Progresivní multifokální leukoencefalopatie – editorial

Pavel Polák

Oddělení klinické hematologie FN Brno

Komentář k | Editorial on

Sokol J et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Vnitř Lék 2017; 63(1): 60–64.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) patří stále k velmi vzácným onemocněním. Virus byl poprvé prokázán v roce 1971 u pacienta s chronickou lymfatickou leukémií [1]. V 90. letech 20. století byl zaznamenán epidemický výskyt PML u pacientů infikovaných lidským virem imunitní nedostatečnosti (human immunodeficiency virus – HIV), a proto PML patří mezi tzv. onemocnění indikativní pro AIDS [2]. V rámci diferenciální diagnostiky PML je tedy vždy nezbytné nákazu HIV vyloučit. S vývojem transplantační medicíny a imunosupresivní a imunomodulační terapie se spektrum pacientů ohrožených PML výrazně rozšiřuje – incidence PML v těchto jednotlivých skupinách uvádí [tab.](#) Z tohoto důvodu představuje případ prezentovaný slovenskými kolegy s největší pravděpodobností spíše pověstnou špičku ledovce.

Samotný původce PML, označovaný jako JC virus (iniciály pacienta Johna Cunninghama, od něž byl virus poprvé izolován), patří do čeledi polyomavirů (v literatuře lze rovněž nalézt zkratku JCPyV odpovídající JC-polyomaviru). Jedná se o neobalený virus, jehož genetická informace je nesena dvouvláknovou deoxyribonukleovou kyselinou (deoxyribonucleic acid – DNA). Z epidemiologických studií vyplývá vysoká promořenost populace celosvětově (dosahující až 60–70 %), patogenita viru je však nízká – jedná se tedy o velmi úspěšný patogen [2]. Primoinfekce nastává po vstupu viru do makroorganismu v oblasti orofaryngu a není doprovázena specifickými příznaky. Část nakažených jedinců vylučuje virus močí i několik týdnů a stává se tak asymptomatickým zdrojem nákazy, která nemusí být nutně doprovázena sérokonverzí. Následuje fáze tzv. virové latence, během níž virus přetrvává v buňkách kostní dřeně či sekundárních lymfatických orgánů a jeho replikační aktivita je nulová či velmi nízká. Při poruše imunitních regulací (pokles počtu CD4⁺/CD8⁺ T-lymfocytů, biologická terapie apod) dochází k dynamické replikaci viru a k jeho diseminaci. Způsob přestupu viru do tkání centrální nervové soustavy (CNS) není jednoznačně objasněn, spekuluje se o přímém průniku viru nebo o jeho transportu přes hematoencefalickou bariéru infikova-

nými lymfocyty, monocyty nebo endoteliemi. V CNS jeví virus zvláštní afinitu k astrocytům a oligodendrocytům, v nichž nastává tzv. lytická replikační fáze doprovázená balonovou degenerací a následně i lýzou postižených buněk. Replikace viru je pomalá a trvá řádově týdny. Tyto základní patofyziologické mechanismy rozvoje PML vysvětlují, proč je vývoj klinického stavu zpravidla postupný (subklinický). V této době lze i u těžce imunokompromitovaných prokázat výrazný vzestup titru protilátek anti-JCV v séru i v likvoru (je pozitivní index intratekální syntézy); naopak virus nemusí být nutně průkazný v moči (pomocí polymerázové řetězové reakce/polymerase chain reaction – PCR, detekční limity současných metod jsou 10 kopií viru/ml). Bylo prokázáno, že absolutní počet kopií viru v moči nekoreluje s výší titru protilátek v séru a dále že nepřítomnost viru v moči zcela nevylučuje možnost rozvoje PML. Diagnostiku dále znesnadňuje možnost přítomnosti JCV-DNA v likvoru i u jedinců bez klinických či radiologických známek PML. Samotný virus vykazuje vysokou mutační aktivitu a perzistuje intracelulárně, proto nedochází k jeho absolutní neutralizaci a eradikaci již vytvořenými protilátkami [3–6,9,10].

Mezi rizikové faktory pro rozvoj PML patří pozitivita protilátek proti JCV v séru, předchozí imunosupresivní terapie a délka léčby natalizumabem [4]. Pro samotný rozvoj onemocnění musí být splněno několik podmínek:

- porucha imunitního systému hostitele (nejvýznamnější faktor)

Tab. Incidence PML u různých skupin nemocných.
Upraveno dle [3]

základní onemocnění	incidence
HIV/AIDS	1 : 100
po orgánové transplantaci	1 : 1 000 000
roztroušená skleróza mozkomíšni léčená natalizumabem	1 : 300 (resp. 1 : 80 při aplikaci více než 24 dávek natalizumabu)
hematoonkologické onemocnění	1–5/100 000

- mutační aktivita viru se zvýšenou replikací v B-lymfocytech a postižených gliových buňkách
- přítomnost viru v CNS
- zvýšená koncentrace tzv. DNA vázajících faktorů [2]

Podezření na PML by mělo být vždy vyjádřeno u imuno-kompromitovaného pacienta s atypickým klinickým neurologickým nálezem a s multifokálními lézemi CNS zjištěnými pomocí magnetické rezonance. A naopak – u všech pacientů s multifokálními lézemi CNS a s atypickým klinickým neurologickým nálezem musí být vyloučen těžký imunodeficit včetně onemocnění HIV/AIDS.

