

Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako prvotní oportunní infekce u pacienta s AIDS

MUDr. Martina Miklušová, MUDr. Dalibor Zimek

Neurologická klinika LF UP v Olomouci a FN Olomouc

Progresivní multifokální leukoencefalopatie je vzácným demyelinizačním onemocněním CNS, vyskytujícím se téměř výhradně u imunokompromitovaných osob – nejčastěji jako pozdní komplikace infekce virem HIV. V této práci prezentujeme pacienta s PML, u něhož byla tato diagnóza prvotní diagnózou, která vedla ke zjištění HIV infekce, a zároveň se jedná o prvního pacienta s touto diagnózou na Neurologické klinice FN Olomouc.

Klíčová slova: progresivní multifokální leukoencefalopatie, HIV, syndrom získané imunitní nedostatečnosti, oportunní infekce.

Progressive multifocal leukoencephalopathy as a primary opportunistic infection in a patient with AIDS

Progressive multifocal leukoencephalopathy is a rare demyelinating disorder of the central nervous system, which is found almost entirely in immunocompromised persons – mostly as late complication of HIV infection. We present a case report of rare situation, in which the diagnosis of PML preceded the diagnosis of long-lasting HIV infection. This patient was also the first patient with this diagnosis in Neurology department of The University Hospital Olomouc.

Key words: leukoencephalopathy, progressive multifocal, HIV, acquired immunodeficiency syndrome, opportunistic infections.

Úvod

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je vzácné, vysilující a často smrtelné onemocnění CNS způsobené John-Cunningham virem (JCV). JCV u běžné imunokompetentní populace způsobuje asymptomatickou, celoživotně perzistující latentní infekci, ale u pacientů s útlumem buněčné imunity se může tento virus reaktivovat z míst latence a podléhat sekvenční genomové přestavbě. Tato evoluce jinak benignímu viru umožní uvnitř hostitele lýzu gliových buněk CNS, a tím vznik PML (Cortese et al., 2021).

Celkově se PML vyskytuje přibližně u jednoho z 200 000 lidí. Odhaduje se, že každý rok onemocní PML ve Spojených státech a v Evropě dohromady asi 4 000 lidí (Koralnik, 2021). HIV infekce je dle dostupných dat z WHO za rok 2021 každý rok nově zjištěna celosvětově až u 1,5 milionu osob, přičemž prevalence HIV dosahuje

celosvětově 38,4 milionu osob (dle výroční zprávy WHO z 2021). Incidence onemocnění vzrostla v polovině 80. let 20. století po vypuknutí pandemie HIV/AIDS. Pacienti s HIV tvoří stále asi 80 % všech hlášených případů PML a více než polovina z nich umírá do dvou let od stanovení diagnózy (Engsig et al., 2009).

Druhou největší rizikovou skupinou tvořící téměř 10 % případů jsou pacienti s hematologickými malignitami (Alstadhaug et al., 2017). K vysokému relativnímu riziku PML u těchto pacientů přispívají dva faktory: za prvé velká část lymfocytů bývá transformována a tedy neschopna plnit správnou funkci v imunitní odpovědi; a za druhé samotná imunosupresivní terapie u těchto pacientů přispívá ke zhoršení imunodeficitu (Bartsch et al., 2019).

Třetí rizikovou skupinou jsou pacienti s autoimunitními onemocněními na imunomodu-

lační terapii. Typickým příkladem jsou pacienti s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou léčení natalizumabem. PML se může také vyskytovat nezávisle na imunoterapii, v důsledku vnitřních faktorů spojených s autoimunitními poruchami, jako je tomu například u systémového lupusu nebo u sarkoidózy (Bartsch et al., 2019).

U většiny zdravých jedinců přetrvává JCV asymptomaticky v ledvinách, za což zřejmě zodpovídá buněčná imunitní odpověď zprostředkovaná především T-lymfocyty. Při infekci HIV nebo během imunomodulační terapie dochází k potlačení mobilizace CD4+ a CD8+ T-lymfocytů a JCV tak vstupuje do mozku, kde infikuje a zabíjí oligodendrocyty, což následně vede k rozsáhlé demyelinizaci CNS (Bellizzi et al., 2013).

