

# Role magnetické rezonance při detekci oportunních infekcí v souvislosti s léčbou roztroušené sklerózy

prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Dana Horáková, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

<sup>2</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a VFN v Praze

Magnetická rezonance má velmi důležitou roli v diagnostice oportunních infekcí u onemocnění roztroušenou sklerózou. Nejčastěji se jedná o možný výskyt progresivní multifokální leukoencefalopatie v souvislosti s léčbou monoklonální protilátkou natalizumabem. V současnosti neexistuje kauzální léčba, jediné co pozitivně ovlivňuje prognózu pacienta, je co nejčasnější diagnostika onemocnění následovaná rychlou změnou klinického vedení pacienta. Té může být docíleno jen pravidelnou, frekventní monitorací pomocí magnetické rezonance. Článek shrnuje typické časné příznaky onemocnění, poukazuje na rozdíly v nálezu na magnetické rezonanci, které pomáhají odlišit progresivní multifokální onemocnění od relapsu roztroušené sklerózy. Uvádí i další onemocnění, která přicházejí v úvahu v rámci diferenciální diagnostiky.

**Klíčová slova:** roztroušená skleróza, magnetická rezonance, natalizumab, progresivní multifokální leukoencefalopatie, oportunní infekce.

## Magnetic resonance imaging for detection of opportunistic infection of patients with multiple sclerosis

Magnetic resonance imaging has a very important role in the diagnosis of opportunistic infections of multiple sclerosis patients. Most often it is possible occurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy in connection with the treatment of the monoclonal antibody natalizumab. There is currently no causal treatment, the only thing that positively affects the prognosis of the patient is the earliest possible diagnosis of the disease, followed by a rapid change in clinical management of the patient. That can be achieved only by regular, frequent MRI monitoring. This article summarizes the typical early symptoms of the disease, highlights the differences in the findings on MRI, which help to distinguish progressive multifocal disease relapse of multiple sclerosis. There are presented other diseases too, which come into consideration in the differential diagnosis.

**Key words:** multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, opportunistic infections.

## Úvod

Magnetická rezonance (MR) má u onemocnění roztroušené sklerózy (RS) zcela zásadní postavení. Je to nejdůležitější biomarker, má velký význam při podpoře diagnostiky onemocnění, umožnila její zrychlení, pomáhá v diferenciální diagnostice. Další její rolí je prediktivní schopnost, což se využívá od počátku onemocnění pro plánování léčebné strategie a posléze při monitoraci úspěšnosti léčby. MR monitorace

pomáhá určit, zda daný lék dostatečně potlačuje aktivitu onemocnění nebo by mělo dojít k jeho změně, aby se předešlo trvalé progresi klinického postižení. Velmi významný podíl má i v bezpečnosti, především v časné detekci oportunních infekcí. U léčby monoklonální protilátkou natalizumabem se jedná o možný vznik progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). MR má schopnost detekovat PML subklinicky, což je v současné době, kdy není

známá kauzální léčba PML, jediným faktorem, který ovlivňuje prognózu pacienta.

Při pravidelné MR monitoraci se vyhodnocuje aktivita onemocnění – nejlépe nejen zánětlivé složky, kdy se hodnotí počet aktivních lézí (nové či zvětšené), nebo při možnosti automatické volumetrie – objem T2 hypersignálních ložisek, ale i neurodegenerace – měření atrofie mozku (Vaněčková et al., 2010). Mimo to vždy sledujeme, zda není přítomno jiné onemocně-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D., man.van@post.cz  
Oddělení MR, Radiodiagnostická klinika, Univerzita Karlova v Praze,  
1. lékařská fakulta a VFN v Praze, Kateřinská 30, 128 08 Praha 2

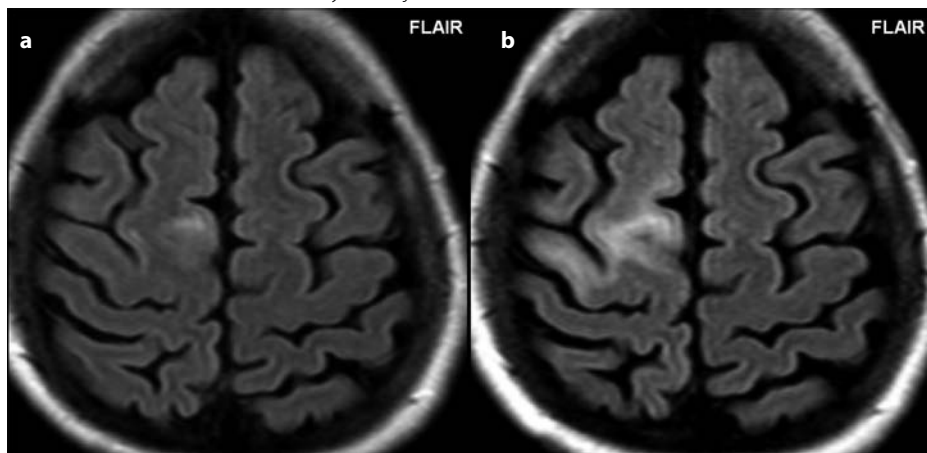
Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 377–383  
Článek přijat redakcí: 7. 6. 2016  
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2016

