

PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA – MOŽNÁ KOMPLIKÁCIA LIEČBY SCLEROSIS MULTIPLEX NATALIZUMABOM: LITERÁRNY PREHĽAD A KAZUISTIKA

PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY – A POSSIBLE COMPLICATION OF MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT WITH NATALIZUMAB: REVIEW FROM LITERATURE AND CASE REPORT

kazuistika

Monika Daňová¹
Eleonóra Klímová²

¹Pro Magnet, s.r.o., magnetická rezonancia Prešov

²Klinika neurológie FNŠP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníckych odborov Prešovskej univerzity, Prešov

Přijato: 30. 1. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Monika Daňová, PhD.
Pro Magnet s.r.o., pracovisko magnetickej rezonancie Prešov
Hollého 14, 081 81 Prešov, SR
e-mail: danova.mr@gmail.com

SÚHRN

Daňová M, Klímová E. Progresívna multifokálna leukoencefalopatia – možná komplikácia liečby sclerosis multiplex natalizumabom: literárny prehľad a kazuistika

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je závažnou oportúnnou infekciou centrálného nervového systému, ktorá sa typicky vyvíja u ťažko imunokompromitovaných jedincov (s infekciou HIV, hematologickými malignitami, po transplantácii orgánov), ale v poslednej dobe aj u chorých s rôznym typom autoimunitných ochorení, liečených biologickou liečbou.

V liečbe pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou/remitujúcou sclerosis multiplex používame už niekoľko rokov natalizumab-rekombinantnú humanizovanú monoklonovú protilátku proti alfa reťazcu – $\alpha 4\beta 1$ integrínu.

Úspech terapie natalizumabom komplikuje riziko vzniku PML, v patogenéze ktorej je kľúčovým hráčom John Cunninghamov vírus (JCV). Riziko PML stúpa s prolongovaným užívaním lieku (viac ako 24 mesiacov), predovšetkým u chorých s pozitívnym dôkazom protilátok proti JCV v sére a v minulosti liečených imunosupresívmi. Takýto rizikový pacient vyžaduje prísne klinické a rádiologické sledovanie.

Nálezy PML na magnetickej rezonancii (MR) pacientov so sclerosis multiplex (SM) liečených natalizumabom sú rôznorodé a veľmi menlivé, v úvodných fázach niekedy ťažko detekovateľné a úplne iné, než sú MR nálezy

SUMMARY

Daňová M, Klímová E. Progressive multifocal leukoencephalopathy – a possible complication of multiple sclerosis treatment with natalizumab: review from literature and case report

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a serious opportunistic infection of the CNS, which typically develops in severe immunocompromised individuals (HIV infection, haematological malignancy, organ transplant), but recently also in patients with various types of autoimmune diseases, treated by biological treatment.

Natalizumab is a humanized monoclonal antibody against the cell adhesion molecule – $\alpha 4\beta 1$ integrin, is used in the treatment of high active relapsing/remitting multiple sclerosis for several years.

The success of therapy with natalizumab complicates risk of PML, depends on treatment duration (more than 24 months), anti-JCV antibody serology status, and prior administration of immunosuppressive drugs.

MRI findings of PML in multiple sclerosis patients treated with natalizumab are heterogeneous and highly variable, in the early stages sometimes difficult to detect and completely different from PML of HIV patients. After natalizumab discontinuation, there were observed clinical and/or MRI evidence of reactivation of multiple sclerosis, in some cases IRIS-syndrome – which one we are unable to distinguish clinically from PML and

PML u HIV pozitívnych pacientov. Po ukončení natalizumabu boli pozorované klinické a/alebo MR dôkazy reaktívacie SM, v niektorých prípadoch aj syndróm zápalovej rekonštitúcie imunitného systému (immune reconstitution inflammatory syndrom – IRIS), ktorý nedokážeme klinicky od samotnej PML odlišiť a môže komplikovať priebeh už potvrdenej PML po použití plazmaferézy. Pri interpretácii MR nálezov treba na tieto skutočnosti myslieť.

Kľúčové slová: magnetická rezonancia, sclerosis multiplex, progresívna multifokálna leukoencefalopatia, IRIS – syndróm zápalovej rekonštitúcie imunitného systému.

it may complicate the treatment of PML after plasma exchange. These facts must be taken into account when interpreting MRI findings.

Key words: magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, IRIS – immune reconstitution inflammatory syndrom.