PML se typicky projevuje kortikálními symptomy, jako je paréza, kognitivní deficit, senzorický deficit, porucha chůze, ataxie a hemianopsie. Až u 20 % pacientů s PML, která



MUDr. Martina Miklušová
Neurologická klinika LF UP v Olomouci a FN Olomouc
martina.miklusova@fnol.cz

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2023;24(3):310-313

Článek přijat redakcí: 8. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 13. 2. 2023

není asociovaná s léčbou natalizumabem, a až u 36 % pacientů s PML asociovanou s léčbou natalizumabem se v průběhu onemocnění vyskytne epileptický záchvat (Maas et al., 2016).

V klinické praxi se diagnostika PML běžně stanovuje kombinací klinických, radiologických a laboratorních nálezů. Pro potvrzení diagnózy je nutný průkaz PCR JCV v likvoru. PCR JCV může být někdy negativní kvůli velmi nízkému počtu kopií JCV, v tom případě je nutné odběr opakovat (Berger et al., 2013).

Na MR se typicky vyskytují víceložiskové asymetrické léze bílé hmoty, které se postupně zvětšují a často zasahují do U-vláken. Obvykle nejsou omezeny pouze na jednu vaskulární oblast, ale mohou zasahovat i do více laloků. Léze jsou typicky hyposignální na T1-vážených obrazech a hypersignální na T2-vážených obrazech a na FLAIR sekvenci (Bartsch et al., 2019).

U HIV pozitivních pacientů je v diferenciální diagnostické rozvaze nutné pomýšlet zejména na mozkovou toxoplazmózu, která se může manifestovat jako fokální encefalitida nebo jako mozkový absces s obvyklou lokalizací na hranici bílé hmoty a kůry (v oblasti kortiko-medulární junkce), v bazálních gangliích, hypofýze či mozkovém kmeni (Rozsypal, 2021). Mezi méně časté patří HIV encefalopatie a primární lymfom CNS, které se mohou projevovat podobnými klinickými a radiologickými nálezy. Ve srovnání s PML je HIV encefalopatie symetričtější a šetří subkortikální bílou hmotu, primární lymfom CNS oproti PML vykazuje větší edém a zesílení kontrastu (Sahraian et al., 2012).

Specifické antivirotikum proti JCV k terapii PML zatím neexistuje a u HIV pozitivních pacientů je cílem léčby brzký začátek podávání antiretrovirotik, což může vést k částečné obnově funkce imunity a možné eliminaci JCV z CNS (Harypursat et al., 2020).

Prognóza PML do značné míry závisí na příčině imunodeficitu a na možnosti obnovení získané imunitní odpovědi hostitele. Míra jednoletého přežití u HIV pozitivních pacientů se zvýšila z 9–23 % před zavedením vysoce účinné antiretrovirové terapie (HAART) na 50–63 % po jejím zavedení (Khanna et al., 2009).

Kazuistika

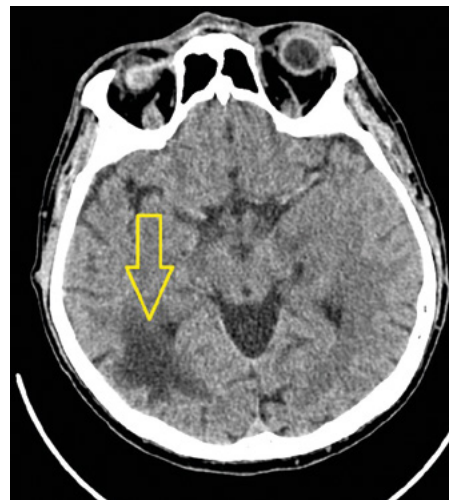
Pacient byl přijat k hospitalizaci cestou Oddělení urgentního příjmu FN Olomouc, které navštívil kvůli progresi déletrvajících neurolo-

gických potíží. 46letý pacient udával zhoršené vidění, které progredovalo v průběhu jednoho měsíce, proto navštívil svého očního lékaře, který diagnostikoval levostrannou homonymní hemianopsii. Asi týden po očním vyšetření se u pacienta nově rozvinulo vertigo s nestabilitou při chůzi a s tendencí k pádům. Posléze dochází rovněž ke zhoršování hybnosti a nešikovnosti levé horní končetiny spolu s paresteziemi až necitlivostí obou dolních končetin dosahující po obě kolena.

