

Likvorologické kazuistiky PML

*Martina Koudelková (1), Zuzana Szabová (2),
Ondřej Sobek (1), Zuzana Peterová (4), Eva
Havrdová (4), Petr Kozelek (4) Petr Kelbich (1,5),*

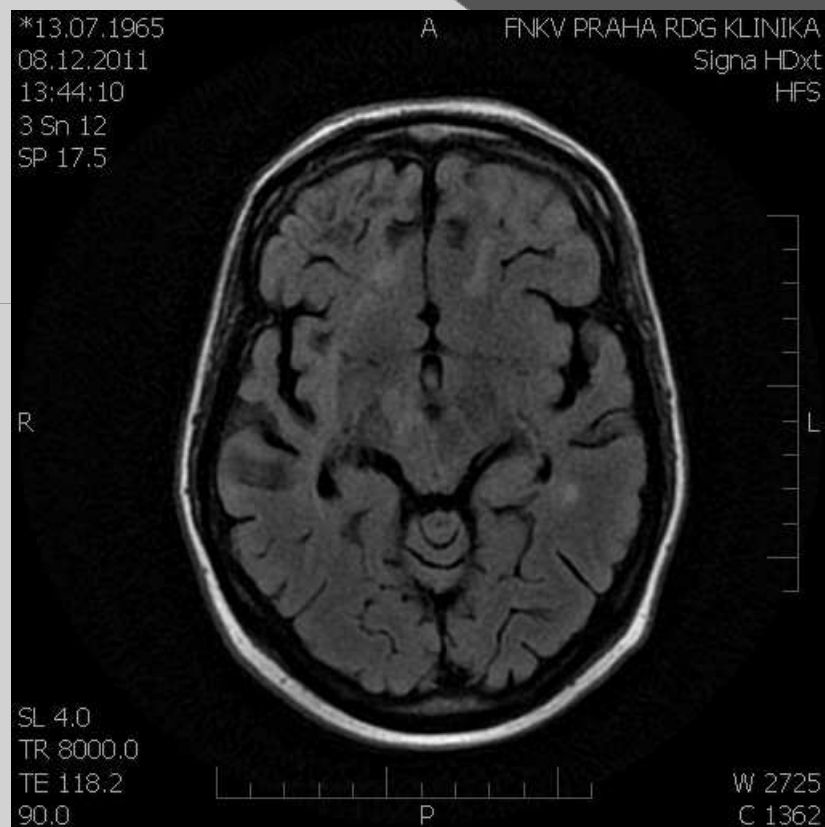
- 1- Laboratoř pro likvorologii a neuroimunologii
Topelex s.r.o., Expertní pracoviště SEKK, Praha
- 2- Neurologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha
- 3 - Neurologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- 4 - Psychiatrická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
- 5- OKBHI, Nemocnice Kadaň

1. Kazuistika - Pacientka ročník 1965

RS od r. 1994

- 8.12. 2011- akutní příjem pro susp. progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) indukovanou terapií, s pozitivitou protilátek proti JC viru
- Relaps remitující forma na th. Tysabri (natalizumab), poslední aplikace 16.11.2011
- Th Tysabri od 05/2009-11/2011 – celkem podáno 32 infuzí
- Předchozí th: 01/2006 1000 mg Endoxan
02/2006-05/2008 Copaxone
05/2008-02/2009 Rebiff 22
- dle rodiny progredující zmatenost, cca před 3 týdny kumulace 3 generalizovaných epi paroxysmů, hospitalizována; podepsala negativní revers a odešla předčasně, v dalším průběhu pak navýšena antiepileptická medikace, pro recept se dostavil pouze manžel

MR: 8.12. – plaky splývají do velké plochy, které postihují bílou hmotu mozkomíšní F-P oboustranně, více na straně pravé, změny i v oblasti mezencefala: Závěr: PML.



