,PML 的高危人群已转变为接受特定免疫抑制或调节治疗的个体。其中最突出的风险因素是那他珠单抗治疗,该药物用于多发性硬化或克罗恩病患者时风险显著增高,针对此类患者现已建立基于 JC 病毒抗体指数的风险分层监测体系[3];其他关键治疗相关风险还包括利妥昔单抗、霉酚酸

酯等用于自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎)的免疫抑制剂[5][6]。另外, 血液系统恶性肿瘤仍是经典高危因素, 尤其是慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤[1][7]。值得注意的是, PML 甚至可发生于未接受化疗或免疫抑制治疗的血液系统恶性肿瘤患者中[1]。并且, 相关流行病学研究显示, PML 的发病率与基础疾病的免疫抑制程度和持续时间密切相关, 存在明显的药物特异性风险谱。此外, 实体器官移植受者、原发性免疫缺陷患者(如 DOCK8 缺陷)以及慢性肾病等导致的获得性免疫抑制状态, 亦构成日益重要的风险人群[8][9]。

## 2.2. JC 病毒的再激活与神经毒性变异

JC 病毒是一种普遍存在的 DNA 多瘤病毒, 全球约 50% 的成年人群可检测到其潜伏感染[1]。原发感染多发生于儿童期, 通常表现为无症状或轻度症状, 感染后病毒可长期潜伏于宿主的肾脏、骨髓及中枢神经系统[2]。在严重细胞免疫缺陷(尤其是 CD4<sup>+</sup> T 细胞功能受损)状态下, 潜伏病毒可发生再激活, 这一过程常伴随病毒基因组的关键变异: 非编码控制区(NCCR)序列变化调控复制效率, 而衣壳蛋白 VP1 区的突变(如 S269F)则改变病毒与细胞受体的结合特性, 影响组织向性和致病潜能[3]。值得注意的是, JCV 并非单一毒株, 其调控区序列的变异与神经毒性密切相关。例如, 与 PML 相关的 Mad-1 毒株含有两个 98 个碱基对的重复序列, 而原型毒株(CY)仅含有一个 98 个碱基对的串联序列并带有插入片段[10]。这些调控区的“重排”被认为增强了病毒的神经毒性, 因此, 检测特定的 JCV 基因型或变体可能对评估疾病进展和预后具有重要价值。

## 2.3. 宿主免疫应答与免疫重建炎症综合症的病理机制

PML 的进展与细胞免疫功能的缺陷直接相关, 特别是 CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup> T 细胞的功能受损[3]。有效的 JCV 特异性 T 细胞应答是控制感染、阻止病情恶化的核心机制[2]。因此, 当前 PML 治疗的基石聚焦于免疫重建, 具体策略包括停用致病性免疫抑制药物(如那他珠单抗、芬戈莫德), 或对 HIV 感染者启动抗逆转录病毒治疗(Antiretroviral Therapy, ART)等[1]。然而, 免疫系统的快速恢复是一把双刃剑, 当恢复的免疫系统靶向清除中枢神经系统内 JCV 感染的细胞时, 可能触发免疫重建炎症综合征(Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS), 表现为原有神经症状急剧恶化或影像学上新发水肿病灶[11]。另外, IRIS 的发生风险与严重程度也呈现出显著个体差异, 主要受免疫重建速度强度、中枢神经系统既存炎症状态及特定免疫调节药物三重因素调控[11]。并且它可能与疾病复发或 PML 本身的进展相混淆, 例如在 HIV 相关的 PML 中, IRIS 即可表现为“显现型”(PML 在开始抗病毒治疗后首次被发现), 也可表现为“矛盾型”(已知 PML 在治疗后恶化)[12]。

## 3. PML 的临床表现与诊断策略

### 3.1. 临床症状与神经功能缺损

进行性多灶性白质脑病的临床表现高度异质性, 其症状谱系直接取决于 JC 病毒介导的脱髓鞘病灶在中枢神经系统内的位置与范围。常见症状包括进行性加重的肢体无力、感觉异常、共济失调、视野缺损和认知功能下降等[3]。其中语言障碍(如构音障碍、失语)是 PML 的突出表现之一, 尤其在病灶累及优势半球语言中枢时[13]。值得注意的是, 在疾病后期可能出现癫痫发作或意识水平改变; 而对于 HIV 相关的 PML 患者, 癫痫和发热等非典型症状的出现可能显著增加临床诊断的复杂性[14]。其次, PML 患者通常呈现亚急性起病, 并在数周至数月内持续进展, 这一时间进程特征有助于将其与急性脑血管事件进行鉴别诊断[2]。最后, 当在免疫重建炎症综合征发生时, 患者可能出现头痛、发热、意识障碍加重等炎症性表现, 这与单纯的 PML 病毒性进展在病理生理和治疗策略上存在关键区别[12]。因此临床评估需进行

