# Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga í tengslum við rituximabmeðferð

• Sjúkratilfelli •

Jóhann Hauksson[1] læknir
Enrico Bernardo Arkink[2,3] læknir
Þórunn Jónsdóttir[2,4] læknir
Ólafur Árni Sveinsson[1,2] læknir

[1]Taugalækningadeild Landspítala, [2]læknadeild Háskóla Íslands, [3]röntgendeild Landspítala, [4]gigtardeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Ólafur Sveinsson, *olafursv@landspitali.is*

*Höfundar fengu samþykki sjúklings fyrir þessari umfjöllun og birtingu.*

Greinin barst 2. mars 2026, samþykkt til birtingar 22. apríl 2026

## ÁGRIP

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) er sjaldgæfur og lífshættulegur afmýlingarsjúkdómur í miðtaugakerfi sem birtist nær eingöngu við skert frumubundið ónæmi. 86 ára gömul kona með sögu um PR3-ANCA-æðabólgu á rituximab leitaði á bráðamóttöku vegna vaxandi vinstri helftarmáttminnkunar og jafnvægisleysis. Segulómun sýndi stækkandi skellu í hvítaefni heila án skuggaefnisupphleðslu eða rúmtaksáhrifa. JC-veira greindist í mænuvökva og PML þannig staðfest. Rituximabmeðferð var stöðvuð og mirtazapin-meðferð hafin. Önnur meðferðarúrræði reyndust ekki raunhæf í þessu tilviki. Sjúklingi hrakaði hratt og lést hún tæpum þremur mánuðum frá fyrstu komu á bráðamóttöku. Afar sjaldgæft er að PML komi fram í tengslum við rituximabmeðferð. Tilkoma nýrra ónæmismótandi lyfjameðferða, sem geta stöðvað eða hægt á sjúkdómsgangi PML, undirstrikar mikilvægi þess að gruna sjúkdóminn hjá ónæmisbældum sjúklingum með hratt vaxandi brottfallseinkenni frá miðtaugakerfi.

## Inngangur

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) er sjaldgæfur afmýlingarsjúkdómur í miðtaugakerfi sem orsakast af endurvakningu John-Cunningham-veiru (JCV). Sjúkdómurinn greinist nær eingöngu í sjúklingum með skert frumubundið ónæmi (*cell-mediated immunity*) og dánartíðni er há þrátt fyrir snemmgreiningu. Síðustu tvo áratugi hefur PML verið lýst í auknum mæli samhliða tilkomu sértækra ónæmisbælandi lyfjameðferða.[1] Þrátt fyrir víðtæka notkun einstofna mótefnisins , er PML í tengslum við notkun lyfsins fjarska sjaldgæft, einkum í sjúklingum með sjálfsónæmissjúkdóma.[2] Hér er lýst tilfelli sjúklings með PR3-ANCA-æðabólgu sem þróar PML í tengslum við meðferð.

