

PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE U NEMOCNÉ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU LÉČENOU NATALIZUMABEM

PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY IN PATIENT WITH
MULTIPLE SCLEROSIS TREATED BY NATALIZUMAB

kazuistika

Ivana Štětkařová¹
Eva Medová¹
Veronika Bučilová¹
Josef Vymazal²

¹Neurologická klinika 3. LF UK
a FNKV, Praha

²Radiologické oddělení Nemocnice
Na Homolce, Praha

Přijato: 15. 9. 2012.

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc.
Neurologická klinika 3. LF UK
a FNKV
Ruská 87, 100 00 Praha 10
e-mail: Ivana.stetkarova@fnkv.cz

Konflikt zájmů: Autoři neuvádějí
žádný konflikt zájmů.

Práce byla podpořena výzkumným
projektem Univerzity Karlovy
PRVOUK P34.

Autoři děkují lékařům
Radiodiagnostické kliniky
3. LF UK za laskavé zapůjčení
obrazové dokumentace.

SOUHRN

Štětkařová I, Medová E, Bučilová V, Vymazal J. **Progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocné s roztroušenou sklerózou léčenou natalizumabem**

Natalizumab (monoklonální protilátka) je v současné době indikován jako lék druhé volby u relabující-remitující formy roztroušené sklerózy (RR-RS). Závažným a potenciálně fatálním nežádoucím účinkem této léčby je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), která patří k vzácným oportunním infekcím mozku. Je vyvolána JC virem (JCV). Dochází k progredujícím zánětům bílé hmoty v mnohočetných lokalizacích mozku. Vysoké riziko vzniku PML zahrnuje pozitivitu JCV v krvi, předchozí imunosupresivní léčbu a délku léčby natalizumabem více než 2 roky. Jedním z nejdůležitějších diagnostických metod je MRI, neboť může určit postižení mozku ve velmi raných fázích nemoci.

Prezentujeme nálezy 47leté pacientky s RR-RS, která byla pro progresi choroby poslední 3 roky léčena natalizumabem s velmi dobrým klinickým efektem. V posledním roce léčby se u pacientky vyskytl epileptický záchvat, v pozdějších fázích pak rychle probíhající deteriorace kognitivních funkcí a těžká kvadruparéza. V likvoru byl pozitivní nález kopií JCV, na MR byla diagnostikována splyvavá ložiska frontálně, charakteristická pro PML. I přes okamžité vysazení léčby natalizumabem a následné zaléčení opakovanými plazmaferézami onemocnění PML progredovalo a pacientka zemřela za 2 měsíce od definitivního stanovení diagnózy.

SUMMARY

Štětkařová I, Medová E, Bučilová V, Vymazal J. **Progressive multifocal leukoencephalopathy in patient with multiple sclerosis treated by natalizumab**

Natalizumab (monoclonal antibody) is currently indicated as a second line treatment for relapse-remitting multiple sclerosis (RR-MS). Serious and potential fatal side effect of this treatment is progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which belongs to rare brain infections caused by JC virus (JCV). There is a progressive inflammation of the brain white matter in multiple localizations. A high risk of developing PML includes serum JCV positivity, previous immunosuppressive treatment and duration of natalizumab treatment of more than two years. Magnetic resonance is one of the most important diagnostic methods because it can identify brain damage in the early stage of the disease.

We present 47-years-old female with RR-MS which has been successfully treated by natalizumab for three years with very good clinical outcome. In last year of treatment, patient experienced a seizure and in later stages progressive deterioration of cognitive function and severe quadriplegia. Positive JCV was found in cerebrospinal fluid. MR presented diffuse hyperintensive lesions located in frontal lobes. Despite immediate discontinuation of natalizumab treatment and subsequent daily plasma-exchange PML disease progressed and patient died within two months of the final diagnosis.