详细的神经系统查体, 并使用标准化量表(如 Karnofsky 功能状态评分或扩展残疾状态量表)来量化残疾程度, 这对于客观监测疾病进程、评估治疗反应以及预测预后至关重要[4]。尤其是对于接受那他珠单抗等疾病修饰治疗的多发性硬化患者, 建立基线神经功能档案并实施严格的定期监测, 是早期识别 PML 发生征兆的核心策略[3]。

### 3.2. 神经影像学诊断进展

头颅磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)是诊断进行性多灶性白质脑病的首选及最关键的影像学手段, 其典型表现为 T2 加权像(T2WI)及液体衰减反转恢复(FLAIR)序列上呈现白质内多发、非对称性高信号病灶, 这些病灶通常无强化或仅表现为轻微边缘强化[14]。早期的 PML 患者在影像学演变具有一定规律: 初始征象可能在 T2WI 上表现为簇状的点状高信号区(“点状模式”), 随后进展为大小不一的卵圆形病灶弥漫性分布的“银河样外观”[15]。而 PML 相关的免疫重建炎症综合征(PML-IRIS)在 MRI 上常表现为病灶强化及周围水肿带, 这被视为免疫系统恢复后对病毒抗原产生过度炎症反应的结果[12]。因此对于早期或细微病变的识别, 先进 MRI 技术如磁化转移成像(MTI)、弥散张量成像(DTI)及磁共振波谱(MRS)具有重要价值, 它们有助于更早地探测髓鞘损伤、评估轴索完整性并鉴别 PML-IRIS [15]。另外, 这些病灶分布也具有一定特征性, 常见于额顶叶白质、胼胝体及皮层下 U 形纤维; 脑干、小脑及深部灰质核团亦可受累, 其中孤立性脑干起病的 PML 虽属罕见, 但已有文献报道[16]。而部分患者的病灶可能呈现更具提示性的影像模式, 例如 HIV 相关 PML 患者, 其病变大多跨越胼胝体前部而非压部(形成特征性的“杠铃征”), 或沿同侧皮质脊髓束向下延伸至中脑及脑桥[17]。因此对于接受免疫抑制治疗的高危患者, 定期进行脑部 MRI 筛查有利于疾病的早期干预。

### 3.3. 实验室诊断与生物标志物

脑脊液(Cerebrospinal Fluid, CSF)检测是确诊 PML 的关键实验室手段, 其中通过实时定量聚合酶链反应(PCR)检测 CSF 中的 JC 病毒 DNA 具有高度特异性, 阳性结果结合典型临床表现和影像学特征即可确诊[18]。然而, 诊断中存在一个关键挑战: CSF JCV PCR 检测报告通常仅提供“阳性”或“阴性”结果, 而省略检测限及定量限等关键指标, 这可能导致在病毒载量较低的早期 PML 阶段出现假阴性结果, 从而延误诊断[19]。同样需注意的是, CSF-JCV DNA 载量虽可用于监测疾病活动性和治疗反应, 但在 IRIS 期, 由于免疫系统清除病毒, CSF 病毒载量可能下降, 而临床症状和影像学表现却因炎症反应恶化[20]。在诊断不确定性较高时, 新兴生物标志物研究提供了补充方向, 包括检测 CSF 中的病毒 mRNA (提示活跃病毒转录)、抗 JCV 抗体指数(评估鞘内特异性抗体合成)以及特定细胞因子/趋化因子谱(如 CXCL13 和 IL-6 升高, 可能与 IRIS 相关)[21]。但当腰椎穿刺不可行或 CSF 检测反复阴性而临床高度怀疑 PML 时, 脑活检仍是诊断的金标准[22]。病理学检查可识别特征性表现, 如少突胶质细胞核内包涵体(经 SV40 免疫组化染色证实)、片状髓鞘脱失及反应性增生的奇异型星形胶质细胞[23]。