Pacient se doposud neléčil s žádným chronickým onemocněním. V osobní anamnéze lze nalézt bilaterální pyelonefritidu způsobenou *Escherichia coli* před třemi lety a v minulosti také atopický ekzém. Rodinná anamnéza byla nevýznamná. Pacient žil sám a živil se jako OSVČ ve stavebnictví. Z abúzu udával dvě piva denně (nepopíral větší příjem alkoholu v minulosti), kouřil asi 15 cigaret za den, abúzus drog negoval. Doposud bez anamnézy pohlavně přenosné choroby, homosexuality styk neguje.

Ve vstupním objektivním nálezu dominovala lehká dysartrie a levostranná homonymní hemianopsie, jinak byly hlavové nervy intaktní. Na horních končetinách byla přítomna těžká paréza a dystaxe LHK s pozitivními spastickými pyramidovými jevy a omezenou svalovou silou na MRC (Medical Research Council) 2/5. Dolní končetiny byly bez omezení hybnosti, ale byl přítomen bilaterální posturální třes, dystaxe pravé dolní končetiny a titubace všemi směry v Rombergových stojích s ataktickou chůzí. Základní interní vyšetření bylo bez patologií a kožní kryt byl bez detekovatelných efloresencí.

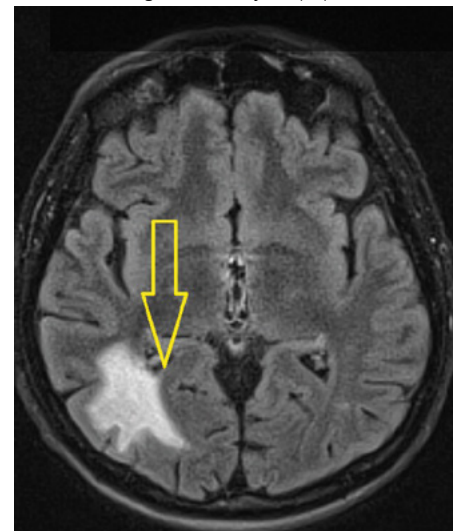
Obr. 1. CT mozku z 9/2022 – vpravo parietálně patrný hypodenzní úsek nezasahující kortikálně



Při vyšetření na Urgentním příjmu FN Olomouc podstoupil pacient CT mozku s nálezem hypodenzního úseku vpravo parietálně, pro podezření na expanzivní proces CNS (primární nádor, metastáza) byla zahájena antiedematózní terapie dexametazonem (Obr. 1). Ve vstupním laboratorním vyšetření byla zjištěna leukopenie ($3,3 \times 10^9/l$), v diferenciálním bílém obraze krevním byla nalezena lymfopenie ($0,70 \times 10^9/l$), elevace bezsacharidového transferinu (CDT), další biochemické a hematologické analyty byly bez pozoruhodností. Rtg srdce a plic bez detekce infiltrace nebo zastínění.

V rámci došetření potenciálního primárního fokusu nádorového onemocnění jsme dále vyšetřili onkomarkery s negativním výsledkem, při USG břicha nalezeny paraaortálně a mesenteriálně uložené zvětšené lymfatické uzliny (obdobný nález byl pozorován již v roce 2019, kdy byl nález přisuzován probíhající pyelonefritidě). K přesnějšímu určení možné etiologie patologického ložiska v mozku byla indikována MR s aplikací kontrastní látky, která prokázala mapovitě T2 hypersignální zóny parietálně vpravo šetřící kortex. Radiolog ve svém popisu vyslovil vysokou suspekci na PML (Obr. 3). V návaznosti na toto podezření byla provedena lumbální punkce k vyloučení přítomnosti JCV v likvoru. Základní biochemie a cytologie likvoru neprokázala patologii, stejně tak panel paraneoplastických protilátek. Základní panel neuroinfekcí (HSV1 a HSV2, VZV, EBV, CMV, *Borrelia species*, TBEV) byl bez průkazu aktivní infekce, nicméně předpoklá-

