

Neuronopatia komórek ziarnistych mózdzku związana z leczeniem natalizumabem — opis przypadku

Natalia Makowska¹, Weronika Golec², Paulina Werel², Anna Mirończuk¹, Jan Kochanowicz¹, Alina Kułakowska¹

¹Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

Natalizumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko α_4 -integrynie, wykorzystywane w terapii rzutowo-remisyjnej postaci stwardnienia rozsianego (RR-MS), charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną. Terapia niesie ze sobą jednak ryzyko powikłań, takich jak reaktywacja zakażeń wirusami latentnymi, na przykład wirusem Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*). Zakażenie JCV może przebiegać pod różnymi postaciami klinicznymi, z których najczęściej obserwuje się postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Znacznie rzadziej występujące postacie to encefalopatia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i neuronopatia komórek ziarnistych mózdzku. W pracy przedstawiono chorą w wieku 50 lat z RR-MS i obecnością przeciwciał przeciwko JCV (*serostatus*), u której w siódmym roku leczenia natalizumabem wystąpiła PML powikłana zapalnym zespołem rekonstrukcji immunologicznej. Po opanowaniu ostrego procesu zapalnego i uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego w ciągu kolejnych 6 lat obserwowano progresję objawów zespołu mózdkowego z narastającym zanikiem mózdzku w kontrolnych badaniach rezonansu magnetycznego. Obraz kliniczny i regularnie wykonywane badania obrazowe sugerują rozpoznanie neuronopatii komórek ziarnistych mózdzku.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (1), 49–54

Słowa kluczowe: natalizumab, stwardnienie rozsiane, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej, neuronopatia komórek ziarnistych mózdzku

WPROWADZENIE

Leczenie natalizumabem, przeciwciałem monoklonalnym przeciwko cząsteczce adhezyjnej α_4 -integryny, jest zarejestrowane jako monoterapia II rzutu w aktywnej postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) [1]. Natalizumab wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną, ale jego stosowanie prowadzi do zaburzenia czynności układu odpornościowego, zwłaszcza funkcji limfocytów T, co może skutkować wystąpieniem ciężkich powikłań, takich jak oportunistyczne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wywo-

łane przez wirus Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*) [2]. Zakażenie JCV, należącym do poliomawirusów, występuje powszechnie i dotyczy 50–80% populacji [3]. Pierwotna infekcja u zdecydowanej większości osób przebiega bezobjawowo, nie dochodzi jednak do całkowitej eliminacji wirusa i pozostaje on w postaci latentnej między innymi w nerkach i układzie limfatycznym [4–6].

Najczęściej występującą formą reaktywacji szczepu neurotropowego JCV jest postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*),

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Natalia Makowska

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Skłodowskiej-Curie 24a, 15–276 Białystok, tel. 85 831 83 26, e-mail: makowska-natalia@wp.pl

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0011

w wyniku której dochodzi do zwyrodnienia komórek glijowych OUN, prowadzącego do ciężkiej niepełnosprawności, a nawet zgonu [7]. Do 1 września 2017 roku potwierdzono 746 przypadków PML u pacjentów chorujących na MS leczonych natalizumabem [8].

Ostatnio opisano kolejne, znacznie rzadziej występujące postacie kliniczne zakażenia JCV. Należą do nich: neuronopatia komórek ziarnistych mózdzku (GCN, *granule cell neuronopathy*) i encefalopatia, w których typowe zmiany umiejscowione są w istocie szarej OUN, a także zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [9, 10]. W przebiegu GCN dochodzi do uszkodzenia komórek warstwy ziarnistej kory mózdzku, co ostatecznie prowadzi do postępującego zaniku mózdzku. Choroba może się rozwijać samodzielnie lub współistnieć z PML. U pacjentów z GCN dochodzi do podostro lub powoli narastających typowych objawów zespołu mózdkowego [11, 12].