## 4. PML 的治疗管理与挑战

### 4.1. 基础免疫功能的恢复与支持治疗

PML 的治疗核心在于重建患者受损的免疫功能, 这是影响患者预后的决定性因素。具体策略需根据病因精准制定: 对于 HIV 相关的 PML, 立即启动或优化高效抗逆转录病毒治疗是治疗 PML 疾病的基石, 旨在重建细胞免疫以控制 JC 病毒[4]。研究表明, 早期 ART 干预有助于改善患者生存率[24]。而对于药物相关的 PML, 例如与那他珠单抗相关的病例, 立即停用可疑的免疫抑制药物是关键的第一步, 旨在解除免疫抑制状态, 为机体抗病毒免疫应答的重建创造条件[3]。此外, 针对 PML 患者, 贯穿全程的支持性

治疗不可或缺, 包括使用抗癫痫药物控制癫痫发作、进行物理和康复治疗以改善神经功能缺损, 以及预防吸入性肺炎和深静脉血栓等并发症[25]。另外在免疫恢复过程中, 需要密切监测 IRIS 的发生, 一旦发生 PML 相关 IRIS, 在维持免疫重建治疗(如继续 ART)的基础上, 常需短期使用皮质类固醇以抑制过激的炎症反应, 减轻脑水肿和神经损伤[12]。然而, 一项针对 HIV/AIDS 相关 PML-IRIS 的回顾性研究显示, 90.9% 的患者接受了皮质类固醇治疗, 但院内死亡率和后遗症发生率仍然较高[12]。因此, PML 的成功管理本质上是一个以免疫重建为基石、融合个体化支持治疗与 IRIS 风险管理的过程, 亟需感染科、神经科、康复科等多学科团队的深度协作与动态调控。

## 4.2. 抗病毒与免疫调节治疗的探索

截至目前, 尚无美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的特异性抗 JC 病毒(JCV)药物应用于临床, 历史上虽尝试过使用西多福韦、甲氟喹、米氟米特等药物治疗 PML 患者, 但在临床试验中均未显示出一致的临床获益, 且存在肾毒性等潜在副作用风险。已有病例报告表明, 即便使用了甲氟喹联合米氮平等方案, 患者仍可能因 PML 进展而死亡[26]。鉴于传统抗病毒药物的局限性, 近年来研究焦点已转向探索新型治疗策略, 新型抗病毒策略正在积极研发中, 主要包括: 靶向病毒大 T 抗原的小分子抑制剂、阻断病毒进入细胞的受体拮抗剂(例如 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂), 以及基于 CRISPR/Cas9 技术直接编辑病毒基因组的基因疗法[27]。另外, 免疫调节疗法是另一个活跃的研究领域。例如过继性 T 细胞转移疗法, 即体外扩增患者或健康供体的 JC 病毒特异性 T 细胞后回输, 已在个案报告中显示出潜力, 研究表明, 一名合并 HIV、PML 和 EB 病毒共感染的患者, 在接受部分 HLA 匹配的异体 EBV/BK 病毒特异性 T 细胞联合输注后, 神经功能获得显著改善, 部分 MRI 病灶消退[28]。其他免疫调节方法如检查点抑制剂(PD-1 抑制剂)在个案中用于增强耗竭的 T 细胞反应, 一项多中心回顾性调查纳入了 79 例接受免疫检查点抑制剂治疗的 PML 患者, 其一年生存率为 51.9%, 但不良反应发生率为 30.4% [20]。而另一项针对 HIV 相关 PML 使用帕博利珠单抗的病例系列研究提示 PD-1 抑制剂治疗效果存在个体差异, 仅在能检测到特异性抗 JCV 免疫反应的患者中获益最为显著[20] [29]。这表明, 尽管免疫检查点抑制剂显示出前景, 但其风险效益比仍需大规模研究验证, 且治疗应高度个体化[20]。