ÚVOD

Natalizumab (NTZ) – Tysabri® je prvou rekombinantnou humanizovanou monoklonovou protilátkou proti alfa reťazcu $\alpha 4\beta 1$ integrínu, pôsobiace na úrovni hematoencefalickej bariéry, ktorou sú liečení pacienti s vysoko aktívnou relapsujúcou/remitujúcou sclerosis multiplex (RRSM). S odvolaním sa na výsledky kontrolovaných klinických štúdií (1, 2), NTZ znižuje priemerný počet relapsov SM za rok o 68 %, zabráňuje vzniku kortikálnej atrofie a v porovnaní s placebom v priebehu dvoch rokov sledovania znížil riziko progresie následnej invalidity chorých o 42 %. Po ukončení NTZ boli pozorované klinické a/alebo MR dôkazy reaktívacie SM (3). Závažnou komplikáciou liečby SM NTZ je indukcia progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vyvolanej John Cunninghamovým vírusom (JCV), ktorá môže byť fatálna alebo viesť k ťažkej invalidite (4). JCV je ľudský polyomavírus, ktorý sa replikuje v oligodendrocytoch, spôsobuje ich zánik, a tým aj demyelinizáciu. Odhaduje sa, že až polovica populácie je nosičom JCV, často v obličkách a vylučuje ho močom (5). Výsledkom infekcie JCV je prerušenie liečby, ktoré však u niektorých pacientov vyvolá IRIS (syndróm zápalovej rekonštitúcie imunitného systému). Prejavuje sa masívnou infiltráciou lymfocytov do mozgu a intenzívnym zápalom. Môže sa prejavovať za niekoľko dní až týždňov s mortalitou 20–30 %, významne skôr u pacientov s potvrdenou PML liečených plazmaferézou. Jediná účinná liečba je podávanie glukokortikoidov vo vysokých dávkach (5). Pri hodnotení MR nálezov týchto chorých treba na túto skutočnosť myslieť (6).

NTZ je pre pacientov s dokázanými protilátkami proti JCV (= anti-JCV Antibodies, anti-JCVAb) a vysokou aktivitou RRSM liekom voľby. Pacient aktívne vstupuje do manažmentu svojej liečby, musí byť dôkladne informovaný o všetkých jej rizikách i výhodách, a lekár môže prijať terapeutické rozhodnutie len po konzultácii s pacientom. Riziko PML stúpa u nich s prolongovaným podávaním NTZ viac než 2 roky, svoju úlohu pri jej vzniku má pravdepodobne aj predchádzajúca imunosupresívna liečba. Incidencia PML sa u pacientov spĺňajúcich všetky tri potenciálne rizikové faktory PML

(t.j. anti-JCVAb+, predchádzajúca imunosupresia a trvanie liečby NTZ viac než 2 roky) odhaduje v prípade pokračovania liečby NTZ v trvaní 25–48 mesiacov na 10,6/1000 (95% CI 8,1–13,8) (7). V takomto prípade chorý vyžaduje prísne klinické a rádiologické sledovanie, v rámci ktorého sú odporúčané pravidelné vyšetrenia mozgu MR každé 3 mesiace s realizáciou sekvencie FLAIR bez podania gadolína (Gd) na záchyt potenciálnej PML v asymptomatickej fáze (8).

KLINICKÝ OBRAZ PML

PML je ochorením so subakútnym začiatkom, s typickou polymorfnou neuropsychiatrickou symptomatológiou a jej postupnou progresiou. Iniciálne štádium PML môže ujsť pozornosti ošetrojúceho neurológa aj napriek jeho ostražitosti. Literárne zdroje uvádzajú medzi najčastejšími iniciálnymi príznakmi ochorenia kognitívne poruchy a poruchy správania (50 %), rôzne ložiskové príznaky postihnutia mozgu – hemiparéza (37 %), poruchy reči (31 %), hemianopsia (26 %), ataxia (17 %), možné sú aj epileptické záchvaty (20 %). Poruchy zrakového nervu a prejavy myelopatie sa ako symptómy PML nevyskytli (9). Diagnostika PML sa okrem dynamiky známeho klinického nálezu pacienta opiera o dôkaz prítomnosti JCV v mozgovomiechovom moku pomocou PCR (polymerase chain reaction) a nález na mozgovej MR, ktorý však môže byť variabilný (10). Tabuľka 1 uvádza základné rozdiely v klinickom priebehu SM a PML pre potreby neurologickej praxe.