OPIS PRZYPADKU

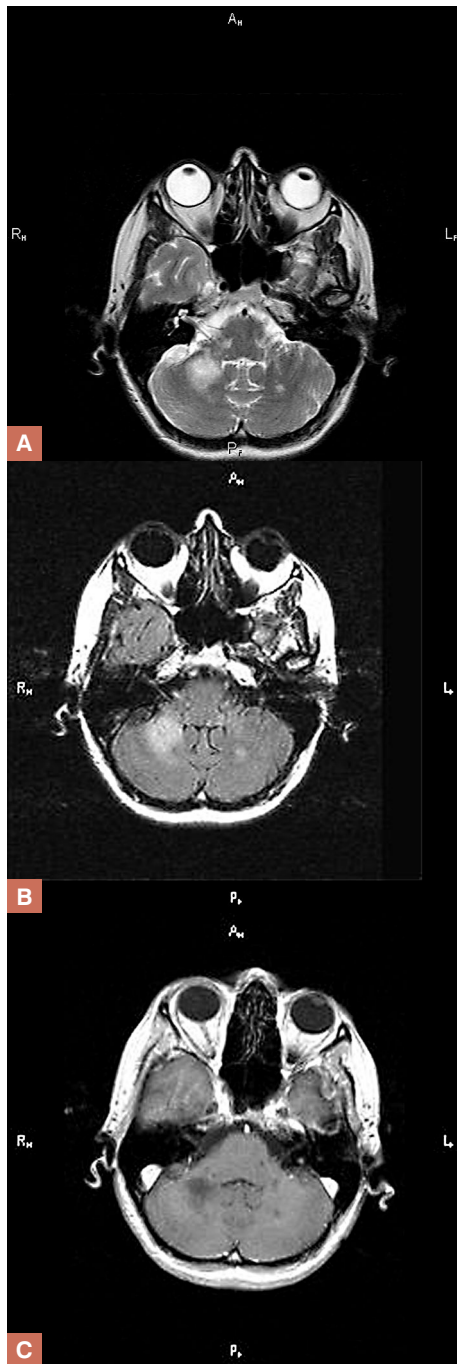
Kobieta w wieku 50 lat, z rozpoznaną w 1991 roku RR-MS, rozpoczęła leczenie natalizumabem w 2002 roku w ramach badania klinicznego AFFIRM (*Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*; NCT00027300) [13] (uprzednio była leczona jedynie glikokortykosteroidami w okresie rzutów choroby). Zastosowane leczenie odniosło pozytywny efekt — obserwowano brak rzutów, brak progresji niepełnosprawności (punkcja rozszerzonej skali niewydolności ruchowej [EDSS, *expanded disability status scale*] wynosiła 1 pkt) i nowych zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgu. Po rejestracji leku terapię kontynuowano w ramach badania klinicznego. Po wycofaniu natalizumabu z rynku w 2005 roku z powodu pojawienia się pierwszych doniesień o przypadkach PML u chorej również przerwano terapię. W tym czasie choroba się uaktywniła — wystąpiło pięć rzutów, za każdym razem jednak w wyniku zastosowanego leczenia stan neurologiczny pacjentki wracał do poziomu wyjściowego (1,0 pkt w EDSS), a w obrazie MRI stwierdzano jedynie zmiany typowe dla MS. W 2007 roku chorą ponownie zakwalifikowa-

no do leczenia natalizumabem w ramach badania klinicznego STRATA (*Safety of Tysabri Re-dosing and Treatment*; NCT00297232) [14], uzyskano dobrą odpowiedź na terapię — brak klinicznej i radiologicznej aktywności choroby.

Wynik pierwszego oznaczenia przeciwciał przeciwko JCV w surowicy chorej w 2005 roku był ujemny. Wyniki kolejnych oznaczeń również były negatywne, aż do września 2010 roku, kiedy doszło do serokonwersji i w surowicy pacjentki stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko JCV. Mimo że poinformowano ją o ryzyku wystąpienia PML, chora wyrażała chęć kontynuacji leczenia.