## 4.3. 特殊人群与复杂情况的管理

基于 PML 不同类型患者发病机制、免疫状态和临床进程存在显著差异性, 对于该疾病的管理需高度个体化, 尤其针对 IRIS 的患者: 轻度 IRIS 可通过密切监测神经功能变化实施观察策略, 避免免疫干预; 中重度 IRIS 则需使用皮质类固醇(如甲泼尼龙)控制脑水肿和炎症反应, 但必须动态评估免疫抑制风险[12]。针对不同类型的 PML 患者, 其核心治疗措施也存在一定的差异(见表 1), 例如对于接受那他珠单抗治疗且发生 PML 的患者, 应优先采用血浆置换或免疫吸附加速药物清除以重建免疫[3]。实体器官移植受者需大幅减量或停用免疫抑制剂以平衡抗排斥反应与病毒清除, 而造血干细胞移植后 PML 的成功管理则依赖免疫系统功能重建[30]。针对长期幸存者, 其神经功能康复和后遗症(如认知障碍、残疾)管理需要神经科、康复科、精神心理科等多学科团队的持续参与[25]。同时有病例报告显示, 对于 HIV-AIDS 相关的 PML 患者, 在常规康复效果有限后, 采用强化的机器人辅助步态训练联合经颅直流电刺激的神经调控方法, 取得了显著的功能改善, 且效果在随访中得以维持[25]。此外, 研究显示, PML 也可出现在无明显免疫抑制的个体中[31], 对于这类患者以及患有慢性肾脏病等可能导致相对免疫抑制状态的人群, 即使没有典型的免疫缺陷病史, 在出现快速、无法解释的神经功能衰退时, 也应考虑检测 JC 病毒[8]。这些复杂情况凸显了 PML 管理需要高度个体化、动态评估和多维度干预的特点。

**Table 1.** Treatment strategies for different types of PML patients**表 1.** 不同类型 PML 患者治疗策略

| 患者类型        | 关键干预措施                  | 核心目标   |
|-------------|-------------------------|--|
| 免疫抑制剂相关     | 停用致病免疫抑制剂、血浆置换/免疫吸附清除药物 | 快速清除残余药物毒性, 加速免疫重建                                     |
| 实体器官移植      | 阶梯式减免疫抑制剂、抗病毒治疗         | 平衡抗排斥与抗病毒免疫  |
| 造血干细胞移植     | 原发肿瘤控制、造血支持             | 促进淋巴细胞再生, 恢复基础抗病毒能力                                    |
| HIV/AIDS 相关 | 高效抗逆转录病毒疗法(HAART)       | 6 个月内提升 CD4 <sup>+</sup> > 100/μL, 重建抗 JC 病毒特异性 T 细胞应答 |

## 5. 未来与挑战

因此尽管对 PML 的研究已取得一定进展, 但其临床管理仍面临诸多挑战。首先, JC 病毒的神经毒性变异机制尚未完全阐明, 尤其是病毒基因型与疾病严重程度的关联需进一步探索。并且针对患该病的高危人群, 其动态监测体系仍需优化, 以实现更精准的早期预警。其次, 现有脑脊液 JCV PCR 检测存在假阴性风险, 且缺乏标准化定量指标, 而新兴生物标志物和先进影像技术虽展现出诊断的潜力, 但需通过大样本研究验证其临床适用性。最后治疗方面, 以恢复宿主免疫力为基石的治疗方案, 虽被证实有效, 但其过程可能诱发危险的免疫重建炎症综合征, 需进一步平衡“清除病毒”与“控制免疫损伤”两者的矛盾关系。另外, 虽然一些新型抗病毒药物和过继性 T 细胞疗法等治疗方法为直接靶向病毒或增强特异性免疫应答开辟了新路径, 展现了从“支持性”向“靶向性”治疗转变的潜力, 然而, 这些探索性疗法大多证据等级有限, 当前多数新型抗病毒疗法(如靶向病毒大 T 抗原的小分子抑制剂、CRISPR 基因编辑等)及免疫调节策略(如过继性 T 细胞转移、PD-1 抑制剂等)的疗效主要基于个案报告或小规模回顾性研究, 缺乏随机对照试验(RCT)的高级别证据支持, 其长期疗效、安全性及在不同基础疾病患者中的异质性反应尚未明确, 亟待大规模前瞻性研究予以阐明。因此, 临床医生需权衡潜在风险与获益, 避免在缺乏充分循证依据的情况下盲目推广。未来研究需聚焦多学科协作, 整合病毒学、免疫学与神经影像学数据, 构建预测模型以指导精准治疗。同时, 加强高危人群的长期随访, 探索免疫调节与抗病毒联合疗法的协同效应, 最终改善 PML 患者的预后和生活质量。