MR OBRAZ PML VYVOLANEJ NATALIZUMABOM

Tzv. „klasické“ nálezy PML na MR sa opierajú o obraz PML pri infekcii HIV (PML-HIV) (12). PML pacientov so SM liečených natalizumabom (PML-NTZ) má veľmi heterogén-

Tab. 1. **Klinické symptómy SM a PML (11)**
Table 1. **Clinical symptoms of MS and PML (11)**

	SM	PML
Vznik	akútny	subakútny
Vývoj	hodiny až dni klinické symptómy ustúpia spontánne alebo po liečbe	týždne progredujúci
Klinické prejavy	najčastejšie: diplopia, optická neuritída, myelopatia, pontocerebellárny syndróm	kortikálne symptómy, zmena správania, retrochiazmatické poruchy, novovzniknutá hemiparéza, epileptické záchvaty

ny a variabilný MR nález (13). Wattjes et al. (10) analyzovali viac než 100 takýchto MR náleзов, vrátane MR obrazu IRIS a veľmi výstižne, s prihliadnutím k ich variabilite, ich označili za *chameleóna neuroinflammácie*.

Najcitlivejšou sekvenciou pre detekciu PML-NTZ lézií je sekvencia **FLAIR**. Lézie môžu byť lokalizované v bielej aj sivej hmote mozgu, predovšetkým frontálne (45 %), occipitálne (20 %), parietálne (12 %), temporálne (10 %), vzácne v oblasti mozgového kmeňa a mozočka (pozn.: u PML-HIV dominuje lokalizácia lézií parieto-occipitálne). PML lézie po natalizumabe môžu byť rozsiahle, môžu sa šíriť cez corpus callosum na kontralaterálnu stranu s „motýľovitým obrazom“, zasiahnuť capsula interna. Pomerne často sú pri PML-NTZ zasiahnuté oblasti gyrus praecentralis a postcentralis, insuly, kortikálnej ale aj hlbkej sivej hmoty (thalamu). Lézie sú väčšinou fokálne, dosahujú zvyčajne v rozmere viac než 3 cm, veľké splyvavé sú najmä v subkortikálnej časti bielej hmoty ale aj v sivej hmote mozgu (pozn.: kortikálna oblasť mozgu nebýva u PML-HIV postihnutá). Infekcia JCV je pravdepodobne „milosrdná“ k optickým nervom a mieche, keďže MR nález týchto oblastí bol u doteraz známych prípadov PML-NTZ negatívny a v klinickom obraze PML ich postihnutie chýba.

Nezabudnime: Pomocou MR nie je možné odlišiť fokálnu léziu v sivej hmote pri SM od fokálnej lézie v sivej hmote pri PML-NTZ.

T2VO je pri podozrení na PML vhodný na zobrazenie lézií v zadnej jame mozgu a v hlbkej sivej hmote, ako aj na zobrazenie drobných lézií cystického charakteru (mikrocysty) okolo dominantných PML lézií, ktoré spolu svojim charakte-

ristickým usporiadaním pripomínajú mliečnu dráhu na oblohe – „milky way lesions“ (10).

POUŽITIE GADOLÍNIA

U pacientov s PML-HIV je dokumentované postkontrastné zvýraznenie lézií v T1VO v 15 %, u chorých s PML-NTZ v 40 % (13). Pre SM je typické homogénne alebo prstencovité postkontrastné sýtenie sa lézií, v prípadoch PML-NTZ je sýtenie bodkovité alebo lineárne. Postkontrastné vyšetrenie sa odporúča najmä na diagnostiku a následné sledovanie pacientov pri podozrení na PML/IRIS, pri ktorom dochádza k sýteniu sa lézií lokalizovaných predovšetkým v oblasti mozgovkej kôry, ale aj v bazálnych gangliách a v mozgovom kmeni. Zaznamenaná postkontrastná aktivita drobných perivaskulárnych lézií je považovaná za skorú imunitnú odpoveď pri tejto komplikácii. Hypersignálna lézia v natívnom T1VO diagnózu PML-IRIS podporuje. Aktívna JCV infekcia spôsobuje bunkový edém a v MR-DWI sekvencii (diffusion weighted imaging) sa prejaví zníženou difúziou v lézii. DWI sekvencia je dôležitá aj na určenie relatívneho veku demyelinizačnej lézie (8).