MR: 8.12.2011

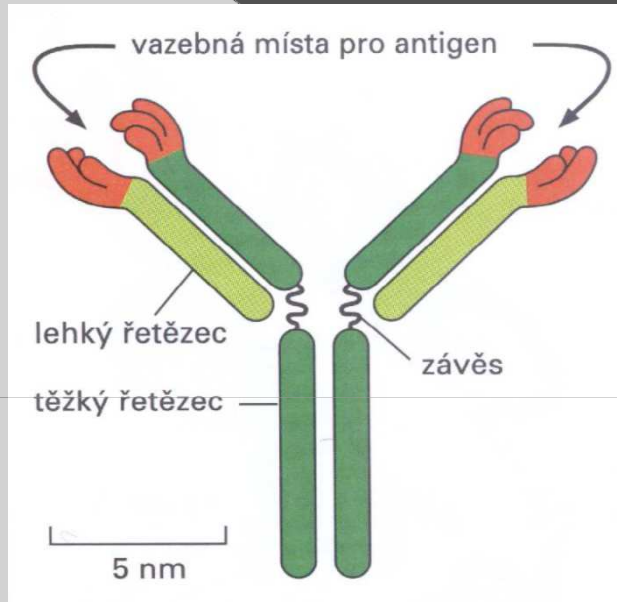


- Všechny prezentované snímky jsou majetkem RTG kliniky FNKV Praha, použity s jejich souhlasem. Děkujeme.

Vyšetření likvoru

Základní /STATIM/	Stanovení buněčnosti likvoru Kvalitativní cytologie Glukosa a laktát, výpočet KEBu Celkové bílkovina Permeabilita H-L bariéry (Q_{alb}) Spektrofotometrie
Rozšířené základní	Imunoglobuliny Zánětlivé parametry : PAF, BMG, Cytokiny Destrukční parametry Komplement
Speciální	IEF Autoprotilátky (paraneoplastické, antigangliosidové) T-protein, P- τ -protein, β -amyloid (AD) Beta-trace protein AQP-4 ...

Struktura imunoglobulinů



- 4 polypeptidové řetězce:
 - 2 identické těžké (H)
 - 2 identické lehké (L)

- ◉ Konstatní: C:
- ◉ H řetězce: $\mu, \delta, \gamma, \alpha, \epsilon$ (ve složení AK)
- ◉ L řetězce: κ, λ

- ◉ Izotypy = třídy Ig
- ◉ IgM (μ)
- ◉ IgG (γ)
- ◉ IgA (α)

Zánětlivé parametry

	Likvor mg/l	Sérum g/l
haptoglobin	0,6-2	0,2-5
transferrin	7-22	1,9-3,8
prealbumin	17-27	0,1-0,4
orosomukoid	1,8-4,5	0,3-1,3
	Likvor $\mu\text{g/l}$	Sérum mg/l
CRP	10-40	0-5
	Likvor mg/l	Sérum mg/l
Beta-2-mikroglobulin	0,2-2	1-3
	Likvor pg/ml	Sérum pg/ml
Interleukin-1	0-6,5	0-5
Interleukin-6	0-18	0-5,9
Interleukin-8	0-62	0-62
Interleukin-10	0-39	0-9,1

Přehled cytokinů

Prozánětlivé	IL-1	produkce hlavně makrofágy	kostimulace lymfocytů, indukce TNF alfa a IL8, pyrogen
	IL-6	produkce hlavně lymfocyty	stimulace lymfocytů, stimulace sekrece imunoglobulinů, indukce syntézy proteinů akutní fáze, pyrogen
	IL-8	produkce všemi jadernými buňkami	chemokin
Protizánětlivé	IL-10	produkce T _{H2} lymfocyty	inhibice T _{H1} imunitní odpovědi, indukce diferenciacce lymfocytů na plasmocyty

Destrukční parametry

- Nespecifické

Apolipoprotein AI, Apolipoprotein B

- Specifické (strukturální proteiny)