## 参考文献

- [1] Jancar, N., Sousa Gonçalves, F., Duro, J., Lessa Simões, M. and Aguiar, P. (2022) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Chemotherapy-Naive Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report. *Cureus*, **14**, e32912. <https://doi.org/10.7759/cureus.32912>
- [2] Rocchi, A., Sariyer, I.K. and Berger, J.R. (2023) Revisiting JC Virus and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Journal of NeuroVirology*, **29**, 524-537. <https://doi.org/10.1007/s13365-023-01164-w>
- [3] Glenn, T., Berger, J.R. and McEntire, C.R.S. (2025) Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1575653. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1575653>
- [4] Arora, S., Ahmad, F.M.H., Deshwal, R. and Behal, P. (2022) Study of Clinical Profile and Outcomes in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era—An Observational Study. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*, **43**, 156-160. [https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd\\_29\\_18](https://doi.org/10.4103/ijstd.ijstd_29_18)
- [5] Gomathy, S., Panigrahi, B., Tirlangi, P.K., Wig, N., Brijwal, M., Sharma, M.C., et al. (2022) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune Hepatitis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **25**, 705-713. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14331>
- [6] Okazaki, T., Kodama, D., Yamadera, M., Sugiyama, Y., Tsuji, H., Nishida, F., et al. (2021) Progressive Multifocal

- Leukoencephalopathy in a Patient with Rheumatoid Arthritis under Salazosulfapyridine Treatment. *Rinsho Shinkeigaku*, **61**, 833-838. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuroi.cn-001622>
- [7] Hoeynck, B.W., Cohen, A.D., Stadtmauer, E.A., Susanibar-Adaniya, S.P., Vogl, D.T., Waxman, A.J., *et al.* (2023) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Myeloma. *European Journal of Haematology*, **110**, 322-329. <https://doi.org/10.1111/ejh.13909>
- [8] Meylor, J., Artunduaga, D.C., Mendoza, M., Hooshmand, S.I. and Obeidat, A.Z. (2024) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Neurological Sciences*, **45**, 1619-1624. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07182-0>
- [9] Naydovich, L., Berger, J.R. and Milutinovic, P.S. (2025) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Young Adult with DOCK8 Deficiency: A Case of JC Virus Reactivation in Primary Immunodeficiency. *Journal of NeuroVirology*, **31**, 585-587. <https://doi.org/10.1007/s13365-025-01279-2>
- [10] Del Valle, L. and Khalili, K. (2021) Induction of Brain Tumors by the Archetype Strain of Human Neurotropic JCPyV in a Transgenic Mouse Model. *Viruses*, **13**, Article 162. <https://doi.org/10.3390/v13020162>
- [11] Harypursat, V., Zhou, Y., Tang, S. and Chen, Y. (2020) JC Polyomavirus, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Review. *AIDS Research and Therapy*, **17**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00293-0>
- [12] Santana, M.N., Ferrari, R., Macedo, A.C., Marcusso, R.M.N., Fernandes, R.D.A. and Vidal, J.E. (2023) Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: Prevalence, Main Characteristics, and Outcomes in a Brazilian Center. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **81**, 883-890. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772831>
- [13] Kim, R.B., Irani, D.N. and Kim, J. (2023) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Selectively Affecting Broca's and Wernicke's Areas in an Immunocompetent Patient: A Case Report. *Radiology Case Reports*, **18**, 1334-1336. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.01.011>
- [14] Waqas, S., Iqbal, U., Khurram, L., Saleem, A., Ain, Q.U., Butt, M.A., *et al.* (2025) Rapid Onset of Neurological Symptoms in an HIV-Positive Patient with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Case Report. *Annals of Medicine & Surgery*, **87**, 3994-3998. <https://doi.org/10.1097/ms9.00000000000003351>
- [15] Mori, K., Kurokawa, M., Harada, M., Nakamichi, K., Arai, H., Takao, M., *et al.* (2025) Overview of MRI Findings in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Japanese Journal of Radiology*, **43**, 1908-1925. <https://doi.org/10.1007/s11604-025-01837-y>
- [16] Breville, G., Korálnik, I.J. and Lalive, P.H. (2021) Brainstem Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *European Journal of Neurology*, **28**, 1016-1021. <https://doi.org/10.1111/ene.14617>
- [17] Gone, J., Fontaine, T. and Kumar, G. (2024) A Rare Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Radiology Case Reports*, **19**, 4654-4658. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2024.07.092>
- [18] Adapa, S., Jagdale, N., Vutukuru, K.K., Kondapalli, M.P. and Agarwal, S. (2024) Atypical Presentation of a Patient with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Cureus*, **16**, e62545. <https://doi.org/10.7759/cureus.62545>
- [19] Avasarala, J. and Gangadhara, S. (2025) JC Virus PCR Assay Reporting for PML: Promises, Perils, and Pitfalls. *Journal of Neurology*, **272**, Article No. 703. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-13452-y>
- [20] Boumaza, X., Bonneau, B., Roos-Weil, D., Pinnetti, C., Rauer, S., Nitsch, L., *et al.* (2022) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Treated by Immune Checkpoint Inhibitors. *Annals of Neurology*, **93**, 257-270. <https://doi.org/10.1002/ana.26512>
- [21] Solis, M., Guffroy, A., Lersy, F., Soulier, E., Gallais, F., Renaud, M., *et al.* (2020) Inadequate Immune Humoral Response against JC Virus in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Non-survivors. *Viruses*, **12**, Article 1380. <https://doi.org/10.3390/v12121380>
- [22] Kitazaki, Y., Iwasaki, H., Kitai, R., *et al.* (2020) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with HIV Infection Diagnosed by Brain Biopsy with Repeated Negative PCR Testing of CSF JC Virus DNA. *Brain and Nerve*, **72**, 541-546.
- [23] Takahashi, K., Sato, Y., Hasegawa, H., Katano, H. and Suzuki, T. (2025) Histomorphological Variations in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Correlated with JCV Replication in Brain Lesions: Insights from 91 Patients. *Acta Neuropathologica Communications*, **13**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-02027-7>
- [24] Kuls-Oszmaniec, A., Nagańska, A., Kowalski, J., Cholewińska, G., Leńska-Mieciek, M. and Fiszer, U. (2025) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy as a Rare First Manifestation of AIDS: Case Report. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, **34**, 207-215. <https://doi.org/10.5114/ppn.2025.153597>
- [25] Naro, A., Billeri, L., Lauria, P., *et al.* (2022) Toward Improving Functional Recovery in AIDS-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Single Case Pilot Study on a Novel Neuromodulation Approach. *Innovations in Clinical Neuroscience*, **19**, 15-18.