**Tab. 1.** Infekce asociované s imunomodulační terapií (převzato z článku Williamson et Berger, 2015)

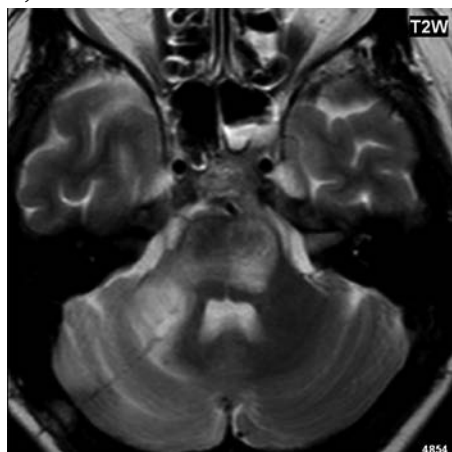
	Herpes	PML	TBC	VZV
Alemtuzumab	+	+a	+a	+
Dimethyl fumarát		+		
Fingolimod	+	+		+
Natalizumab	+	+		+
Teriflunomid		+a	+a	

+ – přítomnost rizika vzniku dané infekce v souvislosti s uvedenou léčbou; +a – asociace onemocnění v souvislosti s podáním daného léku a/nebo při jeho užití pro jiná než neurologická onemocnění

**Obr. 1a, b.** Frontálně l. dx je subkortikálně patrné hypersignální, neostře ohraničené ložisko. Na kontrolním vyšetření po 2,5 měsících je patrná progresse nálezu, zvýšený signál v oblasti gyrus precentralis, přilehlé bílé hmotě, RS pacient byl léčen natalizumabem, pozitivní nález JCV v likvoru (děkujeme za poskytnutí snímků od MUDr. Kubáleho a klinických údajů od MUDr. Adámkové)



**Obr. 2.** Typické ložisko pro PML tvaru půlměsíce v pravém středním mozečkovém pedunkulu, dále je patrné ložisko v oblasti pontu, PML, pacientka s chronickou lymfatickou leukémií, karcinomem mamky, v anamnéze medikace rituximabem



ní. U pacientů, kde je zvýšené riziko oportunní infekce (především PML), je snaha monitorovat ve zkráceném MR protokolu, velmi frekventně, aby se maximálně urychlil její záchyt.

## Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je oportunní infekce způsobená JC virem patřícím k polyoma virům. Svůj název virus získal podle prvního pacienta Johna Cunnighama,

ze kterého byl virus izolován (Sahraian et al., 2012; Tan et Karalnik, 2010). Primoinfekce probíhá inaparentně nejčastěji v dětství, poté virus perzistuje v ledvinách, kostní dřeni a lymfatické tkáni. Při poruše imunity může dojít k mutaci viru, která mu umožní proniknout do CNS. Séroprevalence v populaci je okolo 50–60 %, sérokonverze je udávána 1–3 % ročně (Rozsypal et al., 2013; Horáková et Havrdová, 2011). Práce z nedávné doby zabývající se sérokonverzí u pacientů léčených natalizumabem uvádějí vyšší výskyt 5–10 % (Egli et al., 2009; Trampe et al., 2012). Onemocnění bylo poprvé popsáno v roce 1958. Před výskytem AIDS to bylo vysoce raritní onemocnění, do roku 1984 bylo celosvětově zaznamenáno pouze 230 případů. Postihuje pacienty po chemoterapii, s hemoblastickými onemocněními, po transplantaci. Největší procento tvoří HIV pozitivní pacienti (přibližně u 5 % pacientů s AIDS se objeví PML) (Tan et Karalnik, 2010). V posledním desetiletí se vyskytuje i v souvislosti s léčbou monoklonálními protilátkami (natalizumab, rituximab, alemtuzumab, brentuximab, efalizumab, infliximab, ...) (Keen et al., 2011; Weissert, 2011). U RS pacientů bylo onemocnění popsáno i v souvislosti s jinou imunomodulační léčbou, byly detekovány dva případy v souvislosti s léčbou fingolimodem a čtyři pacienti léčení

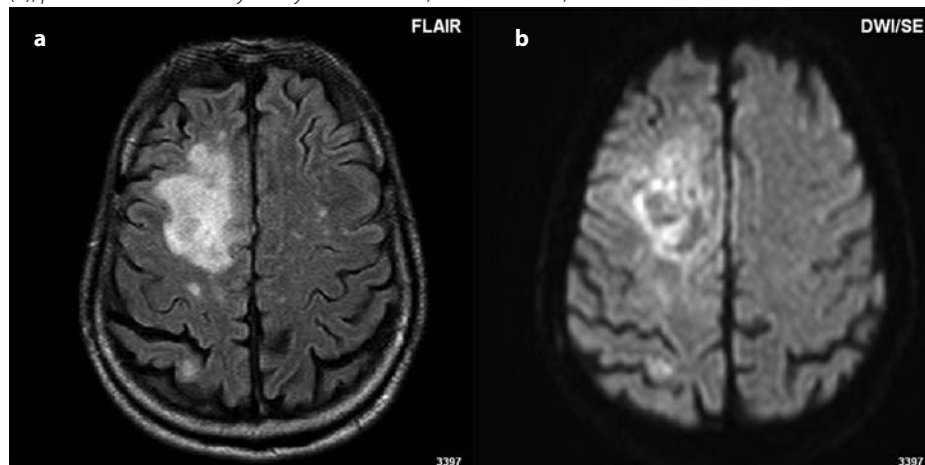
dimethyl-fumarátem (Honice, Nagae et Nyberg, 2015; Rosenkratz, Novas et Terborg, 2015).

Onemocnění je provázáno velmi vysokou letalitou, což se týká především „klasické PML“ (kam jsou zahrnovány případy PML, vyjma PML asociované s podáváním monoklonálních protilátek). U pacientů léčených natalizumabem je při asymptomatickém záchytu přežití téměř ve 100 %, při diagnóze v symptomatické fázi je letalita 24,6 % (Dong-Si et al., 2014; Dong-Si et al., 2015).