S100: likvor: 0,500-1,07 $\mu\text{g/l}$

sérum: 0,005-0,100 $\mu\text{g/l}$

NSE: 1,3-24 $\mu\text{g/l}$

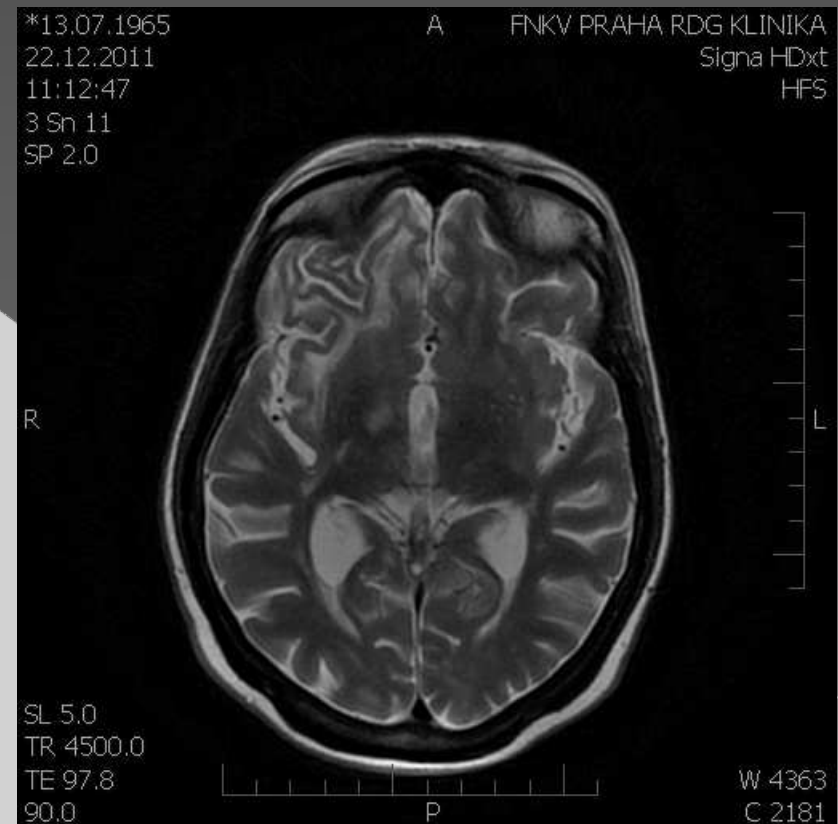
1. Vyšetření CSF, 9.12.2011, Toplex s.r.o., Praha

Základní biochemie	Glukosa: 3,06 mmol/l, Laktát: 1,49 mmol/l, Energetika: KEB: 29,23 tj. v normě. CB: 0,41 g/l	
Cytologie	Kvantitativní: lymfocyty: 1/1, kvalitativní: bez zřetelné patologie.	
Permeabilita H-L bariéry	Normální permeabilita H-L bariéry. ($Q_{alb} 5,34 \times 10^{-3}$).	
IEF	IEF IgG 6:0, FLC kappa 5:0, IEF IgA , IgM i FLC lambda: negativní.	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Mírná elevace orosomukoidu (5,48 mg/l).
	Beta-2-mikroglobulin	Elevace (2,77 mg/l)
	Cytokiny	Bez nálezu.
Destrukční parametry	Elevace S100 (1,67 µg/l, sérum: 0,047µg/l) . Elevace NSE (27,55).	
Serologie	Bez nálezu	
PCR	PCR DNA JC viru- pozitivní.	