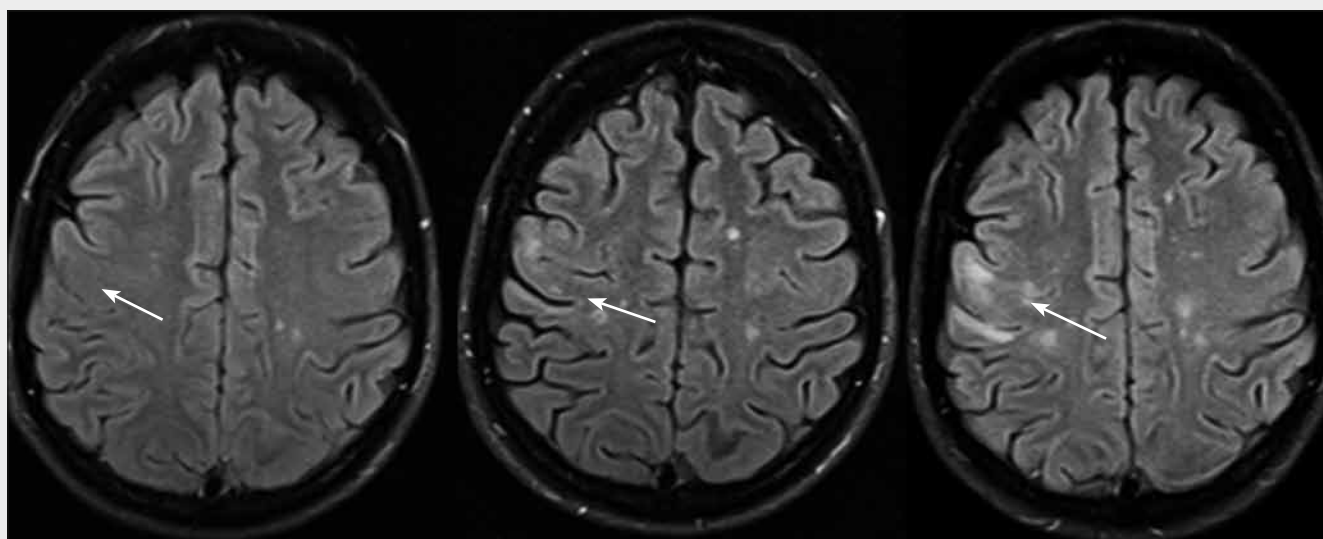
DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA PML

Indikáciou k opakovanému MR vyšetreniu mozgu pacienta s RRSM liečeného NTZ a dokázanou prítomnosťou anti-JCVAb, je záujem klinika/neurológa, o rádiologické posúdenie dynamiky známeho nálezu predovšetkým z aspektu vylúčenia/potvrdenia novej PML u rizikového pacienta. Vylúčiť PML v prípade stacionárneho MR nálezu mozgu je jednoduché, ťažšie sú však alternatívy diferenciálnej diagnostiky *de novo* zistenej mozgovkej patológie, ktorá okrem PML nevyklučuje progresiu samotnej SM, tumefaktívnu SM, ADEM, novotvar (napr. glióm), vaskulárnu komorbiditu, ale aj akúkoľvek ďalšiu oportúnnu infekciu (vírusová a hemoragická encefalitída), resp. iné zápalové demyelinizačné ochorenie CNS. Veľmi ťažká a náročná diferenciálna diagnostika PML je bez spolupráce s klinikom nemožná (14). Základné rozdiely MR obrazu SM a PML-NTZ sú zhrnuté v tabuľke 2.

Tab. 2. **Základné rozdiely MR nálezu medzi SM a PML (10)**
Table 2. **Fundamental differences between MRI findings of MS and PML (10)**