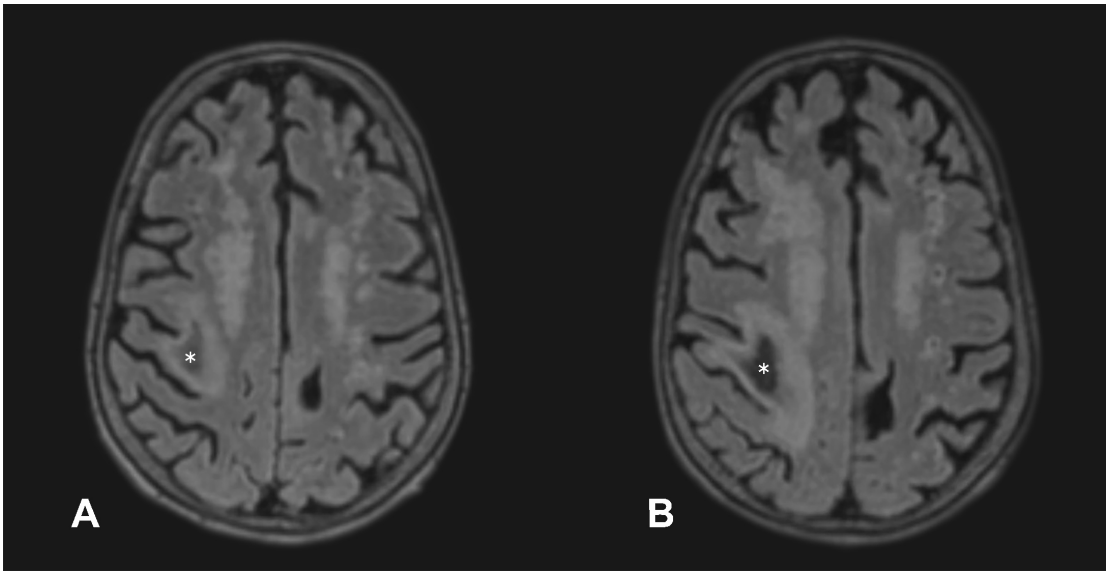
## Tilfelli

86 ára gömul kona leitaði á bráðamóttöku vegna máttminnkunar í vinstri handlegg og jafnvægisleysis. Hún hafði hlotið byltu átta dögum áður og tók eftir brottfallseinkennum upp úr því. Aðstandandi taldi einkenni hafa komið fram nokkru fyrr. Engin önnur brottfallseinkenni komu fram við kerfakönnun. Konan hafði verið sjálfbjarga og búið ein fram að þessu. Árið 2012 greindist hún með PR3-ANCA-jákvæða æðabólgu ásamt tilheyrandi nýrnameini og hóf því steraméðferð. Árið 2016 var þeirri meðferð breytt í einstofna anti-CD20-mótefnið sem að jafnaði var gefið á sex mánaða fresti til ársins 2023 þegar sjúkdómshléi virtist náð. Vegna hækkandi ANCA-títers og lungnaeinkenna var ákveðið að hefja aftur meðferð með í október 2024, ellefu mánuðum fyrir komu sjúklings á bráðamóttöku vegna brottfallseinkenna.

Taugaskoðun sýndi væga máttminnkun í vinstri andlitsvöðvum og vinstri efri útlim sem var meira áberandi í fjarvöðvum (fingra- og úlnliðsvöðvum). Væg snerti- og stöðuskynsskerðing



**Mynd 1.** *Tölvusneiðmynd af heila sem sýnir lágþéttnibreytingu (stjörnumerkt) neðanbarkar í hægra hvirfilblaði.*




**Mynd 2.** *Tvær myndaraðir úr segulómun (axial T2-FLAIR). 39 dagar eru á milli mynda (A) og (B). Neðanbarkar í hægra hvirfilblaði sést stækkandi fyrirferð (stjörnumerkt) milli rannsókna. Útbreiddar og samfelldar hvítaefnisbreytingar (Fazekas gráða 3) neðanbarkar og við hliðarheilahólf sem eru ótengdar PML og skýrast af aldurstengdum smáæðasjúkdómi.*

var til staðar í vinstri handlegg. Vaknaði grunur um sjúkdómsferli í heila í ljósi röskunar á skyn- og hreyfikerfi í bæði andliti og efri útlim sama líkamshelmings.

Lágþéttnibreyting greindist í hægra hvirfilblaði (*parietal lobe*) á tölvusneiðmynd (mynd 1), auk umfangsmikilla samfelldra hvítaefnisbreytinga neðanbarkar (*subcortical*) og umhverfis hliðarheilahólf. Segulómun nokkrum dögum síðar sýndi að lágþéttnisvæðið var fyrirferð af óljósum toga, en eingöngu var keyrður stuttur myndprótókoll til að útiloka blóðþurrðarslag. Ítarlegri myndaraðir voru þar af leiðandi ráðgerðar til að greina eðli fyrirferðarinnar frekar.