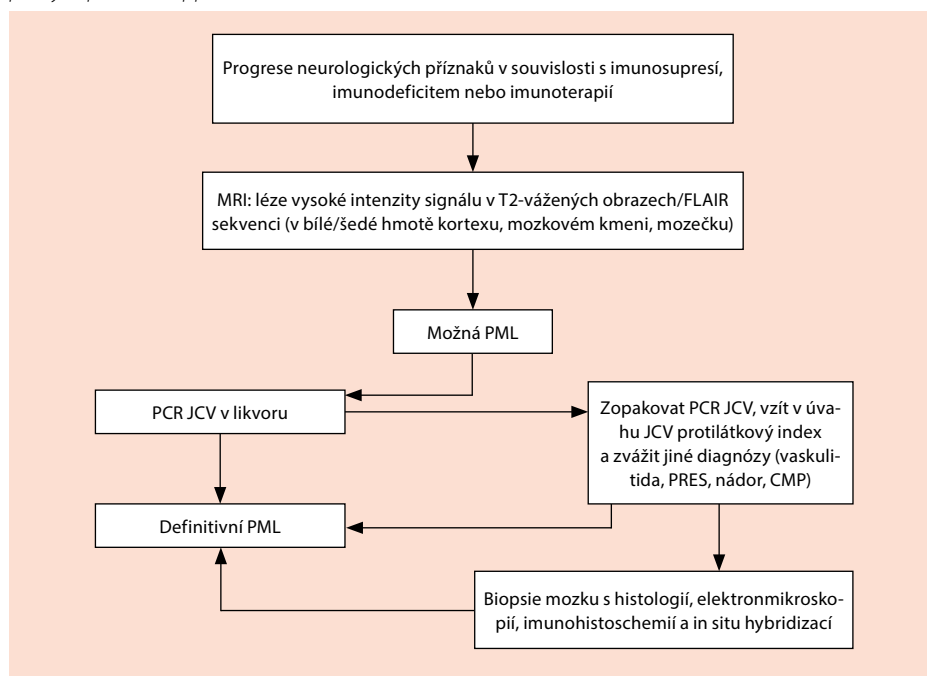
Obr. 2. MR mozku z 9/2022 – patologická mapovitá T2 hypersignální zóna parietálně vpravo šetřící kortex – nemá charakter vazogenního edému tu-morózní etiologie, nález nejvíce připomíná PML



Tab. 1. Klasifikace průběhu HIV v jednotlivých stadiích

A – asymptomatické stadium	Akutní HIV infekce Asymptomatická HIV infekce Perzistující generalizovaná lymfadenopatie
B – symptomatické stadium („malé oportunní infekce“)	Orofaryngeální kandidóza Orální leukoplakie Bacilární angiomatóza Lymfoidní intersticiální pneumonie Herpes zoster (recidivující) Horečka nebo průjem trvající déle než jeden měsíc Trombocytopenická purpura Listerióza (meningitida) Recidivující adnexitidy Periferní neuropatie
C – stadium AIDS onemocnění „velké oportunní infekce“	Pneumocystová pneumonie Mozková toxoplazmóza Ezofageální kandidóza Generalizovaná CMV infekce a retinitida Generalizovaná infekce herpes simplex Recidivující pneumonie Recidivující salmonelové sepsy TBC Diseminovaná infekce atypickými mykobakteriemi Extrapulmonální kryptokokóza (meningitida) Chronická kryptosporidióza Diseminovaná histoplazmóza Kaposiho sarkom Progresivní multifokální leukoencefalopatie HIV encefalopatie (AIDS demence) Wasting syndrom (slim disease)

Zdroj: Černý R, Machala L. Neurologické komplikace HIV/AIDS, 2007

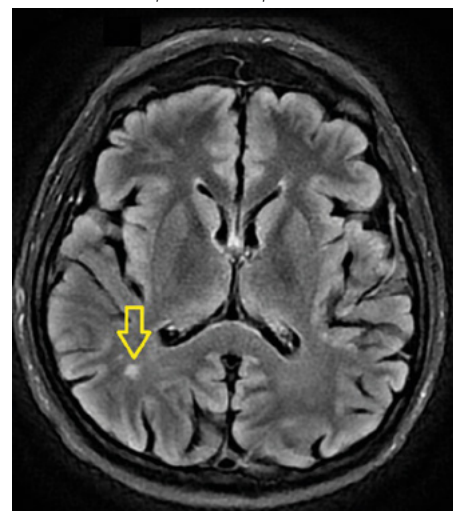
Schéma 1. Diagnostický algoritmus sekce neuroinfekčních onemocnění Americké akademie neurologie, (převzato z Bartsch T, Rempe T, Leypoldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. Eur J Neurol. 2019;26:566–e41)

daná infekce PML se potvrdila zjištěním vysokého počtu kopií DNA JCV.