- 
- [26] Okamoto, K., Takeda, A., Hatsuta, H., Sano, T., Takao, M., Ohsawa, M., *et al.* (2023) An Autopsy Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Massive Iron Deposition in Juxtacortical Lesions. *Neuropathology*, **43**, 396-402. <https://doi.org/10.1111/neup.12898>
- [27] Sandberg, A.L., Bond, A.C.S., Bennett, L.J., Craig, S.E., Winski, D.P., Kirkby, L.C., *et al.* (2024) GPCR Inhibitors Have Antiviral Properties against JC Polyomavirus Infection. *Viruses*, **16**, Article 1559. <https://doi.org/10.3390/v16101559>
- [28] Nay, S., Möhn, N., Grote-Levi, L., Bonifacius, A., Saßmann, M.L., Karacondi, K., *et al.* (2024) Combined Treatment with Allogeneic Epstein-Barr- and Human Polyomavirus 1 Specific T-Cells in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and EBV Infection: A Case Report. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**. <https://doi.org/10.1177/17562864241253917>
- [29] Möhn, N., Wattjes, M.P., Adams, O., Nay, S., Tkachenko, D., Salge, F., *et al.* (2021) PD-1-Inhibitor Pembrolizumab for Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**. <https://doi.org/10.1177/1756286421993684>
- [30] Mandelli, B., Mazzarella, R., Corbingi, A., Barbera, E.O.L., Perrone, S., Fanciullo, D., *et al.* (2025) The Role of the Immune System in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Comparative Analysis of Two Cases Following Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annals of Hematology*, **104**, 3505-3510. <https://doi.org/10.1007/s00277-025-06258-5>
- [31] Nazneen, K.S., Mascarenhas, N., Elsheikh, E., Rezwanuzzaman, S. and Kumar, S. (2025) A Case Report of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in an Immunocompetent Patient. *Cureus*, **17**, e91491. <https://doi.org/10.7759/cureus.91491>