Kauzální léčba této infekce není známa. U pacientů léčených natalizumabem (a pravděpodobně i u pacientů léčených efalizumabem) lze provést výměnné plazmaferézy (5 cyklů). Naopak u pacientů léčených rituximabem nemá pro krátký biologický poločas léčiva plazmaferéza prakticky žádný význam. Během plazmaferézy dochází však i ke clearance protilátek anti-JCV a další sérologické testy mohou být falešně negativní [4,7]. Oproti tomu je po nitrožilní aplikaci imunoglobulinů (IVIG) možná falešná pozitivita protilátek anti-JCV. Postupem času od aplikace IVIG dochází k poklesu titru těchto protilátek a je možná i séroreverze do jejich neprůkaznosti. Vyšetření protilátek anti-JCV by tedy nemělo být provedeno dříve než 30 dnů po aplikaci IVIG. Vliv ostatních krevních derivátů a přípravků na hladiny protilátek anti-JCV není plně vyloučen, a proto by mělo být sérologické vyšetření prováděno opakovaně se zohledněním uvedené léčby a klinického stavu [8].

Pravidelnou a velmi závažnou komplikací léčby PML (zvláště po plazmaferéze) je rozvoj imunorestitučního závažného syndromu (immune restoration inflammatory syndrome – IRIS). Tento stav nastává při obnovení imunitních funkcí s následnou excesivní zánětlivou aktivitou destruktivně působící na tkáň, ve kterých IRIS probíhá. V případě PML dochází po jisté době stabilizace klinického stavu k další prudké deterioraci s možným fatálním vyústěním [4].

Prognóza onemocnění je velmi vážná, přibližně 20 % nemocných umírá na PML a na přidružené (zpravidla infekční) komplikace.

Přestože několik případů PML bylo popsáno i v českém písemnictví, je toto onemocnění natolik vzácné, že jeho diagnostika klade extrémní nároky na ošetřující lékaře různých odborností (i s ohledem na dlouhou fázi preklinického rozvoje PML) [11–14]. Je tedy obdivuhodné, že se navzdory veškerým nesnázím podařilo slovenským kolegům případ diagnosticky uzavřít a že nám jej nabízejí k poučení.

Literatura

1. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1(7712): 1257–1260.
2. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson ChDS et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(3): 471–506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1128/CMR.05031-11>>.
3. Monaco MC, Major EO. Immune system involvement in the pathogenesis of JC virus induced PML: what is learned from studies of patients with underlying diseases and therapies as risk factors. *Front Immunol* 2015; 6:159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00159>>.
4. Kornek B. An update on the use of natalizumab in the treatment of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 675–684. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S20791>>.
5. Berger JR, Sidney MD, Houff MD et al. JC virus antibody status underestimates infection rates. *Ann Neurol* 2013; 74(1): 84–90. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ana.23893>>.
6. Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012; 12: 121. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-121>>.
7. Fox R Advances in the management of PML: focus on natalizumab. *Cleve Clin J Med* 2011; 78(Suppl 2): S33–S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3949/cjcm.78.s2.08>>.
8. Kister I, Kuesters G, Chamot E et al. IV immunoglobulin confounds JC virus antibody serostatus determination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2014; 1(3): e29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1212/NXI.0000000000000029>>.
9. Bozic C, Subramanyam M, Richman S et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014; 21(2): 299–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ene.12304>>.
10. Rossi F, Newsome SD, Viscidi R Molecular diagnostic tests to predict the risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. *Mol Cell Probes* 2015; 29(1): 54–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2014.11.007>>.
11. Štětkářová I, Medová E, Bučilová V et al. Progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocné s roztroušenou sklerózou léčenou natalizumabem. *Čes Radiol* 2013; 67(1): 35–38.
12. Vališ M, Belada D, Taláb R et al. Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako komplikace léčby lymfomu – kazuistika. *Česk Slov Neurol N* 2009; 72/105(2): 159–161.
13. Táborský P, Hrabánek J, Jirásek A et al. Progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocné po transplantaci ledviny. *Vnitř Lék* 1998; 44(2): 108–110.
14. Horáková D, Havrdová E. Protilátky proti JC viru a stratifikace rizika progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů s roztroušenou sklerózou. Doporučení k použití nového testu STRATIFY JCVTM. *Neurol praxi* 2011; 12(5): 364–365.

MUDr. Pavel Polák, Ph.D.

✉ pavel.polak@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 21. 3. 2016