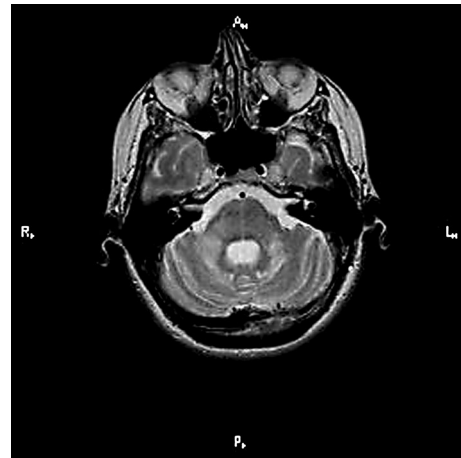
W sierpniu 2011 roku pacjentka została przyjęta do kliniki neurologii z powodu zaburzeń mowy, obniżenia sprawności prawej kończyny górnej oraz niewielkich zaburzeń równowagi (2,5 pkt. w EDSS). Rozpoznano rzut choroby, w leczeniu zastosowano steroidoterapię. W związku z wieloletnią terapią natalizumabem oraz brakiem poprawy po zastosowanej farmakoterapii podjęto decyzję o wykonaniu badania MRI (ryc. 1). Poza licznymi zmianami o charakterze demielinizacyjnym ujawniono w nim ognisko w prawej półkuli mózdzku hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*), które nie wzmacniało się po podaniu kontrastu, co jest charakterystyczne dla PML. W celu potwierdzenia rozpoznania w trybie pilnym wykonano nakłucie łądźwiowe. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) stwierdzono obecność DNA wirusa JC (704 kopie/ml), co jednoznacznie pozwoliło na rozpoznanie PML. Pacjentkę wycofano z badania STRATA. Ostatnią dawkę natalizumabu podano w lipcu 2011 roku — około miesiąc przed wystąpieniem objawów klinicznych PML. Łącznie w trakcie całej terapii pacjentka otrzymała 83 dawki natalizumabu, co odpowiada 7 latom ciągłego leczenia.

W leczeniu PML zastosowano trzy zabiegi plazmaferezy w 2-dniowych odstępach, każdorazowo wymieniając 1500 ml osocza. Mimo leczenia stan pacjentki powoli się pogarszał, na początku listopada 2011 roku znacznie nasiliły się objawy (pacjentka leżąca, mowa dyzartryczna, dysfagia:



Rycina 1. Badanie rezonansu magnetycznego (sierpień 2011 r.) wykonane w okresie rozpoznania postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii — ognisko hiperintensywne w obrazie T2-zależnym (A) oraz sekwencji inwersji i powrotu (B) w prawej półkuli mózdzku, niewzmacniające się po podaniu kontrastu (C)