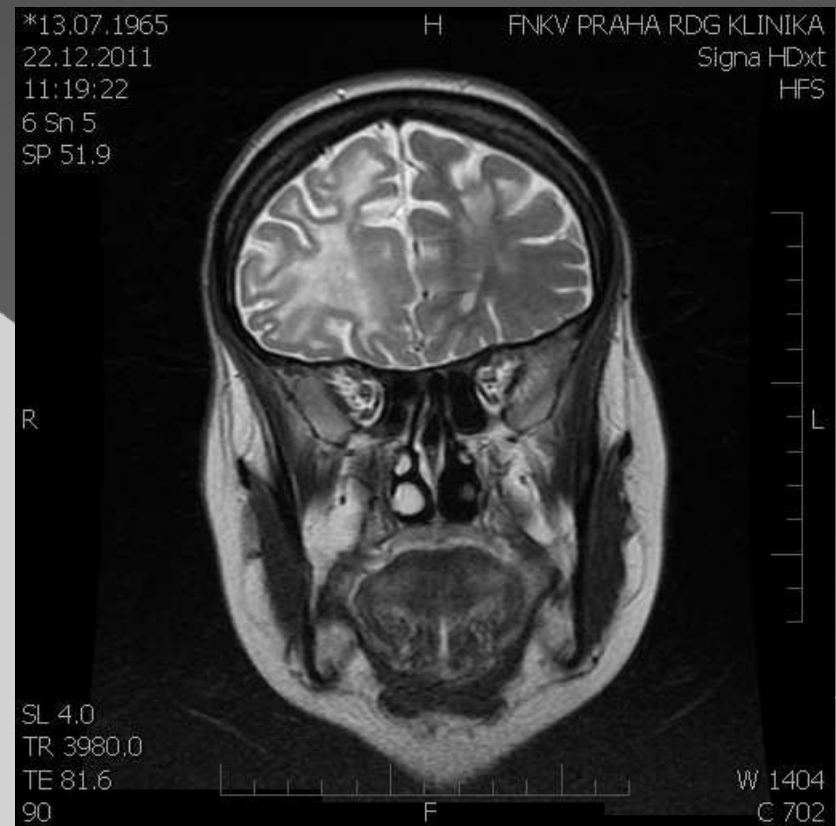
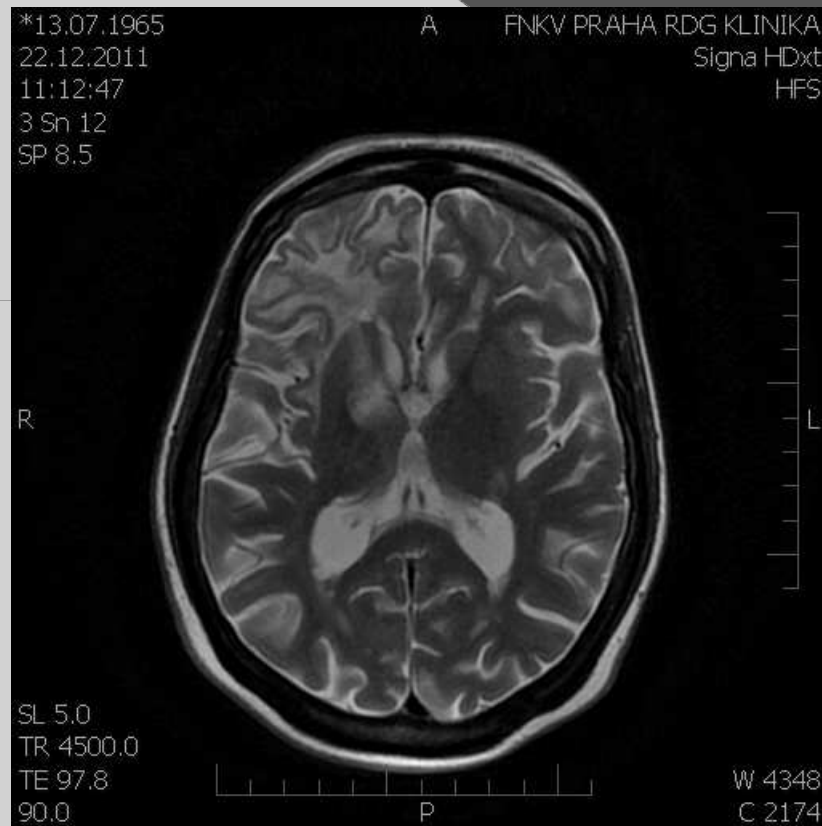
Další průběh:

- KO: těžký organický psychosyndrom se syndromem demence (celkové IQ 57)
- Th: série plazmaferéz(5x), pulz metylprednisolonu i.v., po ukončení nasazena nízkodávková perorální kortikoth, antipsychotická medikace.
- 22.12. propuštěna do domácí péče – zhoršování kognitivních i motorických funkcí

MR: 22.12.2011: difusní kortilální i periventrikulární atrofie mozkové tkáně, lehká progresse postižení při PML