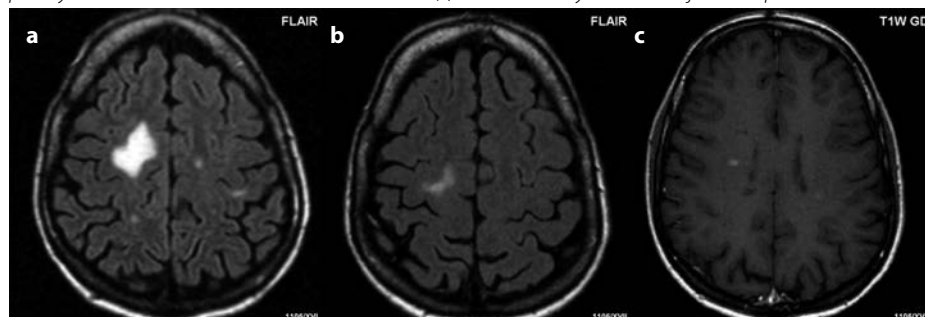
Vznik PML je podmíněn několika faktory. Jednak je to snížená imunita, ať už v důsledku základního onemocnění (AIDS), nebo léčby (chemoterapie, transplantace kostní dřene, léčba monoklonálními protilátkami). Dále musí dojít k mutaci JCV, čímž virus získá neurovirulenci a schopnost vcestovat do CNS, kde se nekontrolovaně množí v oligodendrocytech a astrocytech a způsobuje akutní demyelinizaci. Okolnosti této mutace nejsou dosud zcela ozřejmeny. Meira et al. ve své práci zkoumali messenger RNA (mRNA) a expresi transkripčních faktorů POU2AF1 a Spi-B, které jsou známé jako transaktivátory JCV a jejich asociaci s výskytem PML u pacientů léčených natalizumabem (Meira et al., 2016).

Pro diagnostiku PML jsou v současnosti platná kritéria z roku 2013, která však vycházejí především z diagnostiky „klasické PML“. Dle AAN kritérií z r. 2013 jsou dvě možnosti diagnostiky: 1. histopatologický průkaz PML z biopsie v kombinaci s průkazem JCV elektronovým mikroskopem, imunohistochemicky nebo kvantitativní polymerázovou řetězovou reakcí (qPCR), 2. možnost již kombinuje MR zobrazení – klinický nález, průkaz JCV DNA v likvoru pomocí PCR a nález na MR vykazující znaky PML. Mimo definitivní PML jsou v rámci těchto kritérií přípustné dva stupně pravděpodobnosti diagnostiky PML: „PML možná“ při pozitivitě PCR nebo při přítomnosti klinických příznaků a nálezů na MR a „PML pravděpodobná“ při klinickém nálezů a pozitivitě PCR nebo při nálezů na MR a pozitivitě PCR (Berger et al., 2013; Chalkley et Berger, 2013; Wattjes et al., 2013). Bohužel tato kritéria neobsahují možnost časné diagnostiky pomocí MR v asymptomatickém stadiu, kde může být nízký počet kopií DNA, tedy pod detekční schopností daného přístroje, a proto výsledek qPCR může být v této době negativní. V práci Clifforda mělo ze souboru

**Obr. 3.** Zvýšený signál frontálně l. dx (a), na DWI je patrná především na periférii ložiska restrikce difuze (b), pacient s chronickou lymfocytární leukémií, verifikace PML, nález JCV v likvoru



**Obr. 4.** Rozsáhlé ložisko v bílé hmotě frontálně l. dx, objeveno při rutinní monitorační návštěvě, v dif. dg. zvažováno PML (a), na kontrolním vyšetření je patrné zmenšení ložiska, což vylučuje diagnózu PML (b), je patrný enhancement dvou ložisek v bílé hmotě (c). Nález klinicky hodnocen jako relaps RS onemocnění



28 pacientů 16 negativní iniciální qPCR z důvodů nízkého počtu kopií (Clifford et al., 2010). Radiologové zabývající se monitorací pacientů léčených natalizumabem prosazují při podezření na PML z nálezů na MR používat termín „radiologicky suspektní PML“, nebo „radiologicky izolovaná PML“ jako paralela k radiologicky izolovanému syndromu u RS (Ayzenberg et al., 2012; Williamson et Berger, 2015).

### Natalizumabem asociovaná PML

Z hlediska možného výskytu PML je vysoká riziková skupina pacientů, u které jsou přítomny všechny tři rizikové faktory, kterými jsou: pozitivita protilátek proti JCV, předchozí léčba imunosupresivou a délka léčby natalizumabem delší než 24 měsíců. Poslední data týkající se stratifikace nebezpečí onemocnění ukazují, že pacienti bez přítomnosti protilátek proti JCV mají riziko 1:10 000, oproti tomu nejvyšší riziko (1:98) je u pacientů s indexem protilátek vyšším než 1,5 a s délkou léčby 49–72 měsíců. Nejnovější doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) při Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) k omezení rizik infekce PML z března 2016 se opírá o hodnotu indexu

protilátek. Současné důkazy ukazují, že u pacientů, kteří nebyli předléčeni imunosupresivou a mají index protilátek nižší než 0,9, je riziko vzniku PML velmi malé, dokonce nižší než bylo dříve odhadováno. Riziko podstatně stoupá u pacientů s indexem protilátek nad 1,5, kteří byli zároveň léčeni natalizumabem déle než dva roky. Při hodnotě indexu  $\leq 0,9$  je riziko onemocnění stejné jako u pacientů bez přítomnosti protilátek proti JCV (negativních pacientů), posléze sice pomalu stoupá, ale zůstává v jednotkách na 10 000 pacientů. Naproti tomu u pacientů, kde je index  $> 1,5$ , se odhaduje nárůst rizika oproti předchozímu algoritmu z 5,3 postupně až na 10/1 000 léčených v pátém roce léčby (www.sukl.cz). V rámci bezpečnostní monitorace je doporučováno sledování ve zkráceném protokolu (fluid attenuated inversion recovery – FLAIR, T2W obraz, DWI) (Vaněčková et al., přijato k tisku). V tomto bezpečnostním protokolu, by měli být monitorováni pacienti se zvýšeným rizikem po celou dobu léčby a i do 6 měsíců od vysazení. Jsou různé přístupy ke strategii přechodu na jiný typ léčby, z hlediska monitorace by měla být po ukončení léčby natalizumabem provedena MR pro vyloučení přítomnosti asymptomatické PML. Přesné schéma např. při přechodu na