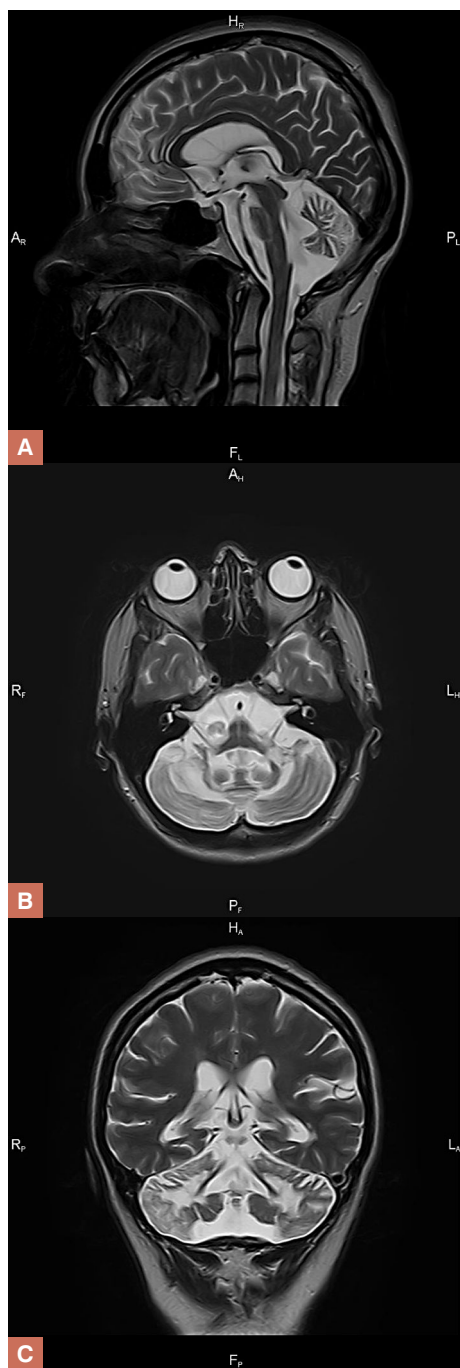
9,0 pkt. w EDSS). Wysłunięto podejrzenie zapalnego zespołu rekonstytucji immunologicznej (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Rozpoznanie to potwierdzono w badaniu MRI. Do



Rycina 2. Badanie rezonansu magnetycznego (kwiecień 2012 r.) — widoczny umiarkowany zanik korowy mózdzku

leczenia włączono wysokie, następnie stopniowo redukowane dawki glikokortykosteroidów, podawanych początkowo dożylnie, a później doustnie, uzyskując poprawę stanu neurologicznego chorej. W styczniu 2012 roku EDSS pacjentki wynosił 6,0 punktów. W badaniu neurologicznym utrzymywały się objawy mózdkowe, ataksja prawych kończyn, znacznie nasilona dyzartria (mowa praktycznie niezrozumiała) oraz cechy zespołu piramidowego. Chora poruszała się z asekuracją drugiej osoby, wymagała pomocy w czynnościach dnia codziennego.

W kontrolnym badaniu MRI wykonanym w kwietniu 2012 roku po raz pierwszy wykazano atrofię mózdzku (ryc. 2). Kolejne badania w latach 2012–2015 ujawniły postępujący zanik struktur podnamiotowych oraz pnia mózgu (ryc. 3). Zdolności ruchowe chorej z biegiem czasu się pogarszały (obecnie chora porusza się na wózku inwalidzkim; 7,5 pkt. w EDSS), natomiast po intensywnej rehabilitacji logopedycznej odnotowano złagodzenie dyzartrii mózdkowej, która początkowo była bardzo nasilona. Obecnie w badaniu neurologicznym stwierdza się nasilony zespół mózdkowy oraz cechy zespołu piramidowego. W kolejnych badaniach MRI głowy poza licznymi ogniskami o charakterze demielinizacyjnym zwraca uwagę obecność zmian zanikowych struktur mózdzku, konarów mózdzku oraz pnia mózgu (ryc. 4).



Rycina 3A–C. Badanie rezonansu magnetycznego (2015 r.) — masywny zanik korowy mózdzku i znaczne zmniejszenie objętości pnia mózgu