Fram að næstu rannsókn leitaði sjúklingur aftur á bráðamóttöku vegna endurtekinna byltna, þremur vikum frá fyrri komu. Einkenni höfðu stigversnað með kyngingartregðu, aukinni andlitstaugarlömun og algjörri lömun í vinstri handlegg frá olnboga og niður. Slokknun var til staðar við bæði sjón- og skynáreiti (*visual and tactile extinction*) auk þess sem Babinski-viðbragð var jákvætt vinstra megin. Sjúklingur lagðist inn á taugalækningadeild.

Í ljósi ágengrar sjúkdómsframvindu og niðurstaðna myndrannsókna voru helstu mismunagreiningar lággráðu taugatróðsæxli (*low-grade glioma*), eitilfrumukrabbamein í miðtaugakerfi (*primary CNS lymphoma*) og bráður afmýlingarsjúkdómur (*acute demyelination*). Nýjar myndaraðir úr segulómun

sýndu stækkandi fyrirferð milli rannsókna sem hvorki hlóð skuggaefni né olli rúmtaksáhrifum (mynd 2). Þessar niðurstöður samrýmdust illa áðurnefndum mismunagreiningum (sjá umræður). Með hliðsjón af undirliggjandi PR3-ANCA-æðabólgu var ekki hægt að útiloka æðabólgu í miðtaugakerfi (*CNS vasculitis*), þrátt fyrir að PR3-ANCA-æðabólga valdi sjaldnast sjúkdómi í heila.[3] Blóðsökk og rafdráttur í blóði voru hvort tveggja eðlilegt, sem studdi ekki að virkt bólguferli væri til staðar. CD19+ B-eitilfrumur voru auk þess ómælanlegar í sermi, sem skýrist af fyrri meðferð.

Rannsóknir á mænuvökva vöktu í fyrstu ekki grun um virka sýkingu í miðtaugakerfi; hvít blóðkorn voru innan viðmiðunarmarka (2 frumur/µL). Ekki voru merki um myndun sjálfsmótefna innan miðtaugakerfis þar sem fástofna (*oligoclonal*) bönd sáust ekki í rafdrætti og prótein voru innan viðmiðunarmarka. Illkynja frumur greindust ekki. Magnháð keðjumögnun (qPCR) reyndist að lokum jákvæð fyrir JC-veiru (5.287 eintök/mL; viðmiðunarmörk <99,99 eintök/mL). Lokagreining var því ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). Frekari meðferð var stöðvuð. Mirtazapinmeðferð var hafin í tilraunaskyni, enda ekki með samþykkta ábendingu fyrir notkun við PML.

Í legu á taugalækningadeild hrakaði sjúklingi hratt. Hún þróaði frekari máttminnkun í vinstri ganglim sem loks varð að vinstri helftarlömun. Meðvitund um eigin brottfallseinkenni og sjúkdómsástand tapaðist, svokallað sjúkdómsókynni (*anosognosia*). Alvarleg kyngingartregða kom fram ásamt vannæringu, hnignandi vitrænni getu og almennri fjölkerfa afturför. Sjúklingur fluttist á líknardeild þar sem hún lést vegna öndunarbilunar í tengslum við ásvelgingarlungnabólgu, tæplega þremur mánuðum frá fyrstu komu á bráðamóttöku og 51 degi frá greiningu.

## Umræða

PML orsakast af endurvakningu John Cunningham-veiru (JCV), tvíþátta DNA-polyomaveiru sem er útbreidd í almennu þýði og eru 50-80% fullorðinna sermisjákvæðir.[4] Flestir smitast í bernsku og er frumsýking jafnan einkennalaus. Við endurvakningu og sýkingu í heila veldur veiran frumurofi í mýelín-myndandi fáhyrnum (*oligodendrocytes*) og stjarnfrumum (*astrocytes*) sem leiðir til afmýlingar og stigversnandi hvítaefnisskemmda. Sjúkdómsframvinda er hröð. Einkenni birtast á nokkrum dögum eða vikum og ráðast þau af staðsetningu hvítaefnisskellna í heilaberki, heilastofni eða litla heila. Sjóntaugar og mæna verða ekki fyrir áhrifum. Algengust er staðbundin máttminnkun, sem þróast yfir í helftarlömun, göngulagstruflun og taltruflun.[5] Hnignun vitrænnar getu er algeng. Önnur staðbundin einkenni eru málstol, gaumstol, verkstol, sjónsviðsskerðing, skyntruflanir, slingur (*ataxia*) og heilastofnsheilkenni. Flog eru fátíð en koma fyrir í um 10% sjúklinga.[6]