Alemtuzumab závisí na délce překlenovacího období či vymývací periody. Vždy před zahájením nového typu léčby by měla být provedena nová výchozí monitorační MR (rebaseline MR) (Giovannoni et al., 2016).

Od roku 2005 bylo celosvětově zaznamenáno 614 případů. V České republice bylo do současnosti diagnostikováno šest případů, z toho dva byly zachyceny v asymptomatickém stadiu (Štětkářová et al., 2013).

Pro prognózu pacienta je klíčová časná diagnostika. V asymptomatickém stadiu u pacientů léčených monoklonálními protilátkami je téměř 100% přežití a je i výrazně nižší reziduální postižení (Dong Si et al., 2014). Dong Si a kol. ve své práci porovnávali skupinu pacientů z hlediska tíže postižení a doby její diagnostiky (subklinické stadium versus symptomatická fáze). V případech, kdy došlo k diagnostice onemocnění v asymptomatickém stadiu, bylo průměrné EDSS v době diagnózy 4,1, za 6 měsíců bylo EDSS 4,9. Oproti tomu u pacientů, u kterých bylo PML diagnostikováno již v symptomatické fázi, bylo v době dg. EDSS 5,4 a za šest měsíců vzrostlo na 6,6 (Dong Si et al., 2015). Již byl publikován případ, kde došlo pouze k přechodnému zhoršení klinického stavu (Blair, Brew et Halpern, 2012). Pozitivní faktory předpokládající mírnější průběh onemocnění jsou nižší věk, nižší EDSS v době diagnózy, menší množství kopií JCV DNA v likvoru a rozsah nálezů na MR – drobnější ložiska, unilobární lokalizace.

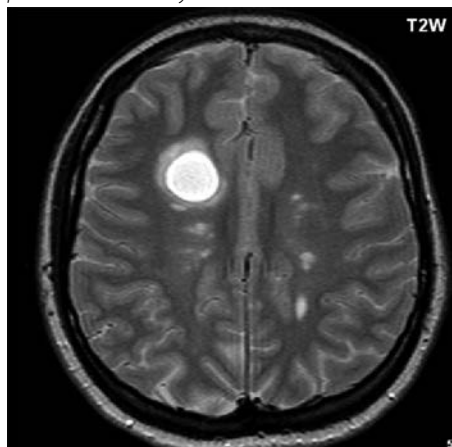
Nedávno byl publikován případ, kdy došlo k objevu se PML u dlouhodobě seronegativního pacienta. Pacient měl negativní protilátky při testování 14 dní před objevením se PML (Brosseau, Stobbr et Wundes, 2016).

### Nález na MR

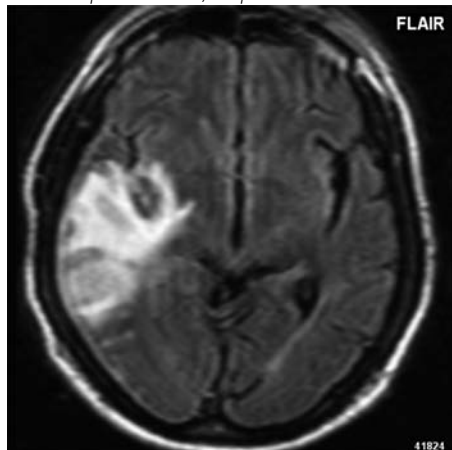
Typickým obrazem na MR v počátečních stadiích bývá ložisko uložené subkortikálně, postihující U-vlákná, velmi často zasahuje i do přilehlé šedé hmoty. Dle práce Wattjese a kol. zabývající se pacienty v asymptomatickém stadiu, bylo postižení nejčastěji lokalizováno ve frontálním laloku, postihující kortex a juxtakortikální U vlákná (Wattjes et al., 2015) (obrázek 1a, b). Ložiska jsou nejčastěji v oblasti frontálního laloku, sestupně dále v parietálním, okcipitálním (v symptomatickém stadiu frontální  $>$  okcipitální  $>$  parietální lalok). Ložiska jsou hypersignální v FLAIR a v T2W obraze, zpočátku nemívají korelát v hypointenzitě v T1W obraze, ten bývá



**Obr. 5.** Frontálně I. dx je patrné hypersignální kulovité ložisko, s tenkým hyposignálním lemem, edémem v okolí, nález odpovídá tumoriformní placi, oboustranně nález vícečetného ložiskového poškození bílé hmoty