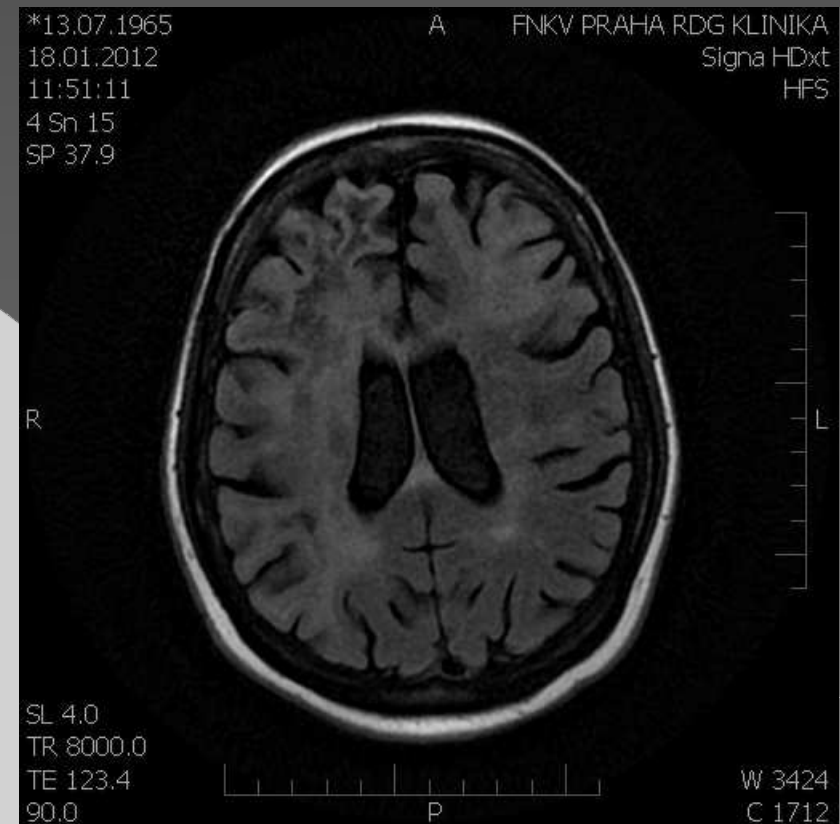
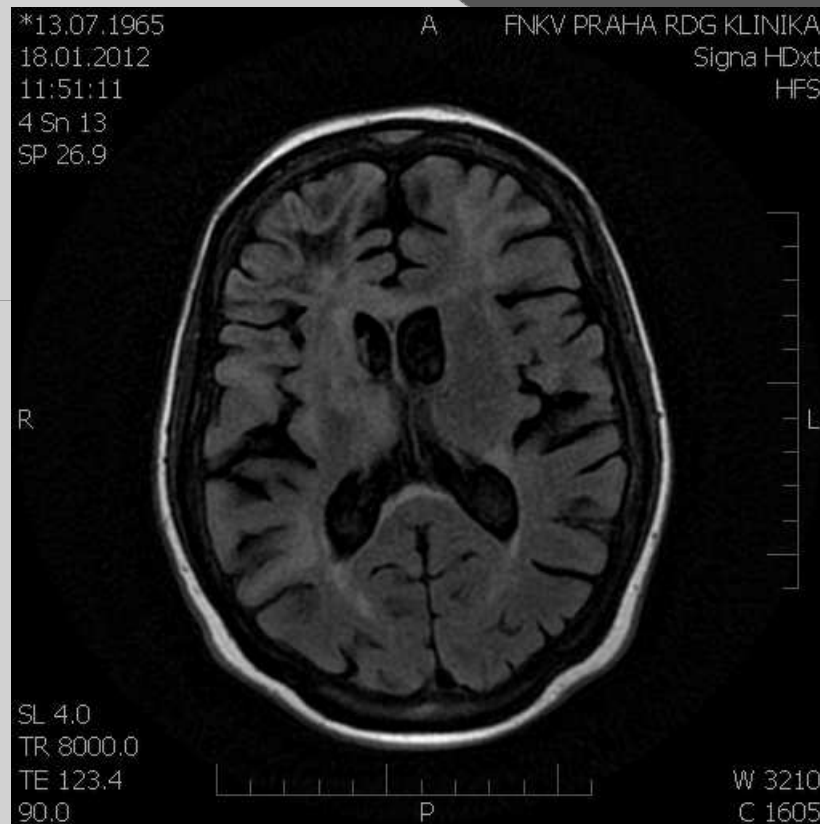


MR: 8.12.