PML is a serious complication of natalizumab treatment in multiple sclerosis. It is

PML je závažná komplikace léčby roztroušené sklerózy natalizumabem. Důležité je včasné rozpoznání příznaků této nemoci. Proto je nezbytné sledovat tyto pacienty podrobně klinicky a včas vyšetřit MR (zejména flair), aby se po stanovení diagnózy a zaléčení nemoci předešlo fatálním komplikacím.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, natalizumab, progresivní multifokální leukoencefalopatie, JC virus.

important to recognize early signs and symptoms of this disease. Therefore, it is necessary clinically and morphologically monitor the patients in high risk of PML with repeated MR (especially flair sequence) to prevent fatal complication.

Key words: multiple sclerosis, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus.

ÚVOD

Léčba roztroušené sklerózy (RS) se v posledním desetiletí výrazně zlepšila s příchodem léků, které mohou modifikovat a zpomalit progresi této nevyléčitelné nemoci. Jde o léčbu, kterou je nutné nasadit co nejdříve, aby se v časně fázi choroby zabránilo ireverzibilním změnám v centrálním nervovém systému (1). Jedním z vysoce účinných léků vyhrazených pro léčbu 2. linie u aktivní relabující-remitující formy RS (RR-RS) je monoklonální protilátka natalizumab. Mechanismus účinku je selektivní inhibice adhezivních molekul, čímž dochází k výraznému omezení průniku aktivovaných lymfocytů a monocytů přes hematoencefalickou bariéru do CNS. Natalizumab prokázal vysokou účinnost v redukci počtu relapsů i v redukci počtu lézí na MRI (2). Bohužel velmi závažným a potenciálně fatálním nežádoucím účinkem této léčby je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) (3–5). PML je vzácná oportunní infekce mozku vyvolaná JC virem (JCV), charakterizovaná progredujícím zánětem bílé hmoty v mnohočetných lokalizacích mozku. Při časném stanovení diagnózy a nasazení léčby může být prognóza příznivá. Kolem 20 % nemocných s PML umírá. Autoři popisují případ 47leté ženy s RR-RS, u které se rozvinula PML po aplikaci 32 infuzí s natalizumabem. Po stanovení diagnózy pomocí nálezu na MR mozku a průkazu kopii JCV v likvoru byla nasazena léčba plazmaferézami, s cílem akcelarovat odstranění preparátu z oběhu. Nemoc přesto progredovala a pacientka po 2 měsících od stanovení diagnózy PML zemřela.