**Obr. 6.** Temporálně vpravo zasahující i do kortexu je patrné rozsáhlé, expanzivně se chovající ložisko, částečně prokrvácené, herpetická encefalitida



v pokročilejších stadiích, jiné práce poukazují na přítomnost T1 hypointenzit již od počátku onemocnění (Wattjes et al., 2013; Hodel et al., 2016; Yousry et al., 2012). Tvarově nemívají protáhlý ovoidní tvar jako plaky u RS, ložiska jsou nepravidelného tvaru, mohou vyplňovat mozkový závit. Jsou neostře ohraničená vůči bílé hmotě, relativně ostře ohraničená vůči šedé hmotě, nerespektují hranice mezi bílou a šedou hmotou. Jak dochází k progresi onemocnění, tak se ložiska zvětšují, jsou splývavá, neostře ohraničená, difuzní. Nebývá mass efekt. Typické pro PML na rozdíl od RS je přítomnost drobných mikrocystických ložisek, dobře patrných v T2W obraze, která jsou připodobňována k mléčné dráze. Hodel et al. ve své práci porovnávali shodu třech radiologů co se týká odlišení PML od RS na zaslepených verifikovaných MR vyšetřeních. Dále bylo hodnoceno, jaké znaky vedly k odlišení těchto dvou diagnóz. Jedním z klíčových byla právě přítomnost drobných tečkovitých lézí

(Hodel et al., 2016). Tato ložiska jsou korelátém perivaskulárního zánětu. Některé práce uvádějí, že drobná enhancující ložiska v bílé hmotě mohou předcházet objevení se T2W lézí, jiné práce ukazují na časnou přítomnost mikrocystických lézí v T2W obraze a až v pozdějších fázích na přítomnost enhancementu (Yousry et al., 2012; Taieb et al., 2014).

Na rozdíl od RS u PML nebývají ložiska lokalizovaná periventriculárně a nemají tvar Dawsonových prstů, respektive calosostriatální orientaci. Typické je ložisko tvaru půlměsíce v oblasti středního mozečkového pedunkulu. To bylo pozorováno pouze u PML a ne u pacientů s RS (obrázek 2). Onemocnění nemusí začínat pouze subkortikálně, v 5 % případů začíná v oblasti centrální šedi, kde může být diferencially diagnostický problém odlišit ložisko od lakunárního infarktu. U PML ložisko dále progreduje, často je patrný hypersignál v průběhu mozkových drah (nejčastěji kortikospinální dráha). Častěji bývají ložiska v oblasti thalamu, než v bazálních gangliích. V 10 % začíná v oblasti zadní jámy. Byl popsán případ mnohočetných enhancujících ložisek v oblasti mozečku, při běžné monitorační návštěvě bylo nalezeno šest drobných enhancujících ložisek v levém středním mozečkovém pedunkulu, za tři týdny již bylo patrné 49 drobných enhancujících ložisek ve středním mozečkovém pedunkulu a v levé mozečkové hemisféře (Phan-Ba et al., 2012). U PML asociované s podáváním natalizumabu nebyl popsán případ postihující míchu a optický nerv.

Na DWI především v akutní fázi v symptomatickém stadiu bývá patrná restrikce difuze, typické aktivní ložisko má restrikci na periferii ložiska, v oblasti centra má vysoký signál na ADC mapě (Bergui et al., 2004) (obrázky 3 a, b). V asymptomatickém stadiu u drobných lézí může být nález negativní (v práci Wattjes 40 % lézí bez restrikce) (Wattjes et al., 2015). K opačnému nálezu došli Yousry a kol., který shledal hypersignál na DWI u všech pacientů (Yousry et al., 2012). V souladu s dosud publikovanými pracemi lze říci, že sekvence DWI je velmi senzitivní pro detekci PML poškození a měla by být obsažena v bezpečnostním MR protokolu. V již zmiňované práci Hodela a kol. porovnávající shodu v detekci PML lézí a jejich odlišení od RS byl závěr, že právě hypersignální ložiska na DWI a lokalizace v oblasti U vláken pomáhala nejlépe odlišit PML od RS (Hodel et al., 2016). DWI pomáhá také odlišit

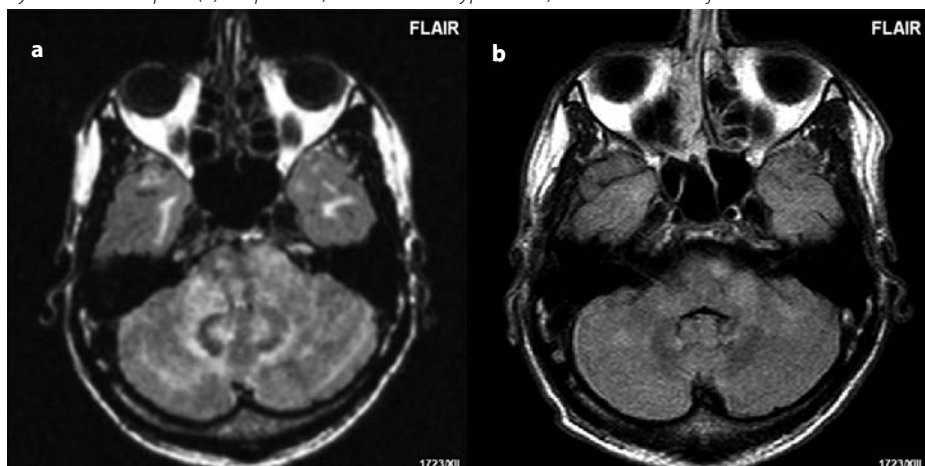
eventuální PML lézi u chronických splývavých ložisek u RS. MTR (magnetization transfer ratio) je výrazně snížený v oblasti patologických ložisek. MR spektroskopie ukazuje u PML typický pokles N-acetylaspartátu, elevovaný cholin a variabilní hodnotu myoinositolu. Nález však není specifický, obdobné spektrum může mít plaka u RS.