Flest tilfelli koma fram í kjölfar T-frumu-miðlaðrar ónæmisbælingar, eins og við blóðmein, HIV-sýkingu, sarklíki eða ónæmisbælandi lyfjameðferð. Þrátt fyrir hátt algengi JCV-sýklunar og víðtæka notkun ónæmisbælandi lyfja síðustu tvo áratugi, er PML sjaldgæfur sjúkdómur með nýgengi 1,0 á hverja 1.000.000 einstaklinga í almennu þýði.[7,8] Samkvæmt því ætti sjúkdómurinn að greinast um það bil þriðja hvert ár á Íslandi.

Fyrstu tilfellum PML í tengslum við líftæknilyf var lýst árið 2005 í sjúklingum með MS-sjúkdóm sem meðhöndlaðir voru með einstofna mótefninu natalizumab.[1] Nýgengi PML við natalizumab-meðferð (3,4 á hverja 1.000 sjúklinga) er hátt í samanburði við önnur ónæmisbælandi lyf og mælt er með reglubundinni skimun fyrir JCV bæði áður en meðferð hefst og á meðan á henni stendur.[9,10] Sértæk lyfhrif eru talin skýra þennan mun á nýgengi, en hindrun natalizumab á $\alpha 4\beta 1$, yfirborðsviðtaka á eitilfrumum, raskar flutningi þeirra yfir blóð-heilaþröskuld og truflar þannig ónæmiseftirlit í miðtaugakerfi.[11]

Rituximab er einstofna anti-CD20-mótefni sem veldur B-frumufæð. Þrátt fyrir að lyfið hafi ekki bein áhrif á T-frumumiðlað ónæmi hefur PML verið lýst í tengslum við notkun þess, einkum hjá sjúklingum með blóðmein, þar sem oft er til staðar samverkandi ónæmisbæling vegna undirliggjandi sjúkdóms og/eða krabbameinslyfjameðferðar. PML í tengslum við rituximab-meðferð við sjálfsónæmissjúkdómum, svo sem æðabólgum og iktsýki, er hins vegar fádæma sjaldgæft með áætlað nýgengi á bilinu 0,5 til 5 á hverja 100.000 meðhöndlaða sjúklinga.[2]

Sjúklingur okkar hafði verið á rituximab í 9 ár með nýlegu hléi fyrir upphaf einkenna. Gegnumbrot JCV-sýkingar í sjúklingum á þeirri meðferð virðist helst ráðast af undirliggjandi sjúkdómi og annarri samhliða ónæmisbælandi meðferð, frekar en meðferðarlengd rituximab eða uppsöfnuðum skömmtum lyfsins. Meinmyndun í þessu samhengi er ekki að fullu skilin. B-frumufæð gæti raskað ónæmiseftirliti (*immune surveillance*) í miðtaugakerfi. Eðlileg stýring frumubundins ónæmis, þar á meðal T-frumuvirkni, er einnig háð samspili við B-frumur.[1,12] Aldurstengd skerðing ónæmiskerfisins (*immunosenescence*) kann jafnframt að vera hlutaðeigandi þáttur í sjúkdómsmyndun PML í þessu tilviki.[13]