	SM	PML
lokalizácia lézií	BH: • periventrikulárne • juxtakortikálne • infratentoriálne perivaskulárna distribúcia kortikálna a centrálna SH miecha, optické nervy	subkortikálna BH postihujúca krátke asociačné vlákna a príslušná SH, gyrus praecentralis a gyrus postcentralis, insula vyplňuje gyrus (stred gyru) frontálny > okcipitálny > parietálny > temporálny lalok > mozgový kmeň > mozoček ložisko môže začať v kortikálnej/centrálnnej SH nie v mieche a optických nervoch
veľkosť, vzhľad	< 3 cm, ovoidné, okrúhle juxtakortikálne v tvare písmena U akútne štádium – mass effect	> 3 cm, infiltrujúce, splyvajúce, môžu byť multifokálne mikrocysty – obraz „milky way“
kontrastná látka	homogénny prstenec ohraničujúci léziu, ktorý vymizne po 1–2 mesiacoch	skoré štádium < 3 cm – fokálne, nie mass effect kontrastná látka – škvrnitý, bodkovitý, lineárny
okraje	ostré nerespektuje hranicu SH/BH	neostré smerom k BH, relatívne ostré k SH, nerespektuje hranice SH/BH
vývoj lézie	akútny stav: ložisková alebo difúzna demyelinizácia s prítomným enhancement vývoj/follow-up: nové lézie – solitárne alebo splyvajúce progresívna neurodegenerácia vzácne remyelinizácia	akútny stav: príznaky aktívnej demyelinizácie – DWI, znaky zápalu 30–40 % vývoj/follow-up: progresívna demyelinizácia ↓ T1, veľkosť lézie, splyvajú PML-IRIS: so zápalom a neurodegeneráciou, bez remyelinizácie

SH – sivá hmota, BH – biela hmota



▲ Obr. 1

Obr. 1. Axialná FLAIR: postupná progresia nálezu v oblasti gyrus praecentralis a postcentralis vpravo v odstupe 9/2012, 2/2013, 11/2013

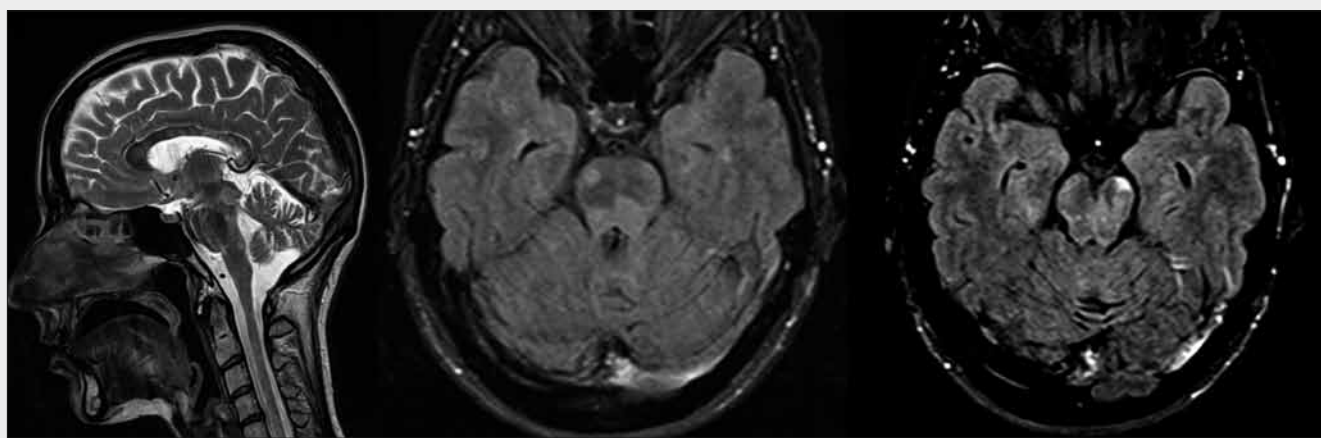
Fig. 1. Axial FLAIR: gradual progressive findings in the gyrus praecentralis and postcentralis at the distance 9/2012, 2/2013, 11/2013