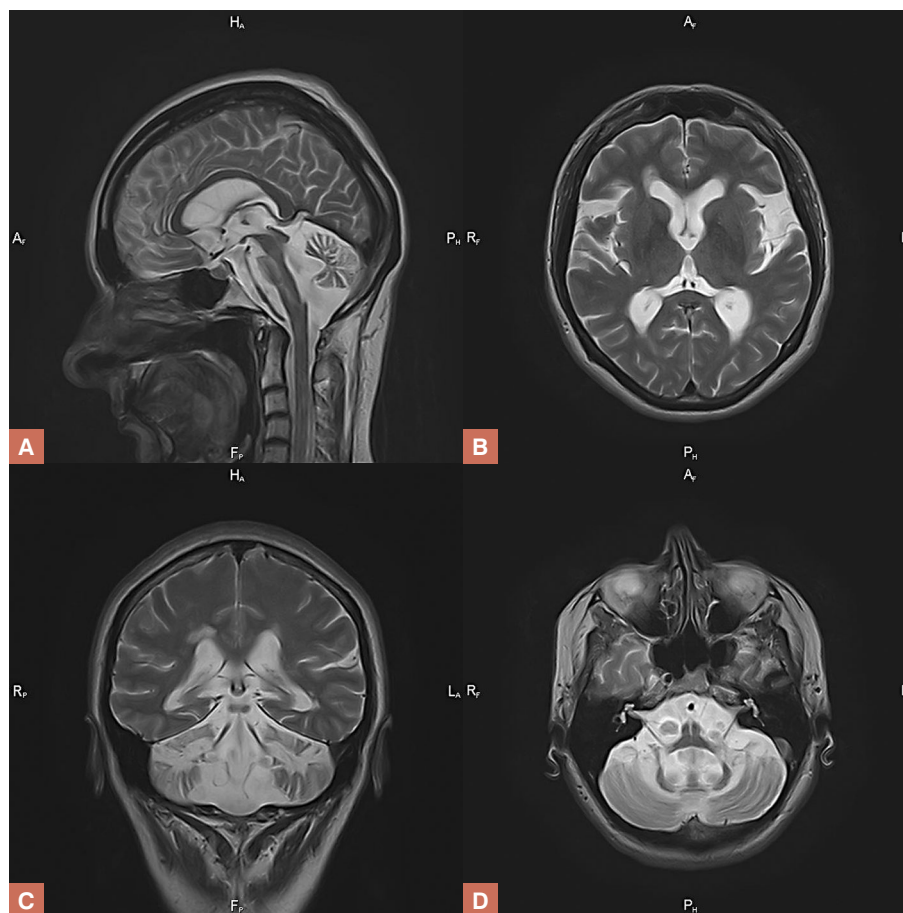
OMÓWIENIE

Ryzyko wystąpienia PML podczas leczenia natalizumabem wzrasta wraz z obecnością przeciwciał anty-JCV, czasem trwania terapii (> 2 lat) oraz wcześniejszym stosowaniem leków immunosupresyjnych [15]. U opisywanej pacjentki z dodatnim sero-

statusem JCV czas łącznej terapii natalizumabem wynosił 7 lat, w związku z tym należała ona do grupy wysokiego ryzyka rozwoju PML. Dodatkowo PML u chorej był powikłany IRIS, który wystąpił około 8 tygodni po odstawieniu natalizumabu i zastosowanych plazmaferezach. Zespół IRIS, będący wynikiem odbudowy układu immunologicznego po lekach immunosupresyjnych, występuje u ponad 90% pacjentów z PML, paradoksalnie prowadząc do pojawienia się nowych objawów klinicznych lub znacznego pogorszenia stanu klinicznego, a nawet śmierci pacjenta [16–19].

Dotychczas GCN opisywano głównie u chorych z obniżoną odpornością spowodowaną zakażeniem ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [12]. U chorych na RR-MS leczonych natalizumabem odnotowano zaledwie 2 przypadki izolowanego GCN, których rozpoznanie potwierdzono w badaniu patomorfologicznym [20, 21]. Z kolei w badaniu retrospektywnym przeprowadzonym przez Wijburg i wsp. [22] w grupie 44 pacjentów leczonych natalizumabem z podejrzanym lub rozpoznanym PML zidentyfikowano 3 przypadki GCN na podstawie obrazów MRI.