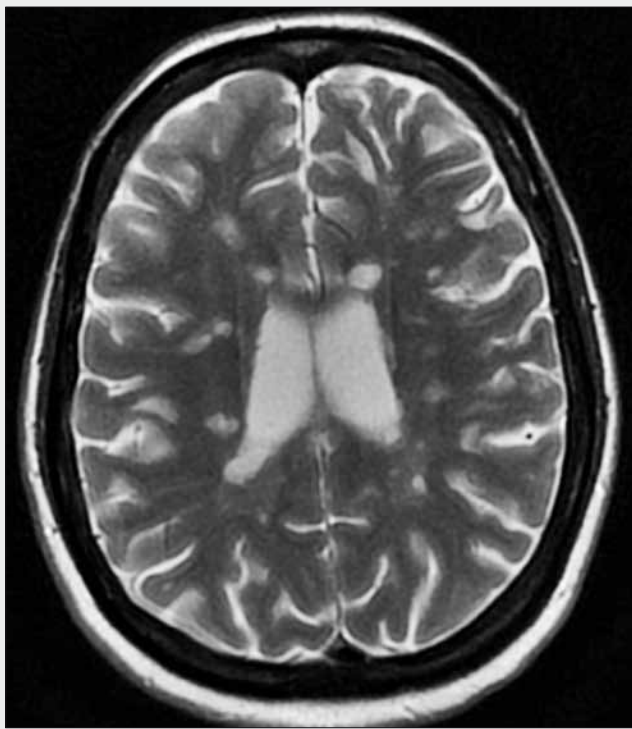
KAZUISTIKA

V anamnéze měla pacientka migrény bez aury od puberty, jinak vážněji nestonala. První obtíže ve vztahu k RS se vyskytly v roce 1994, kdy se objevila hypestezie v oblasti 1. a 2. větve trojklaného nervu. Obtíže odezněly a pacientka nebyla dále vyšetřována. Jistá diagnóza RS byla stanovena v roce 2004, kdy se objevilo oslabení pravé horní končetiny a porucha čítí na pravé dolní končetině. V mozkomíšním moku bylo pozitivních 14 oligoklonálních pásovů v alkalické frakci a na MR demyelinizační plaky supra- a infratentoriálně i s ložisky v oblasti pontu. Pro ataku míšní symptomatologie byl aplikován bolus methylprednisolonu (v celkové dávce 5g) a infuzi s cyklofosamidem. Pro pro-

gresi nemoci (EDSS 3) byla nasazena léčba glatiramer acetátem s jasným zlepšením o jeden stupeň dle EDSS. Od roku 2008 pro zhoršení převedena na interferon beta 1-a, který byl po roce vysazen pro malou účinnost (EDSS již měla 4,5). Vzhledem k progresi nemoci byla léčba eskalována a byl nasazen natalizumab od května 2009 v dávce jedné infuze každý měsíc. Od této doby se pacientka cítila velmi dobře, žádné ataky se neobjevily. Kontrolní MR mozku byla provedena v lednu 2011, kde byl popsán stacionární nálezy hyperintenzních ložisek v typických lokalizacích pro demyelinizační onemocnění (obr. 1). V červnu 2011 této době byla zjištěna pozitivita protilátek proti JC viru v séru. V červenci 2011 měla pacientka dva generalizované epileptické záchvaty tonicko-klonických křečí a pro iritační epileptické fenomény na EEG byla nasazena léčba antiepileptiky (kyselina valproová v celkové dávce 600 mg denně). Krátkodobě byla hospitalizována, bylo doporučeno kontrolní vyšetření MR mozku, ale pacientka podepsala negativní revers a odešla domů. MR mozku byla přesto naplánována za 3 měsíce, kdy se pacientka měla dostavit k ambulantní kontrole. V listopadu 2011 se objevují další dva epileptické záchvaty, u pacientky bylo patrné zpomalené psychomotorické tempo. Na kontrolní MR mozku se objevila splývavá ložiska frontálně (obr. 2). Byla vyslovena suspekce na PML, pacientka byla přijata k hospitalizaci a týž den byla zahájena série pěti plazmaferéz (podání denní). V likvoru byl pozitivní průkaz kopii JCV. Po týdnu od ukončení plazmaferéz se rozvinula těžká kognitivní porucha, provázená somnolencí a lehčí kvadruparézou. Pro podezření na rozvoj imunitního rekonstitučního syndromu (IRIS) po vysazení natalizumabu pacientka dostala infuze methylprednisolonu (1000 mg po dobu 5 dnů). Od ledna 2012 se stav nadále zhoršoval, byla přítomná těžká centrální kvadruparéza, kognitivní deteriorace, somnolence. Kontrolní MR prokazuje progresi splývajících hyperintenzních ložisek na T2 vážených obrazech (obr. 3). Progrese dle EDSS byla z původních 5,5 na 8,5 během 6 měsíců. Pacientka zemřela po 2 měsících od stanovení diagnózy PML, bezprostřední příčinou smrti byla oboustranná purulentní pneumonie.