Po verifikaci diagnózy PML jsme zahájili došetření příčiny imunitního deficitu. Vzhledem ke skutečnosti, že pacient neužíval žádnou imunosupresivní terapii a výskyt hematologického onemocnění byl málo

pravděpodobný, pomýšeli jsme na prvním místě na dosud nerozpoznanou infekci HIV.

Toto podezření se později potvrdilo sérologickým a likvorologickým průkazem protilátek proti HIV a následně průkazem vysokého počtu kopií RNA viru HIV v séru po konfirmaci v Národní referenční laboratoři

Obr. 3. MR mozku z 1/2021 – nespecifické demyelinizační ložisko parietálně vpravo

(NLR). Vzhledem k pozitivě HIV byla provedena dodatečná sérologie sexuálně přenosných onemocnění s negativním výsledkem. Ke kvantifikaci tíže postižení HIV a zařazení do laboratorního stadia bylo indikováno flow-cytometrické vyšetření krve se zjištěním narušení poměru CD4/CD8 ve prospěch CD8. Kvantitativně se jednalo o pokles CD4 lymfocytů k 5 % – v absolutním počtu 45 buněk/μl (jednalo se o infekci HIV ve stadiu C3 dle CDC vzhledem k přítomnosti indikativní diagnózy pro C a počtu CD4+ lymfocytů menším než 200 buněk/μl).

K zahájení antiretrovirové terapie byl pacient přeložen na Klinikou infekčních chorob FN Brno Bohunice, odkud byl následně propuštěn do domácí péče. Stav pacienta nadále progreduje a zvyšuje se jeho závislost na péči druhé osoby.

Diskuze

Při analýze naší kazuistiky vyvstávají četné otázky a pochybnosti:

Srovnání typického průběhu HIV infekce a průběhu nákazy u pacienta z naší kazuistiky

PML patří mezi tzv. „velké oportunní infekce“, které jsou typické pro klinickou kategorii C onemocnění HIV – stadia AIDS. Důležitým předpokladem reaktivace JCV, a tím vzniku PML, je hluboká CD4+ lymfopenie – obvykle pod 100 buněk/μl, tedy v relativním počtu pod 14 %. Ve stadiu A se mohou objevovat nespecifické příznaky různých onemocnění, proto je diagnostika obtížná a mnohdy je in-

fekce HIV odhalena až za několik let. Nicméně již v klinickém stadiu B se objevují „malé oportunní infekce“ – orofaryngeální kandidóza, recidivující infekce herpes zoster postihující často i více segmentů, listerióza a další (Tab. 1). Náš případ je ne zcela typický kvůli skutečnosti, že pacient neprodělal, dle nám dostupných anamnestických údajů, žádnou z oportunních infekcí charakteristických pro klinickou kategorii B a prvním projevem infekce HIV u něj byla, i přes výrazný pokles CD4+ lymfocytů, právě až infekce JCV. Pacient se doposud neléčil s žádným chronickým onemocněním a subjektivně udával, že se cítil zdravý. Negoval horečky, noční pocení, úbytek na váze nebo časté komunitní infekce. Později udává výsev eflorescencí na kůži v oblasti genitálu před několika lety.

Byla oboustranná pyelonefritida možným projevem počínajícího imunodeficitu při HIV infekci?

Pacient byl již před třemi lety hospitalizován na III. interní klinice Fakultní nemocnice Olomouc kvůli oboustranné pyelonefritidě způsobené *Escherichia coli* a z ní plynoucího akutního poškození ledvin I. stupně dle RIFLE klasifikace. Vzhledem k etiologickému agens nebylo pomýšleno na imunitní deficit, ale jelikož došlo k oboustrannému poškození ledvin, zvětšení paraaortálních a mezenterálních lymfatických uzlin a následné renální insuficienci, lze tuto

možnost připustit. Dalším podpůrným znakem, který mohl poukázat na možný imunodeficit, je skutečnost, že v krevním obraze byla již tehdy přítomná lymfopenie, která byla nicméně nejspíše důsledkem probíhajícího septického stavu.