Helst ætti að gruna PML í ónæmisbældum einstaklingi sem hefur meðalbráð (*subacute*) stigversnandi brottfallseinkenni frá miðtaugakerfi. Segulómun er næmasta rannsóknin snemma í sjúkdómnum og sýnir í flestum tilvikum fjölhreiðra (*multifocal*) $T_2$-FLAIR segulskærar hvítaefnisskellur sem fara stækkandi og fjölgar með tíma. Sjaldgæfara er að greina einshreiðra (*monofocal*) sjúkdóm líkt og í þessu tilfelli.[14] Ekki ættu að sjást rúmtaksáhrif eða bjúgsöfnun.[15] Skuggaefnisupphleðsla er almennt ekki til staðar nema í *inflammatory PML*. Slík bólga kemur fram þegar næg virkni í frumumiðluðu ónæmi er til staðar, til dæmis í sjúklingum með vægari ónæmisbælingu eða þegar ónæmiskerfi er að ná sér aftur eftir upphaf sjúkdóms. (PML-IRIS, sjá að neðan).

Greiningaróvissa framan af í þessu tilfelli hefur margþætta skýringu. PML birtist í flestum tilvikum sem fjölhreiðra sjúkdómur en í þessu tilviki eingöngu sem eitt hreiður (*monofocal*). Fyrsta segulómunin var stuttur myndprótókoll til að greina hvort um blóðþurrðarslag væri að ræða. Þá leit fyrirferðin út fyrir að vera bæði innanbarkar (*cortical*) og neðanbarkar (*subcortical*), sérstaklega á $T_2$-FLAIR myndaröð og þar af leiðandi var taugatróðsæxli (*glial tumour*) helsta mismunagreiningin. Í næstu myndrannsókn reyndist fyrirferðin stækkandi. Slík þróun á svo stuttu tímabili (innan mánaðar) er einkar ódæmigert fyrir taugatróðsæxli, sem var því ekki lengur líkleg greining. Ef um eitilfrumuæxli væri að ræða, mætti í langflestum tilvikum búast við jafndreifðri (*homogeneous*) skuggaefnisupphleðslu í fyrirferðinni, sem ekki var til staðar. Eðlileg frumumeinafræði mænuvökva studdi að

ekki væri um illkynja sjúkdóm að ræða. Í flestum bráðum afmýlingarsjúkdómum er skuggaefnisupphleðsla í virkum hvítaefnisskellum. Sjálfsónæmissjúkdómar sem valda afmýlingu í miðtaugakerfi (svo sem MS, NMO og MOGAD) greinast yfirleitt ekki við svo háan aldur og ættu ekki að brjótast út í gegnum rituximabmeðferð. Enn fremur þótti æðabólga í miðtaugakerfi ólíkleg, bæði vegna útlitsbreytingar og þess að PR3-ANCA-æðabólga veldur sjaldnast sjúkdómi í heila.[3]

Greiningarskilmerkjum er mætt þegar klínísk birtingarmynd og segulómun samræmast PML ásamt jákvæðri magnháðri keðjumögnun (qPCR) fyrir erfðaefni JCV í mænuvökva. Greiningarskilmerkin má jafnframt uppfylla með vefjameinafræðilegri greiningu á heilavef sem sýnir afmýlingu, afbrigðilegar stjarnfrumur og stækkaða frumukjarna í fáhyrnum (*histopathological triad*).[4,14]

Í mænuvökva eru hvít blóðkorn eðlileg eða lítillega hækkuð, sem er sérstakt fyrir sýkingu í miðtaugakerfi. Skýrist það af undirliggjandi ónæmisbælingu flestra PML-sjúklinga auk þess sem blóð-heila þröskuldur hlífir JCV frá eftirliti og ásókn ónæmiskerfisins þannig að bólguvirkni í sýktum taugavef verður takmörkuð.