DISKUSE

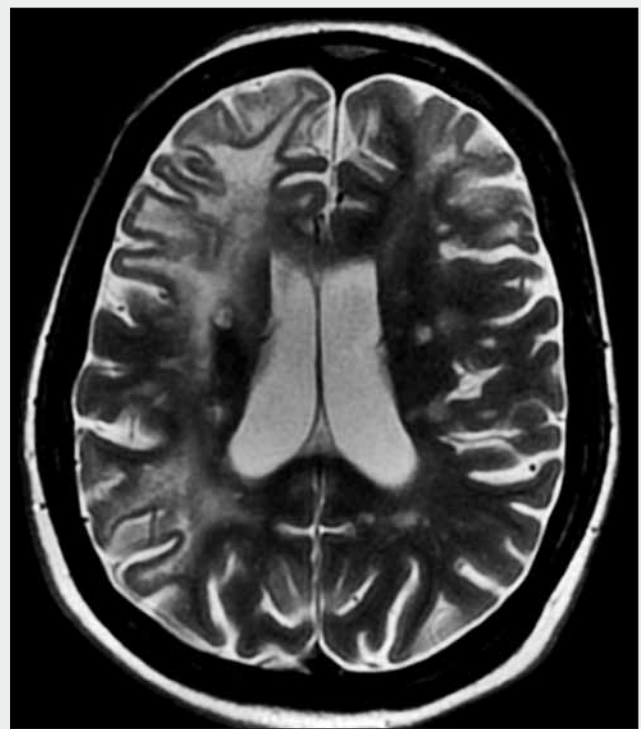
Roztroušená skleróza postihuje především nemocné v produktivním věku. Je to onemocnění progredující, proto je rychlá diagnostika a včasné nasazení léčby jedinou možností,



▲ Obr. 1

Obr. 1. Sekvence rychlého spinového echa v T2 vážení. Demyelinizační ložiska v typických lokalizacích. Bez nálezu svědčícího pro progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML).

Fig. 1. Fast spin-echo sequence in TW2. Demyelinating lesions in typical localizations for multiple sclerosis. No MR findings for progressive multifocal leukoencephalopathy.

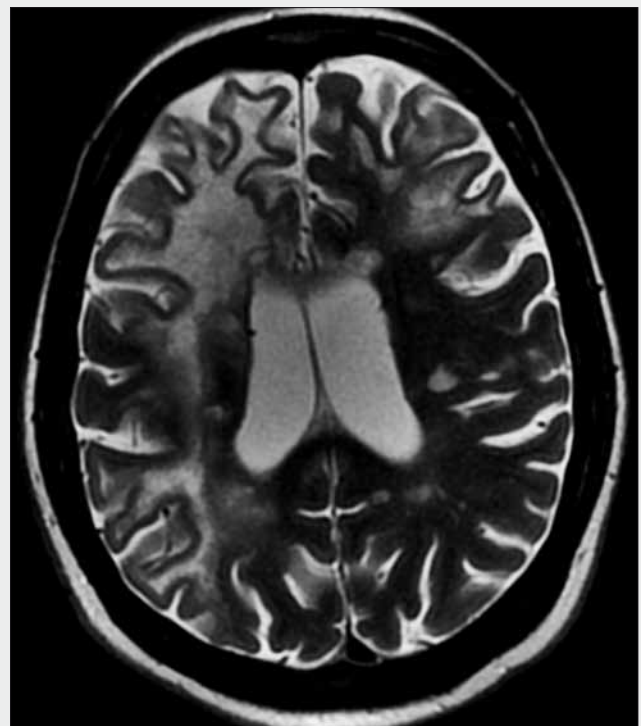


▲ Obr. 2

Obr. 2. Sekvence rychlého spinového echa v T2 vážení za 10 měsíců. Nově přítomna splývající hyperintenzní ložiska frontálně a parietálně více vpravo.

Fig. 2. Fast spin-echo sequence in TW2 after 10 months. New confluent hyperintense lesions at frontal and parietal parts, more pronounced in the right side.