Srovnání typického nálezu na MR u PML a MR našeho pacienta

Pro PML je typický nálezn multifokálních, asymetrických ložisek lokalizovaných periventrikulárně a subkortikálně. Není typický edém ani středočárový přesun. Dále je typické postižení subkortikálních U-vláken nejčastěji v parietálních nebo okcipitálních regionech. Léze má obvykle ostře ohraničenou zevní hranici, zatímco vnitřní hranice bývá setřelá. V T2 vážených obrazech je ložisko hypersignální, v T1 hyposignální (Sarbu et al., 2020).

V našem případě byl nálezn popsán jako: *patologická mapovitá T2 hypersignální zóna parietálně vpravo šetřící kortex, který nemá charakter vazogenního edému tumorózní etiologie a připomíná nejvíce PML*. V rámci radiologické diferenciální diagnostiky by měly být dále zvažovány tyto diagnózy: roztroušená skleróza, akutní diseminovaná encefalomyelitida (ADEM), lymfom CNS, toxoplazmová encefalitida nebo Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Jelikož máme na našem pracovišti

k dispozici radiologa s rozsáhlými zkušenostmi v oblasti demyelinizačních onemocnění včetně PML, byla v našem případě diagnóza PML zvažována na prvním místě.

Bylo možné pomýšlet na diagnózu PML i z předchozího MR vyšetření?

Zajímavým faktem zůstává, že pacient asi rok před hospitalizací na naší klinice podstoupil MR vyšetření mozku na jiném pracovišti, kvůli poruše hybnosti LHK. Již tehdy byl na MR popsán nálezn nespecifického demyelinizačního ložiska vpravo parietálně (Obr. 2). Pacient na další kontrolní zobrazení nedorazil, protože dle jeho slov došlo k vymizení potíží.

Závěr

Závěrem bychom chtěli poukázat na skutečnost, že infekce virem HIV může být diagnostikována až ve stadiu těžkých klinických projevů, zejména velkých oportunních infekcí. K důležitým oportunním infekcím postihujícím CNS patří i PML, jejíž výskyt je vázán na hluboký buněčný imunodeficit. Tedy i u relativně imunokompetentního pacienta, u kterého nebyla doposud diagnostikována jakákoli oportunní infekce, je v případě subakutně probíhajícího postižení CNS potřeba pomýšlet na možný projev HIV infekce.

LITERATURA

1. Alstadhaug KB, Myhr K-M, Rinaldo CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Tidsskr Den Nor Lægeforening*. 2017;10. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1092.
2. Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26:566-e41. doi:10.1111/ene.13906.
3. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM, et al. New Insights on Human Polyomavirus JC and Pathogenesis of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1-17. doi:10.1155/2013/839719.
4. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria. *Neurology*. 2013;80:1430-8. doi:10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1.
5. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:37-51. doi:10.1038/s41582-020-00427-y.
6. Engsig FN, Hansen A-BE, Omland LH, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Outcome of Progressive Multifocal

- Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients during the Highly Active Antiretroviral Therapy Era: A Nationwide Cohort Study. *J Infect, Dis*. 2009;199:77-83. doi:10.1086/595299.
7. HIV. World Health Organization (WHO) [online]. Copyright © [cit. 26. 01. 2023]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
8. Harypusat V, Zhou Y, Tang S, et al. JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review. *AIDS Res Ther*. 2020;17:37. doi:10.1186/s12981-020-00293-0.
9. Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and Outcome of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 20 Years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect, Dis*. 2009;48:1459-66. doi:10.1086/598335.
10. Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol*. 2016;263:2004-21. doi:10.1007/s00415-016-8217-x.
11. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy - National Organization for Rare Disorders. National Organization for Rare Disorders | NORD [online]. Copyright © 2023 NORD [cit. 26. 01. 2023]. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/progressive-multifocal-leukoencephalopathy/?filter=ovr-ds-resources>.
12. Rozsypal H. Oportunní infekce centrálního nervového systému u osob infikovaných lidským virem insuficience. *Neurol. praxi*. 2021;22(4):278-282.
13. Sahraian MA, Radue E-W, Eshaghi A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol*. 2012;19:1060-9. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03597.x.
14. Sarbu N, Shih RY, Oleaga L, et al. RadioGraphics Update: White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2020;40:E4-7. doi:10.1148/rq.2020190204.