KAZUISTIKA

- V súčasnosti 34 ročná pacientka s vysoko aktívnou relapsujúcou/remitujúcou formou sclerosis multiplex (RRSM).
- Prvú neurologickú príhodu, nevylučujúcu možnú SM, prekonala ako 20 ročná (v roku 2000).
- Diagnóza SM definitívne potvrdená v roku 2002, kedy aj zahájila imunomodulačnú liečbu interferónom β 1b, Betaferon®. V tom čase bol jej objektívny neurologický nález, vyjadrený Kurtzkeho škálou funkčnej nespôsobilosti (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 1,5.
- V priebehu 6. roku liečby Betaferonom® má dva závažné, zneschopňujúce relapsy SM, aj so zaznamenanou MR aktivitou. S cieľom eskalácie liečby je indikovaný natalizumab (NTZ), Tysabri®, EDSS 3,5.
- Liečba NTZ zahájená v 09/2008. V priebehu 1. roku liečby NTZ má potvrdenú coeliakiu, pri diétnych opatreniach pacientka bez ťažkostí. Vo veľmi dobrej klinickej kondícii, s EDSS 2,5 a stabilizovaným MR nálezom mozgu ukončila 2 roky liečby NTZ (10/2010).
- Pokračovanie liečby NTZ odmietla, na vlastné náklady sa rozhodla pre balónkovú angioplastiku ľavej v. jugularis (12/2010, Katowice, Poľsko). V 05/2011 a v 07/2011 má ďalšie fyzicky zneschopňujúce ataky SM, podporené aj progresiou MR nálezu. Opätovne indikovaný NTZ, s užívaním ktorého už pacientka súhlasí.
- V poradí 3. rok liečby NTZ (po 10-mesačnej pauze) zahájila v 08/2011, EDSS 4,0. V tom čase už máme možnosť vyšetrovať protilátky proti JCV v sére pacientov liečených NTZ (UNILABS, Dánsko). U našej chorej neboli v čase zahájenia 3. roku liečby NTZ potvrdené. NTZ užíva bez komplikácií, v 02/2012 má však opäť relaps SM s ďalšou progresiou MR nálezu, aplikovanou pulznou liečbou Solu-Medrolom® (celková dávka 5g) sme dosiahli len parciálnu remisiu SM, pokračuje však v liečbe NTZ naďalej. V 07/2012 zistená sérokonverzia anti-JCVAb, celkovo do-

stala 39 infúzií NTZ. Pre potenciálne vyššie riziko vzniku PML u anti-JCVAb pozitívnych pacientov od pokračovania liečby NTZ upustené.

- Alternatívou ďalšej liečby pacientky imunomodulátorom s porovnateľným účinkom je fingolimod/Gilenya®. V priebehu washout period (obdobie potrebné na elimináciu NTZ z organizmu), ktorá u nej trvala 6 mesiacov, mala ďalší atak SM. Liečba fingolimodom zahájená v 04/2013, EDSS 4,5. Aj tento liek veľmi dobre toleruje, klinický nález stabilizovaný, v priebehu liečby zaznamenaná postupná elevácia hepatošpecifických enzýmov. Plánovaná kontrolná MR mozgu v 11/2013 potvrdila v porovnaní s ostatným vyšetrením v 02/2013 závažnú progresiu nálezu, s novými demyelinizačnými léziami v oblasti mozgového kmeňa, v splenium corporis callosi i periventriculárne. Vzhľadom k liekovej anamnéze chorej uvažujeme diferenciálno-diagnosticky aj o možnej PML-NTZ (obr. 1, 2). Vyšetrenie JCV-DNA (PCR) v mozgovomiechovom moku naše podozrenie vylúčilo, progresia MR nálezu svedčí o nedostatočnej kontrole ochorenia liekom. Aj s prihliadnutím k nevyhovujúcim laboratórnym nálezom sme v 11/2013 liečbu fingolimodom ukončili.
- Naďalej užívala malé dávky kortikoidov a symptomatickú liečbu, klinický stav bol dočasne stabilizovaný, s dominujúcim pancerebellárnym syndrómom. Kontrolná MR mozgu v 02/2014 je v porovnaní s nálezom z 11/2013 bez zmien. V 04/2014 má však ďalšiu exacerbáciu SM, v popredí klinického nálezu je kmeňová symptomatológia, po liečbe ataku i.v. kortikoidmi opäť len parciálna úprava, EDSS 5,0.
- S evidentnou progresiou klinickou, kráča „ruka v ruke“ aj progresia rádiologická, potvrdená opakovanými MR vyšetreniami mozgu chorej – ostatné vyšetrenie v 10/2014. Pacientka vyčerpala vo svojich 34 rokoch všetky možnosti imunomodulačnej liečby SM.
- Ako ďalej? Možnosti klinika sú v tomto smere obmedzené. Pacientka však má „šťastie v nešťastí“..., keďže v priebehu roku 2014 je v SR registrovaný na liečbu vysoko aktívnej



▲ Obr. 2

Obr. 2. Sag T2VO, trans. FLAIR (11/2013): nové lézie v zadnej jame – oblasť pons Varoli, mezencefala a corpus callosum

Fig. 2. Sagittal T2WI and axial FLAIR (11/2013): new lesions in the posterior fossa located in the pons Varoli, mesencephalon and corpus callosum

SM alemtuzumab (Lemtrada®). V 10/2014 má za sebou prvý liečebný cyklus.