Engin sértæk veiruhemjandi lyf hafa reynst virk gegn JCV og engin meðferð fengið skráða ábendingu fyrir PML. Fyrsta skref felst í viðsnúningi ónæmisbælingar, ýmist með því að meðhöndla undirliggjandi sjúkdóm eða stöðva ónæmisbælandi lyfjameðferð. Blóðvatnsskiptum (*plasmapharesis*) er í vissum tilfellum beitt til að snúa slíkri meðferð við, þrátt fyrir að ekki hafi verið sýnt fram á óyggjandi gagnsemi.[16] Helmingunartími rituximab er jafnan 22 dagar og hefði því verið um seinan fyrir sjúkling okkar að undirgangast blóðvatnsskipti. Áhrifa rituximab gætir aftur á móti í hálft til heilt ár frá lyfjagjöf.[17] Rituximab eyðir CD19+ og CD20+ B-frumum í útæðablóði. Nýmyndun í beinmerg er breytileg en hefst aftur nokkrum mánuðum eftir lyfjagjöf. Full endurheimt getur tekið 6-24 mánuði.

Undanfarin ár hafa ónæmismótandi meðferðir litið dagsins ljós í auknum mæli. CAR T-frumur gegn JCV leiddu til sjúkdómshlés í 79% einstaklinga í lítilli (n=28) afturskyggnri tilfellarannsókn árið 2024.[18] Hár aldur var eini þátturinn sem tengdist verri meðferðarsvörun. Vísbendingar eru um að varðstöðvahemlar (*immune checkpoint inhibitors*), svo sem pembrolizumab[19] og nivolumab,[20] hafi sambærilega virkni. Aðrar meðferðir sem byggja á örvun ónæmiskerfisins, til dæmis örvun eitilfrumunýmyndunar með interleukin-7, eru til skoðunar.[21] Mirtazapin er 5-HT2A-viðtakahemill sem hefur mögulega virkni gegn PML með hindrun innrásar JCV í taugatróðsfrumur. Lyfið hefur þó ekki skráða ábendingu fyrir notkun við PML, virkni þess er byggð á takmörkuðum rannsóknargrundvelli og var beitt í tilraunaskyni í þessu tilviki.[22,23]

*Immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) er alvarlegur fylgikvilli ónæmis endurvakningar sem kemur fram í 7% einstaklinga með PML, óháð orsök.[8] Dæmi um endurheimt á virkni ónæmiskerfis eftir upphaf PML eru sjúklingar á natalizumab sem stöðva meðferð eða undirgangast blóðvatnsskipti og HIV-sýktir sem hefja andretróveirumeðferð (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART).[1] PML-IRIS einkennist af stjórnlausu viðbragði ónæmiskerfis gegn taugatróðsfrumum, þar sem sýking eða mótefnavaki hefur verið til staðar, með tilheyrandi vefjaskaða og sjúkdómsversnun. Skuggaefnisupphleðsla sést með segulómun í fyrirliggjandi hvítaefnisskellum ásamt bjúgsöfnun og rúmtaksáhrifum. Meðferðartöf hefur alvarlegar afleiðingar og getur leitt til dauða. Því skyldi alltaf gruna PML-IRIS þegar sjúklingi versnar hratt í ljósi ónæmis endurvakningar. Vefjaskaði af völdum bólgunnar er bráðari og umfangsmeiri en vegna veirusýkingarinnar sjálfrar og því mikilvægt að hefja háskammta sterameðferð fljótt.[24]

Horfur sjúklinga með PML ráðast af aldri, undirliggjandi sjúkdómi, viðsnúanleika ónæmisbælingar og greiningartöf. Dánartíðni fyrsta árið frá greiningu er 38,2%.[8] Áætla má að lifun PML-sjúklinga án HIV sé um 100 til 180 dagar frá greiningu.[5,25] Af þeim fáu sem ná sjúkdómshléi lifa flestir við varanleg brottfallseinkenni.[26]