- 13.1. 2012 – rehospitalizace pro podezření na IRIS (imunorestituční zánětlivý syndrom v rámci obnovy imunitní funkce intracerebrální zánětlivou reakcí)
- Th. Kortikoterapie – SoluMedrol (celk. dávka 5g)
- Nadále zhoršování kognitivích i motorických funkcí

MR: 18.1. 2012: rozsáhlá alterace signálu bílé hmoty v obou hemisférách s převahou vpravo je víceméně stejného rozsahu jako v MR 22.12, vpravo tvorba pseudocyst, s pokročilou atrofií zejména frontálně v oblasti těla corporis callosi.



2. Vyšetření CSF, 17.1. 2012, Topelex s.r.o, Praha

Základní biochemie	Neindikovány.	
Cytologie	Neindikovány	
Permeabilita H-L bariéry	Normální permeabilita H-L bariéry. ($Q_{alb} 6,52 \times 10^{-3}$).	
IEF	IEF IgG 9:5, FLC kappa 6:1, IEF FLC lambda: 1:0, IEF IgA: 1:1, IEF IgM: 0:0	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Mírná elevace orosomukoidu (5,48 mg/l).
	Beta-2-mikroglobulin	Elevace (3,09 mg/l)
	Cytokiny	Bez nálezu.
Destrukční parametry	Elevace S100 1,7 µg/l, (sérum: 0,104µg/l) . Elevace NSE (24,85).	
Serologie	Bez nálezu	
PCR	PCR DNA JC viru- pozitivní.	

- Od neděle 29.1. 2012 febrilie v.s. centrální etiologie, symptomatická th, analgitizace, další progrese, nutnost zavedení NGS k výživě.
- 12.2. exitus lethalis

Tysabri (natalizumab)

- Tysabri je monoklonální protilátka proti alfa4 integrinu, která blokuje migraci lymfocytů z krve do CNS a má významný protizánětlivý účinek. Při imunosupresi dochází k reaktivaci JC viru perzistujícího pravděpodobně v ledvinách (seroprevalence se pohybuje kolem 50-60%) a dochází ke rozvoji PML.

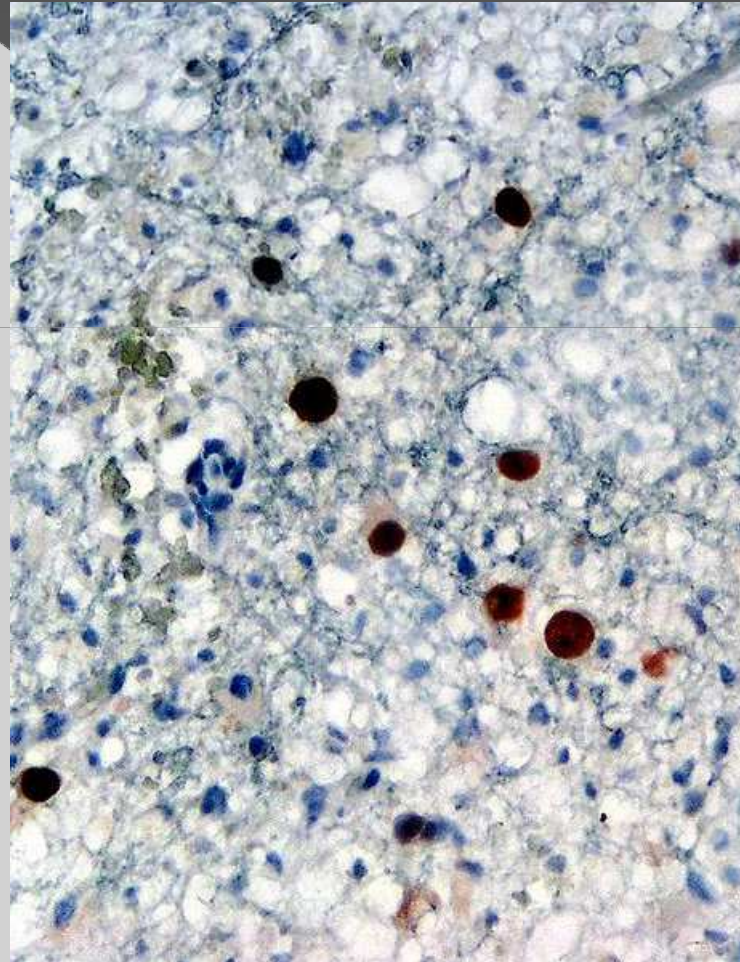
JC virus

- Polyomavirus 1
- Výrazný organotropismus v ledvinách
- Asymptomatická primoinfekce v dětství (zcela oj. resp. onemocnění či cystitida)
- Zdrojem infekce pravděpodobně moč nosičů při aktivaci infekce, ke které dochází při oslabení buňkami zprostředkované imunity (např. těhotné, imunosuprese)