Enhancement po podání kontrastní látky byl pozorován až ve 40 % (na rozdíl od „klasické“ PML, u které nebývá přítomen), a to i v asymptomatickém stadiu. Tvar enhancementu bývá odlišný od RS, může být tečkovitý, lineární, nodulární, periferní atypických tvarů. Na rozdíl od RS nebývá tvar neúplného prstence. Liší se názory na predikci tíže klinického poškození a letality z hlediska jeho přítomnosti, byla nalezena korelace mezi enhancementem a těžším klinickým poškozením (Honc, Nagae et Nyberg, 2015), naproti tomu jiná práce nenalezla závislost letality a přítomnosti enhancementu (Tan et al., 2011).

Nález na MR a klinické poškození během týdnů progreduje, ložiska se zvětšují, narůstá bilaterálnost, poškození centrální šedi, mozečku. Typicky je poškození středního mozečkového pedunkulu, často typického poloměsíčitého tvaru. Může být infiltrováno i corpus callosum, nebývá však poškozeno izolovaně (Honc, Nagae et Nyberg, 2015). Jak onemocnění postupuje, narůstá i atrofie, ložiska se stávají více hyposignální v T1W obraze. Na rozdíl od RS zde nedochází k remyelinizaci.

Prakticky u všech pacientů, kde je PML asociováno s podáváním monoklonálních protilátek, se vyvine IRIS – zánětlivý syndrom imunitní obnovy. IRIS je definován jako objevení se nového symptomu a/nebo zhoršení stávajících klinických příznaků doprovázené progresí v MR obraze. Objevuje se za týdny až měsíce, nejčastěji okolo čtyř týdnů od ukončení léčby natalizumabem, rychlost nástupu je ovlivněna také provedením plazmaferéz. Na MR je charakterizovaný častějším a rozsáhlejším enhancementem ložisek, edémem, mass efektem, což může vést až k fatálním mozkovým herniacím. Pro jeho rozpoznání je klíčový nález na MR, aby byly rychle podány kortikoidy. Mnohdy je však odlišení PML a IRIS obtížné. Wattjes a kol. v práci zabývající se MR charakteristikou časného PML-IRIS poukazují na typický okrajový enhancement léze (histopatologicky zde byl verifikován zánět s CD8 + T a plazmatickými buňkami). Dalším typickým znakem jsou drobné enhancující tečkovité léze (Wattjes et al., 2015).

**Obr. 7.** Rozsáhlá asymetrická ložiska v mozečku, výraznější v oblasti středního mozečkového pedunkulu vpravo, dále splývavá ložiska temporálně bilat., a v pontu (a), kontrolní vyšetření, výrazná regrese ložisek, nyní charakteru plak (b). RS pacient, v anamnéze hypertenze, nález hodnocen jako PRES



Přístroj s vysokou silou magnetického pole může odlišit RS ložisko od PML i vizualizací centrální vény a hyposignálního ohraničení plaky u RS, které nejsou přítomné u PML, publikovaná práce byla prováděna na přístroji o síle 7T (Sinnecker et al., 2015). V České republice se však jedná pouze o literární údaje, do současnosti ještě nebyl instalován na vyšetření pacientů přístroj o vyšší síle magnetického pole než 3 T.

V rámci diferenciální diagnostiky PML z MR obrazu se nejčastěji jedná o odlišení relapsu RS, dále obdobný nález může být u herpetické encefalitidy, tumoriformní RS, akutní diseminované encefalomyelitidy (ADEM), posteriorní reverzibilní encefalopatie syndrom (PRES), lymfomu.

## Rebound fenomén

Po vysazení natalizumabu může dojít ke zhoršení klinického i MR nálezu, aktivita onemocnění se může vrátit až na úroveň před léčbou. Negativní vliv má především délka od poslední infuze natalizumabu do nasazení další léčby (Lo Re et al., 2015). Z těchto důvodů se výrazně zkrátila wash-out perioda, která je v současnosti doporučována kolem čtyř týdnů, pokud současně došlo k normalizaci laboratorních parametrů. Je důležité mít stále na paměti, že k objevu se PML může dojít i po ukončení léčby natalizumabem, typicky v intervalu do šesti měsíců od poslední infuze, byl popsán i jeden ojedinělý případ po osmi měsících (Giovannoni et al., 2016). Někdy je obtížné jednoznačně odlišit rebound fenomén od PML. Pro něho je příznačný enhancement ložisek (zde typický pro RS – prstenčitý, tvar neúplného prstence, nodulární), často enhancuje více ložisek. Ložiska bývají v typických lokalizacích (periventrikulárně,

subkortikálně) a mají oválný tvar. U hyperakutní plaky může být restrikce difuze s hyposignálním korelátem na ADC mapě, častěji však plaky jsou na ADC mapě hypersignální. Je rychlý výsev těchto ložisek, na rozdíl od PML, kde ložisko postupně narůstá a je neostře ohraničené vůči bílé hmotě. Mohou zde být i ložiska s edémem v okolí. V T1W obraze může být hyposignální korelát, který v čase může vymizet. V diferenciálně diagnostické rozvaze někdy pomůže porovnat nálezy na MR před léčbou natalizumabem, kdy může být shledána podobnost v charakteru lézí na MR, což také podpoří dg. rebound fenoménu oproti PML (obrázek 4 a, b, c).

## Tumoriformní plaka

Jedná se o ložisko větší než 2 cm, často je přítomný kolaterální edém, může se chovat expanzivně. Co může pomoci v dif. dg., že se jedná o plaku, je její hyposignální ohraničení v T2W obraze (obrázek 5). Na DWI může být restrikce na periférii ložiska. Často je přítomen enhancement, v dif. dg. oproti PML zde pomáhá jeho tvar, zde prstečkový, nebo tvar neúplného prstence. U PML je typicky postupná progresse velikosti ložiska, tak i rozšiřující se postižení na další oblasti (bilaterálně, centrální šedi, typické postižení středního mozečkového pedunkulu) (Lucchinetti et al., 2008).