## Heimildir


1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. Nat Rev Neurol. 2021 Jan 20;17(1):37–51.
2. Bennett CL, Focosi D, Socal MP, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab: a 20-year review from the Southern Network on Adverse Reactions. Lancet Haematol. 2021;8(8):e593–604.
3. Falde SD, Fussner LA, Tazelaar HD, et al. Proteinase 3-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Lancet Rheumatol. 2024;6(5):e314–27.
4. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurology. 2023;101(16):700–13.
5. Anand P, Hotan GC, Vogel A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2019;6(6).
6. Aksamit AJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Continuum (N Y). 2012;18(6):1374–91.
7. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in Finland: a cross-sectional registry study. J Neurol. 2019;266(2):515–21.
8. Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. Brain. 2023;146(1):349–58.
9. Glenn T, Berger JR, McEntire CRS. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Front Neurol. 2025;16.
10. European Medicines Agency (EMA). Tysabri (natalizumab). Summary of product characteristics. [Internet]. 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_en.pdf – mars 2026.
11. Klotz L, Berger T, Brownlee WJ, et al. Twenty years of natalizumab in multiple sclerosis: lessons learned and future outlook. Ther Adv Neurol Disord. 2025;18.
12. Durali D, de Goër de Herve MG, Gasnault J, et al. B Cells and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Search for the Missing Link. Front Immunol. 2015;6.
13. Liu Z, Liang Q, Ren Y, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):200.
14. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria. Neurology. 2013;80(15):1430–8.
15. Baldassari LE, Wattjes MP, Cortese ICM, et al. The neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical trial perspective. Brain. 2022;145(2):426–40.
16. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. Neurology. 2017;88(12):1144–52.
17. Pfizer Manufacturing. Ruxience innrennslisþykkni SmPC [Internet]. 2025. https://www.ema.europa.eu/is/documents/product-information/ruxience-epar-product-information_is.pdf – janúar 2026
18. Möhn N, Grote-Levi L, Wattjes MP, et al. Directly Isolated Allogeneic Virus–Specific T Cells in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. JAMA Neurol. 2024;81(11):1187.
19. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. New England Journal of Medicine. 2019;380(17):1597–605.
20. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. New England Journal of Medicine. 2019;380(17):1674–6.
21. Born T, Vassallo P, Golshayan D, et al. Bridging the Gap: Immunotherapy in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurology. 2023;101(13).
22. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. Clin Drug Investig. 2016;36(10):783–9.
23. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine Use in Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Arch Neurol. 2009;66(2).
24. Bauer J, Gold R, Adams O, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). Acta Neuropathol. 2015;130(6):751–64.
25. Hanada Y, Aksamit A. Survival of Non-AIDS Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (S10.006). Neurology. 2014;82(10_supplement).
26. Kim J, Kim C, Lee JA, et al. Long-term prognosis and overall mortality in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Sci Rep. 2023;13:1.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/lbl.2026. 09.908

## Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with rituximab treatment

**Johann Hauksson**[1]
**Enrico Bernardo Arkink**[2,3]
**Thorunn Jonsdottir**[2,4]
**Olafur Arni Sveinsson**[1,2]

[1]Department of Neurology, University Hospital of Iceland, [2]University of Iceland, Faculty of Medicine, [3]Department of Radiology, University Hospital of Iceland, [4]Department of Rheumatology, University Hospital of Iceland

**Correspondence:** Olafur Sveinsson, *olafursv@landspitali.is*

**Key words:** *Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, JC virus, rituximab*

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare and life-threatening demyelinating disease of the central nervous system that occurs almost exclusively in the setting of impaired cell-mediated immunity. An 86-year-old woman with a history of PR3-ANCA-associated vasculitis treated with rituximab presented to the emergency department with progressive left-sided weakness and gait instability. Brain MRI demonstrated an enlarging white matter lesion without contrast enhancement or mass effect. JC virus was detected in the cerebrospinal fluid, thereby confirming the diagnosis of PML. Rituximab therapy was discontinued and mirtazapine initiated. Other treatment options were not considered feasible in this case. The patient deteriorated rapidly and died within three months from initial presentation at the emergency department. PML occurring in association with rituximab therapy is exceedingly rare. The potential for disease attenuation with new immunomodulating therapies underscores the importance of considering PML in immunosuppressed patients presenting with rapidly progressive central nervous system deficits.