jak zabránit rychlé disabilitě nemocných s oddálením trvalých neurologických poruch. Současné léčebné možnosti jsou především protizánětlivé, a proto je důležité nasadit léčbu v počátečních fázích nemoci, kdy v patogenezi RS převažuje zánětlivé postižení (1). Lékem první volby jsou interferony beta a glatiramer acetát, které se řadí mezi léky modifikující průběh nemoci (DMD – disease modifying drugs). Nejúčinnějším lékem, který se využívá jako lék 2. volby při eskalaci terapie, je natalizumab. Je to monoklonální protilátka, která působí proti adhezivní molekule alfa4beta1 integrinu, umístěné na povrchu lymfocytu. Natalizumab se váže na tuto cílovou molekulu, a tím zabraňuje vstupu aktivovaného lymfocytu do CNS. Výrazně tak tlumí zánět v CNS. Ve studiích s natalizumabem proti placebo bylo prokázáno, že již v prvním roce léčby snižuje počet atak o 60% (2). Jednou ze závažných komplikací této léčby je vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie. Toto onemocnění je způsobené JCV, virem, který patří mezi DNA viry z rodu polyomavirů, z čeledi papovavirů, vyskytující se po celém světě. U zdravé populace se nachází v tělních tekutinách (např. v moči, krvi) (6). Pozitivní protilátky proti tomuto viru můžeme nalézt u zdravé populace až v 50% (7, 8). K projevům nemoci PML dojde po jeho vniknutí do CNS, kde napadá oligodendrocyty a astrocyty. PML je způsobeno patogenní formou JCV s mutací jeho obalového proteinu. Riziko vzniku PML se zvyšuje s délkou léčby (více než 2 roky, resp. 24–36 infuzí s natalizumabem), předchozí imunosupresivní léčbou (zejména cytostatikou) a přítomností protilátek proti JCV v krvi (9). Klinický obraz je charakterizován progredujícími poruchami kognitivních



▲ Obr. 3

Obr. 3. Sekvence rychlého spinového echa v T2 vážení. Kontrolní vyšetření za další 2 měsíce při zhoršování klinického stavu. Progrese splývajících T2 hyperintenzních ložisek i do pravé hemisféry. Nápadná atrofie pravého frontálního laloku. Nález odpovídá PML.

Fig. 3. Fast spin-echo sequence in TW2. Follow-up MR in next 2 months in line with progression of clinical status. Progression of confluent TW2 hyperintense lesions into the whole right hemisphere. Distinct atrophy of the right frontal lobe. The findings are typical for PML.

funkcí, nově vznikajícími poruchami hybnosti (hemiparézy, kvadruparézy), méně často se objevují okohybné poruchy, epileptické záchvaty nebo poruchy rovnováhy. Při podezření na PML je nutné provést MR vyšetření, zejména sekvence citlivé na poškození bílé hmoty, včetně difúzně vážných obrazů. Nutný je průkaz JCV v mozkomíšním moku. Incidence PML je v současné době ve skupině s nejvyšším rizikem 12 z 1000 léčených natalizumabem. Nejvyšší výskyt je mezi 2.–4. rokem léčby, poté jeho incidence výrazně klesá. Úmrtnost je i nadále vysoká, okolo 20%. Přijetím řady opatření – např. stratifikace míry rizika – je tento trend klesající (9). Kromě průkazu JCV viru v mozkomíšním moku (10) je jednou z nejdůležitějších diagnostických metod správně provedená a posouzená MR. Je nutné pátrat po atypických lézích v bílé hmotě, které se odlišují od původních ložisek na MR z minulých vyšetření. Tyto léze jsou splývavé a méně ohraničené a vyskytují se převážně ve frontálních lalocích, mohou být ale i parietálně, okcipitálně. Málo častá jsou ložiska uložená infratentoriálně, ale i v těchto lokalizacích je nutné na PML myslet (12). Tvary PML lézí jsou různorodého tvaru – okrouhlá nebo splývavá diseminovaná ložiska, mohou být mikrocystická nebo s hyperintenzním lemem, často jsou lokalizovaná subkortikálně, kde postihují U-vlákna. Nepříznivým znamením je multifokální nález s jeho dalším šířením v bílé hmotě. Při podezření na PML je nutné co nejrychleji stanovit diagnózu, okamžitě zastavit léčbu a již nepodávat další infuze s natalizumabem. V případě jasného klinického nálezu, pozitivně JCV v likvoru a typického nálezu na MR je nutné provést plazmaferézu, doporučuje se celkem pět podání (denní výměna plazmy). Poté je třeba nasadit imunosupresivní léčbu (nejlépe 20 mg prednisonu denně) a sledovat klinický obraz. Kontrolní MR se doporučuje dle stavu, vhodné je po 1–2 měsících od léčby plazmaferézou. Při dalším klinickém zhoršení je nutné odlišit progresi nemoci od imunitního rekonstitučního syndromu (syndromu obnovy imunitní reakce) (immune