DISKUSIA

PML indukovaná natalizumabom (PML-NTZ) má variabilný MR nález, ktorý je úplne iný než klasické obrazy PML chorých s infekciou HIV. Rozdiely sú predovšetkým v lokalizácii lézií, ktoré sú predilekčne lokalizované zostupne frontálne, occipitálne, parietálne, temporálne a v mozochu, s možným bodkovitým/lineárnym syténím sa po podaní Gd, ku ktorému u PML-HIV nedochádza ako aj léziami v sivej hmote.

Prvým MR prejavom asymptomatického štádia PML-NTZ môžu byť práve takéto drobné fokálne kortikálne alebo bielo-hmotné lézie. V priebehu vývoja PML sa lézie zväčšujú, často typicky splyývajú, pričom vo svojom vývoji „sledujú“ dlhé dráhy bielej hmoty, a tak sa môžu šíriť zo supratentoriálnej oblasti do zadnej jamy (mozoch, mozgový kmeň). Pri šírení sa do/cez corpus callosum nadobúdajú lézie motýľovitý tvar. Až v 77 % z 22 potvrdených prípadov PML-NTZ sa PML v MR náleze prejavila mikrocystickými léziami, v ktorých došlo k progresívnej a ireverzibilnej lytickej infekcii oligodendrocytov a astrocytov s typickým hyposignálom v T1VO. Syndróm zápalovej rekonštitúcie imunitného systému, ktorý vzniká cca do 4 týždňov po vysadení NTZ má prakticky identický obraz ako PML-NTZ, vrátane mikrocystických lézií s postkontrastným syténím v štruktúrach mozgu v oblasti zadnej jamy (15). PML nešetrí ani hlbokú sivú hmotu (thalamus), pri jeho postihnutí je potrebné v rámci diferenciálnej diagnostiky vylúčiť infarkt. Pre akútnu fázu PML nie je typický obraz neurodegenerácie, resp. atrofie SH/BH, avšak za niekoľko týždňov a mesiacov k nej spolu s fatálnym klinickým obrazom dochádza (16).

Naša pacientka ukončila so stacionárnym MR nálezom mozgu celkovo 3. rok liečby NTZ po zistenej sérokonverzii anti-JCVAb a stúpajúcemu potenciálnemu riziku vzniku

PML. Pred podávaním alternatívneho lieku (fingolimod) sa odporúča washout period (WOP) – čas potrebný na elimináciu NTZ z organizmu. Na trvanie WOP neexistuje doteraz jednoznačný konsenzus, ale stále viac sa dostáva do popredia potreba jej časovej minimalizácie. Dôvodom sú práve v tomto období pozorované závažné klinické/MR reaktívacie SM, dokonca rebound SM (16, 17). Aj naša pacientka má počas WOP reaktíváciu SM v MR náleze v 02/2013 (02/2013 – v porovnaní s MR po ukončení NTZ jej pribudlo deväť nových T2/FLAIR lézií), s následným klinickým atakom. Od 04/2013 pokračuje s v liečbe fingolimodom, ďalšiu MR mozgu má v rámci pravidelného monitoringu efektu liečby v 11/2013 (obr. 1). V porovnaní s predchádzajúcimi MR vyšetreniami v 09/2012 (po NTZ), v 02/2013 počas WOP a aktuálnym stavom je zaznamenaná tak závažná progresia, ktorá nás vzhľadom na liekovú anamnézu chorej nútila myslieť aj na možnú PML-NTZ (obr. 1, 2).

MR progresia známeho nálezu je evidentná v gyrus praecentralis, periventriculárne a v corpus callosum. Nové zmeny sú viditeľné najmä v pons Varoli a mesencephale (obr. 2) – typických oblastiach poškodenia mozgu PML-IRIS, ale cca v 10% prípadov ich môže spôsobiť aj PML-NTZ (10). Na druhej strane však v týchto areáloch nedošlo k postkontrastnému syténium, ktoré je takmer pravidlom pre PML-IRIS po vysadení NTZ, pri PML-NTZ k syténium dochádza cca v 40% prípadov. Pomocou MR nie je možné jednoznačne diagnostikovať PML-IRIS a začínajúcu PML-NTZ. MR obrazy sú prakticky identické, dokonca je možná aj koincencia oboch závažných komplikácií. U väčšiny pacientov s PML-NTZ došlo v priebehu týždňov/mesiacov k vývoju PML-IRIS (4). Pacientkin MR nález sme po získaní negatívneho výsledku JCV-PCR v mozgovomiechovom moku hodnotili ako progresiu pri nedostatočnej kontrole ochorenia užívaným liekom.