Podstawą rozpoznania GCN jest badanie MRI uwidaczniające postępujący zanik mózdzku, natomiast ostateczne rozpoznanie ustala się za pomocą biopsji mózdzku, w której stwierdza się lizę neuronów komórek ziarnistych lub wykrywając DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym metodą PCR [9]. Jak wykazano, u pacjentów z HIV, sarkoidozą i niedoborem immunologicznym spowodowanym deficytem ligandu CD40 GCN wiąże się z mutacją w obrębie C-końcowego fragmentu genu *VP1* JCV, kodującego białko kapsydowe [23, 24]. Ostatnio udało się również wykazać związek między mutacją w genie *VP1* JCV a wystąpieniem GCN u chorych z RR-MS leczonych natalizumabem [21]. W przypadku opisywanej pacjentki 8 miesięcy po rozpoznaniu PML w kontrolnym MRI głowy po raz pierwszy zaobserwowano zanik mózdzku ze stopniową jego progresją w ciągu kolejnych lat. Infekcję JCV potwierdzono wykryciem DNA wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym. Niestety auto-rzy nie mieli możliwości wykonania badań gene-



Rycina 4A–D. Badanie rezonansu magnetycznego (październik 2018 r.) — masywny zanik korowy mózdzku i znaczne zmniejszenie objętości pnia mózgu, porównywalne z uwidocznionymi w badaniu z 2015 r. Widoczny zanik płatów skroniowych

tycznych DNA wirusa umożliwiającą określenie ewentualnej mutacji w genie *VP1*. Obraz kliniczny oraz wykonywane regularnie badania obrazowe potwierdzają, że u pacjentki występowały zmiany typowe dla PML o mózdkowym umiejscowieniu, a następnie rozwinęła się GCN.

Wczesne rozpoznanie GCN sprawia wiele trudności, do czego doszło także w tym przypadku. Dopiero po kilku latach po przebyciu PML autorzy zwrócili uwagę na narastający zanik mózdzku i towarzyszącą jemu progresję objawów zespołu mózdkowego. Kamourieh i wsp. [25] proponują zastosowanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET, *flu-deoxyglucose-positron emission tomography*) na wczesnym etapie diagnostyki. Badanie to pozwala uwidocznic obszary hipometabolizmu w obrębie

zmienionych chorobowo obszarów mózdzku. Ponadto autorzy ci donoszą o próbach leczenia zarówno PML, jak i GCN za pomocą czynników wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) [25], którego skuteczność nie została jednak dotychczas potwierdzona.

Omówiony przypadek pokazuje trudności diagnostyczne oraz terapeutyczne dotyczące rzadkiego powikłania leczenia natalizumabem, jakim jest wywołana przez JCV neuronopatia komórek ziarnistych mózdzku. Należy pamiętać, że pojawienie się objawów mózdkowych u pacjentów chorujących na MS leczonych natalizumabem nie musi wskazywać na rzut choroby ani na najczęściej opisywane powikłanie leczenia, jakim jest PML. W takich przypadkach warto rozważyć wczesny etap GCN, która może występować samoistnie lub współistnieć z PML.