## Herpetické infekce (herpes simplex virus – HSV)

Infekce nebo reaktivace herpetické infekce může být komplikací při imunomodulační léčbě. Po primární infekci HSV, která může být i asymptomatická, virus perzistuje v senzitivních gangliích. Reaktivace může být monofázická, opakovaná nebo chronická a může, i když zříd-

ka, postihnout CNS. Může se jednat o virovou meningitidu, meningoencefalitidu, encefalitidu a myelitidu. Herpetické infekce byly pozorovány při léčbě natalizumabem, fingolimodem, ale bez výraznějšího nárůstu oproti placebo, vyšší frekvence závažných HSV infekcí byla u léčby alemtuzumabem. Proto je podávána antivirová profylaxe při léčbě alemtuzumabem.

Herpetická encefalitida nejčastěji postihuje temporální lalok, inzulu, subfrontální oblast, gyrus cinguli. Ložiska mohou být i okcipitálně. Při zobrazení je patrné rozšíření kortexu se ztrátou junkce šedé a bílé hmoty, mass efekt. Postižení je typicky bilaterální, asymetrické. Nejprve jsou změny patrné na DWI, kde je patrná restrikce difuze, po té na FLAIR následované změnami v T2W obraze. Může být patrná hemoragie v edematózně změněném parenchymu (gradientní T2W, nebo susceptibility vážené zobrazení – SWI) (obrázek 6). Po podání kontrastní látky může být časné patrný mírný, tečkovitý enhancement, po týdnu se objevuje typický gyriiformní enhancement.

## Virus varicella-zoster (VZV)

Po primární infekci (nejčastěji jako plané neštovic) virus perzistuje v gangliích zadních kořenů, v gangliích hlavových nervů a senzitivních gangliích. Zřídka může být primární infekce jako encefalitida. Častěji dochází k reaktivaci a způsobuje komplikace, jako jsou postherpetická neuralgie, meningitida, VZV oční infekce a CNS vaskulitida (malých i velkých cév). Reaktivace VZV ve zvýšené míře byla popsána při léčbě fingolimodem, proto jsou zjišťovány protilátky před zahájením terapie a při jejich negativitě se přistupuje k očkování.

## Tuberkulóza (TBC)

CNS postižení u tuberkulózy je často fatální. Vyskytuje se buď jako výsledek vlastní progresse onemocnění nebo jako reaktivace primárně plicní formy. Před podáním teriflunomidu a alemtuzumabu se zjišťuje možná přítomnost či prodělaná TBC. V MR obraze je při meningitidě patrný zvýšený signál v bazálních cisternách v T1W, T2W obraze a FLAIR. Po aplikaci kontrastní látky je patrný výrazný enhancement mening. Tuberkulum má lehce snížený signál v T1W, zvýšený v T2W obraze, po aplikaci kontrastní látky homogenně enhancuje. Na DWI může být centrálně zvýšený signál. Když je nekroticky změněný, potom je

enhancement pouze okrajový. Mohou být tečkovitá ložiska v bazálních gangliích jako projev vaskulitidy (Osborne et al., 2010).

## PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Příčinou PRES je reverzibilní porucha cerebrovaskulární autoregulace. Typicky postihuje zadní cirkulaci. Je patrné postižení kortikální a subkortikální bílé hmoty nejčastěji okcipitálních a parietálních laloků i v mozečku, méně často bývají postižena bazální ganglia a mozkový kmen. Typicky je zvýšený signál v T2W obraze a FLAIR,

bez restrikce difuze na DWI, jedná se o vazogenní edém. Obvykle dochází k normalizaci jak nálezu na MR, tak i klinického (obrázek 7 a, b). V menším procentu se může vyskytovat restrikce difuze či hemoragie, kdy je horší prognóza pacienta. PRES byl popsán i v souvislosti s imunomodulační léčbou (natalizumab, fingolimod) (Linda et Heijne, 2015).

## Závěr

Imunomodulační terapie selektivně interferuje s imunitním systémem cestou modulace jeho funkce, benefity léčby musí být vždy zváže-

ny i z hlediska možného vzniku zánětlivých komplikací. Tyto komplikace se snažíme eliminovat ať už zvýšenou bezpečnostní MR monitorací nebo přímo před začátkem zjišťujeme hladinu protilátek a séronegativní pacienti jsou očkováni proti VZV (fingolimod). Úkolem radiologa je vědět, o jaké infekce by se mohlo u konkrétního typu léčby jednat a znát jejich typický obraz na magnetické rezonanci. Jejich časnou detekci zajistí pravidelná frekventní MR monitorace.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem RVO VFN-64165.*