reconstitution inflammatory syndrome – IRIS) (11). IRIS se obvykle projeví po 1–4 týdnech jako bouřlivá imunitní reakce po náhlém přerušení imunosupresivní léčby natalizumabem. Může se objevit i za 1–2 měsíce. Odlišení IRIS od PML je důležité vzhledem k terapii a celkové prognóze (12). V případě PML je na 1. místě podání plazmaferézy (3–5krát), v případě IRIS se doporučují vysoké dávky intravenózního kortikoidu (3–5 g SoluMedrolu). V jedné práci (13) autoři úspěšně podali antidepresivum (mirtazapin) pro jeho možný účinek na blokádu receptorů pro JCV a antimalarikum (mefloquin), u kterého předpokládali současný antivirový efekt. U naší pacientky jsme nejprve zasáhli léčebně výměnou plazmy. Po objevení se dalších klinických příznaků, které jsme považovali za IRIS, jsme podali intravenózně metylprednisolon. Léčba nebyla úspěšná. U pacientky byla přítomná řada nepříznivých faktorů: vyšší věk, dlouhotrvající onemocnění, značná disabilita (EDSS 5,5) a nejvyšší riziko vzniku PML dle stratifikace (pozitivita JCV v krvi, více než 2 roky léčby, tj. více než 24 infuzí s natalizumabem a předchozí imunosupresivní léčba cyklofosfamidem).

ZÁVĚR

Závěrem je třeba zdůraznit, že léčba natalizumabem je v současné době jedna z neúčinnějších pro aktivní formu RR-RS, pokud léky první volby působí nedostatečně na zpomalení progresu nemoci. I přes možný výskyt závažných nežádoucích účinků této léčby (vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie) je jeho efektivita nesporná. Je nezbytné stratifikovat pacienty podle míry rizika vzniku PML. Z tohoto dělení plynou preventivní diagnostická opatření, mezi něž patří pravidelné klinické vyšetřování, stanovení protilátek JCV v séru a vyšetření MRI mozku. Role neuroradiologa je v případě suspekce na PML zásadní a ten by měl být obeznáměn s rozdíly mezi MR obrazem RS a PML.

LITERATURA

1. Bergsland N, Horakova D, Dwyer MG, et al. Subcortical and Cortical Gray Matter Atrophy in a Large Sample of Patients with Clinically Isolated Syndrome and Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(8): 1573–1578.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899–910.
3. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9(4): 438–446.
4. Lindá H, von Heijne A, Major EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1081–1087.
5. Weber T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2008; 26(3): 833–854.
6. Agostini HT, Ryschkewitsch CF, Stoner GL. Genotype profile of human polyomavirus JC excreted in urine of immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 159–164.
7. Kitamura T, Aso Y, Kuniyoshi N, et al. High incidence of urinary JC virus excretion in nonimmunosuppressed older patients. *J Infect Dis* 1990; 161: 1128–1133.
8. Dörries K, Sbiera S, Drews K, et al. Association of human polyomavirus JC with peripheral blood of immunopaired and healthy individuals. *J Neurovirology* 2003; 9(Suppl 1): 81–87.
9. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18(2): 143–152.
10. Iacobaeus E, Ryschkewitsch C, Gravel M, et al. Analysis of cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid cells from patients with multiple sclerosis for detection of JC virus DNA. *Mult Scler* 2009; 15(1): 28–35.
11. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71(7): 604–617.
12. Phan-Ba R, Lommers E, Tshibanda L, et al. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(2): 224–226.
13. Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67(11): 1391–1394.