PIŚMIENNICTWO

1. Steiner I, Berger JR. Update on progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012; 12(6): 680–686, doi: [10.1007/s11910-012-0313-4](https://doi.org/10.1007/s11910-012-0313-4), indexed in Pubmed: [22991070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22991070/).
2. Alstadhaug KB, Myhr KM, Rinaldo CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017; 137(23-24), doi: [10.4045/tidsskr.16.1092](https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.1092), indexed in Pubmed: [29231623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231623/).
3. Boothpur R, Brennan DC. Human polyoma viruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol.* 2010; 47(4): 306–312, doi: [10.1016/j.jcv.2009.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.12.006), indexed in Pubmed: [20060360](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060360/).
4. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, et al. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 1999; 52(2): 253–260, indexed in Pubmed: [9932940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9932940/).
5. Monaco MC, Jensen PN, Hou J, et al. Detection of JC virus DNA in human tonsil tissue: evidence for site of initial viral infection. *J Virol.* 1998; 72(12): 9918–9923, indexed in Pubmed: [9811728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9811728/).
6. Weber F, Goldmann C, Krämer M, et al. Cellular and humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2001; 49(5): 636–642, indexed in Pubmed: [11357954](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11357954/).
7. Mills EA, Mao-Draayer Y. Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: a bird's eye view. *Front Immunol.* 2018; 9: 138, doi: [10.3389/fimmu.2018.00138](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00138), indexed in Pubmed: [29456537](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456537/).
8. Tysabri (natalizumab) benefits/risk update, September 2017, Biogen Information Materials.
9. Tan CS, Koralnik I. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 425–437, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).
10. Gheuens S, Wüthrich C, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: why gray and white matter. *Annu Rev Pathol.* 2013; 8: 189–215, doi: [10.1146/annurev-pathol-020712-164018](https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164018), indexed in Pubmed: [23092189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092189/).
11. Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: a novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2005; 57(4): 576–580, doi: [10.1002/ana.20431](https://doi.org/10.1002/ana.20431).
12. Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology.* 2003; 61(6): 775–782, indexed in Pubmed: [14504320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14504320/).
13. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(3): 254–260, doi: [10.1016/S1474-4422\(09\)70021-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70021-3), indexed in Pubmed: [19201654](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19201654/).
14. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology.* 2014; 83(1): 78–86, doi: [10.1212/WNL.0000000000000541](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000541), indexed in Pubmed: [24898925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24898925/).
15. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(2): 117–125, doi: [10.1136/jnnp-2015-311100](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311100), indexed in Pubmed: [26492930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492930/).
16. Tysabri, INN-natalizumab — Europa EU. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_pl.pdf : 6-7(31.03.2019).
17. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology.* 2011; 76(20): 1697–1704, doi: [10.1212/WNL.0b013e31821a446b](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821a446b), indexed in Pubmed: [21576685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21576685/).
18. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, et al. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012; 71(7): 604–617, doi: [10.1097/NEN.0b013e31825caf2c](https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31825caf2c), indexed in Pubmed: [22710964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22710964/).
19. Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, et al. Dutch–Belgian natalizumab-associated PML study group. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(8): 879–884, doi: [10.1136/jnnp-2015-311411](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311411), indexed in Pubmed: [26369555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26369555/).
20. Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013; 74(4): 622–626, doi: [10.1002/ana.23973](https://doi.org/10.1002/ana.23973), indexed in Pubmed: [23868420](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23868420/).
21. Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology.* 2014; 83(8): 727–732, doi: [10.1212/WNL.0000000000000713](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000713), indexed in Pubmed: [25037207](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037207/).
22. Wijburg MT, Siepmann D, van Eijk JJJ, et al. Concomitant granule cell neuronopathy in patients with natalizumab-associated PML. *J Neurol.* 2016; 263(4): 649–656, doi: [10.1007/s00415-015-8001-3](https://doi.org/10.1007/s00415-015-8001-3), indexed in Pubmed: [26810721](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810721/).
23. Dang X, Koralnik IJ. Gone over to the dark side: Natalizumab-associated JC virus infection of neurons in cerebellar gray matter. *Ann Neurol.* 2013; 74(4): 503–505, doi: [10.1002/ana.23985](https://doi.org/10.1002/ana.23985), indexed in Pubmed: [23913509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23913509/).
24. Dang X, Vidal JE, Oliveira AC, et al. JC virus granule cell neuronopathy is associated with VP1 C terminus mutants. *J Gen Virol.* 2012; 93(Pt 1): 175–183, doi: [10.1099/vir.0.037440-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.037440-0), indexed in Pubmed: [21940415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940415/).
25. Kamourieh S, Gananandan K, Raffel J, et al. Natalizumab granule cell neuronopathy: FDG-PET in diagnosis and immune reconstitution with G-CSF. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4(5): e384, doi: [10.1212/NXI.0000000000000384](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000384), indexed in Pubmed: [28761903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28761903/).