## LITERATURA

1. Ayzenberg I, Lukas C, Trampe N, Gold R, Hellwig K. Value of MRI as a surrogate marker for PML in natalizumab long-term therapy. *J Neurol* 2012; 259: 1732–1733.
2. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, Barta R, Major EO, Nath A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013 Apr 9; 80(15): 1430–1438.
3. Bergui M, Bradac GB, Oguz KK, Boghi A, Geda C, Gatti G, Schiffer D. Progressive multifocal leukoencephalopathy: diffusion-weighted imaging and pathological correlations. *Neuroradiology* 2004; 46(1): 22–25.
4. Blair NF, Brew BJ, Halpern JP. Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology* 2012; Feb 14; 78(7): 507–508.
5. Brosseau MSG, Stobbe G, Wundes A. Natalizumab-related PML 2 weeks after negative anti-JCV antipody assay. *Neurology* 2016; 86: 1–3.
6. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438–446.
7. Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, Wenten M, Philip J, McIninch J, Datta S, Richter N, Bozic C, Bloomgren G, Richman S, Weber T, Clifford DB. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015 Dec; 21(6): 637–644.
8. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, Datta S, McIninch J, Bozic C, Bloomgren G, Richert N. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct; 1(10): 755–764.
9. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199(6): 837–846.
10. Giovannoni G, Marta M, Davis A, Turner B, Gnanapavan S, Schmierer K. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol* 2016: 1–5.
11. Hodel J, Outterryck O, Dubron C, Dutouquet B, Benadjoud MA, Duhin E, Vercluyte S, Zins M, Luciani A, Rahmouni A, Pruvo JP, Vermersch P, Leclerc X. Asymptomatic Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Natalizumab: Diagnostic Precision with MR Imaging. *Radiology*. 2016 Mar; 278(3): 863–872.
12. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Multiple Sclerosis International* 2015; 015:809252. doi: 10.1155/2015/809252. Epub 2015 Sep 21. Review.
13. Horáková D, Havrdová E. Protílátky 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.
14. Chalkley JJ, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec; 13(12): 408. doi: 10.1007/s11910-013-0408-6. Review.
15. Informační dopis k přípravku Natalizumab, dostupný na stránkách sukl.cz
16. Keen DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal Antibodies and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38: 565–571.
17. Lindá H, von Heijne A. A case of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with gilenya (fingolimod) treatment for multiple sclerosis. *Front Neurol*. 2015 Mar 4; 6: 39.
18. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, Realmuto S, Malucchi S, Berchiella P, Salemi G, Bertolotto A. Natalizumab Discontinuation and Treatment Strategies in Patients with Multiple Sclerosis (MS): A Retrospective Study from Two Italian MS Centers. *Neurol Ther*. 2015 Dec; 4(2): 147–157.
19. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, Parisi JE, Scheithauer BW, Weigand S, Thomsen K, Mandrekar J, Altintas A, Erickson BJ, König F, Giannini C, Lassmann H, Linbo L, Pittock SJ, Brück W. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008 Jul; 131(7): 1759–1775.
20. Meira M, Sievers C, Hoffmann H, Haghighi A, Rasenack M, Décard BF, Kuhle J, Derfuss T, Kappos L, Lindberg RLP. Natalizumab-induced POU2AF1/Spi-B upregulation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; e223; doi:10.1212/NXI.0000000000000223
21. Osborne AG, et al. *Brain* (second edition), Diagnostic Imaging. Salt Lake City, Utah: Amirsys 2010.
22. Phan-Ba R, Lommers E, Tshibanda L, Calay P, Dubois B, Moonen G, Clifford D, Belachew S. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *JNNP* 2012 1012; 83: 224–226.
23. Rosenkrantz T, Novas M, Terborg C. PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *N Engl J Med* 2015; 372: 1476–1478.
24. Rozsypal H, Jilich D, Hubacek P, Holub M. Úskalí diagnostiky progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů infikovaných lidským virem imunodeficiency – kazuistiky. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76(109/4): 501–507.
25. Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 1060–1069.
26. Sinnecker T, Othman J, Kuhl M, Meckle R, Seilbig I, Niendorf T, Kunkel A, Wienecke P, Kern P, Paul F, Faiss J, Wuerfel J. 7T MRI in natalizumab-associated PML and ongoing MS disease activity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2: e171.
27. Štětkářová I, Medová E, Bučilová V, Vymazal J. Progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocné s roztroušenou sklerózou léčenou natalizumabem. *Ces. Radiol* 2013; 67(1): 35–38.
28. Taieb G, Renard D, Thouvenot E, Thouvenot E, Servillo G, Castelnovo G. Transient punctate enhancing lesions preceding natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 2014; 346: 364–365.
29. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–437.
30. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. „Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML“ *Neurology* 2011; 77: 1061–1067.
31. Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, Haghighi A, Hellwig K, Wiendl H, Goelz S, Ziegler A, Gold R, Chan A. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012; 78: 1736–1742.
32. Vaněčková M, Seidl Z, Čáp F, Čecháková E, Havelka J, Keřkovský M, Kubálek J, Lisý, Mrklavský M, Pažourková M, Ryška P, Ryznarová Z, Tupý R, Tesař J. Návrh bezpečnostní MR monitorace pacientů s roztroušenou sklerózou léčených natalizumabem. *Čes Slov Neurol N*, přijato do tisku.
33. Vaněčková M, Seidl Z, Krásenský J, Horáková D, Havrdová E, Němcová J, et al. Naše zkušenosti s MR monitorací pacientů s roztroušenou sklerózou v klinické praxi. *Čes Slov Neurol N* 2010; 73/106(6): 716–720.
34. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sanches E, Snaebjornsson P, Cadavid D, Barkhof F. The chameleon of neuroinflammation magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *MSJ* 2013; 19(4): 1826–1840.
35. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, Mostert J, Siepmann DA, Moll W, van Golde AE, Frequin ST, Richert ND, Barkhof F. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *JNNP* 2015; Jul; 86(7): 793–798.
36. Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, Witte BI, de Vos M, Richert ND, Uitendaele BM, Barkhof F, Killestein J. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep 14. pii: jnnp-2015-311411. doi: 10.1136/jnnp-2015-311411.
37. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neuroimmunology* 2011; 231: 73–77.
38. Williamson EML, Berger JR. Central Nervous System Infections With Immunomodulatory Therapies. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(6): 1577–1598.
39. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert N, Radue EW, Filippi M. Magnetic Resonance Imaging Pattern in Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779–787.