Okrem NTZ sú prípady PML popísané aj v súvislosti s liečbou inými monoklonovými protilátkami, niektorými imu-

nosupresívami, alkylujúcimi látkami alebo purínovými anabolmi. K 31. 3. 2014 bolo účinku NTZ vystavených na celom svete 125 800 pacientov, pričom k 4. 6. 2014 došlo u 472 k rozvoju PML. Úmrtím doposiaľ skončilo 23 % prípadov PML súvisiacich s terapiou natalizumabom. Na základe týchto údajov sa v súčasnosti odhaduje kumulatívne riziko rozvoja PML na 3,64 na 1000 liečených pacientov (18 in 11).

Dnes dokážeme riziko rozvoja PML aspoň čiastočne stratifikovať a v najviac rizikovej skupine chorých zvoliť buď ukončenie terapie alebo jej pokračovanie za podmienok prísneho klinického a rádiologického sledovania, zameraného na včasnú detekciu prípadnej PML. Aj napriek potenciálne závažným bezpečnostným rizikám, je v súčasnej dobe úloha natalizumabu v liečbe pacientov s vysoko aktívnou RRSM nezastupiteľná (11).

ZÁVER

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia je najvýznamnejším závažným nežiaducim účinkom liečby natalizumabom. Pri vyšetrení magnetickou rezonanciou má veľmi variabilný obraz, aj napriek svojmu názvu môže prebiehať s rôznym stupňom progresie. Fokálne lézie sivej hmoty sú považované za prvé prejavy PML ešte v jej asymptomatickom štádiu. Senzitivita štandardných sekvencií na ich zachytenie je však nízka, sekvencia FLAIR je odporúčaná každé 3 mesiace pacientom s tromi rizikovými faktormi PML, ktorí sú liečení NTZ viac než 2 roky. Diagnóza PML nie je jednoduchá, vyžaduje spoluprácu skúseného neurológa a rádiológa so znalosťami danej problematiky.

LITERATÚRA

1. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
2. Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, et al. Natalizumab prevents the accumulation of cortical lesions in relapsing remitting multiple sclerosis: a preliminary report. *Neurological Sciences* 2011; 31: 317–320.
3. Centoze D, Rossi S, Rinaldi F, Gallo P. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology* 2012; 79: 2004–2006.
4. 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: 438–446.
5. Buc M. Imunopatogenéza sclerosis multiplex a jej odraz v biologickej liečbe. Biologická liečba v teórii a praxi. Jednodňová konferencia Slovenskej imunologickej spoločnosti a Neuroimunologického ústavu Slovenskej akadémie vied. Bratislava, 4. September 2014. AHO4-Dunajská Lužná 2014.
6. Gheuens S, Smith DR, Wang X. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient. *Neurology* 2012; 78(18): 1390–1393.
7. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366(20): 1870–1880.
8. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 779–787.
9. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36(8): 1047–1052.
10. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19(4): 186–1843.
11. Hradílek P. Natalizumab, profily léčby. *Farmakoterapie* 2014; 10(6): 685–690.
12. Sha R, Bag AK, Chapman PR, et al. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol* 2010; 65: 431–439.
13. 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: 438–446.
14. Pitha J. Algoritmy diferenciální diagnostiky roztroušené sklerózy. *Neurol praxi* 2013; 14(Suppl. C): 14–19.
15. Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology* 2012; 78: 1390–1393.
16. Laroni A, Brogi D, Milesi V, Abate L, Ucelli A, Mancardi GL. Early switch to fingolimod may decrease the risk of disease recurrence after natalizumab interruption. *Mult Scler* 2012. Published online, DOI 10.1177/1352458512468498, msj.sagepub.com
17. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18 (11): 1640–1643.
18. Biogen Idec Bezpečnostní zpráva, červen 2014 – in 11.