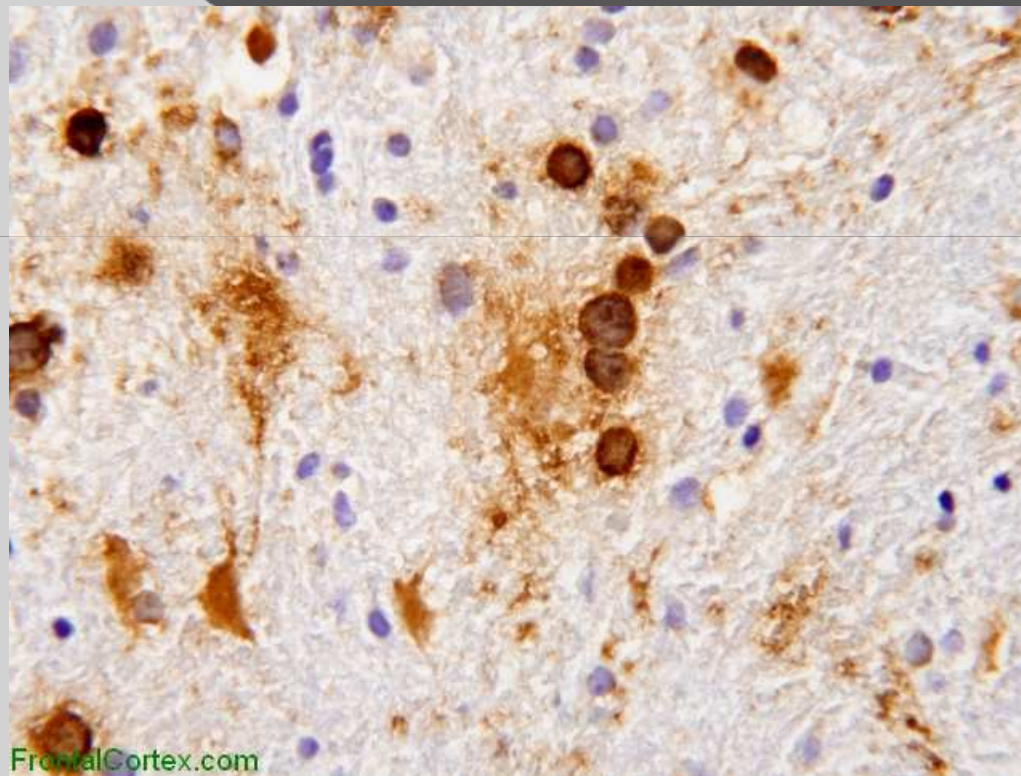
JC virus

- Replikace JC viru v mozku způsobuje lytickou infekci oligodendrocytů, což má za následek rozsáhlou destrukci myelinu v subkortikální bílé hmotě.

Imunohistochemické barvení



Imunohistochemické barvení



Elektronová mikroskopie



Rizikové faktory PML

- Přítomnost protilátek proti JCV (negativní
1x ročně opakovat)
- Délka léčby (většina případů PML po 24.
měsíci léčby)
- Předchozí imunosupresivní th

- Výskyt PML cca 1 pacient na 1000 léčených pacientů
- Do roku 2013 hlášeno 372 PML na více než 100 000 léčených

2. Kazuistika – muž, Ročník 1962, Od IV/2012 CLL

➤ B - chronická lymfatická leukémii

- (CD38 negativní, ZAP-70 pozitivní, Rai II. Binet. B, nemutované IgV_H (VH4-30-4; 0%), FISH del 13q14 5,5%, X/12 progresse do st. III. Rai, C Binet - zařazen do studie BO25341 SAWYER)

➤ XII/2012 – autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

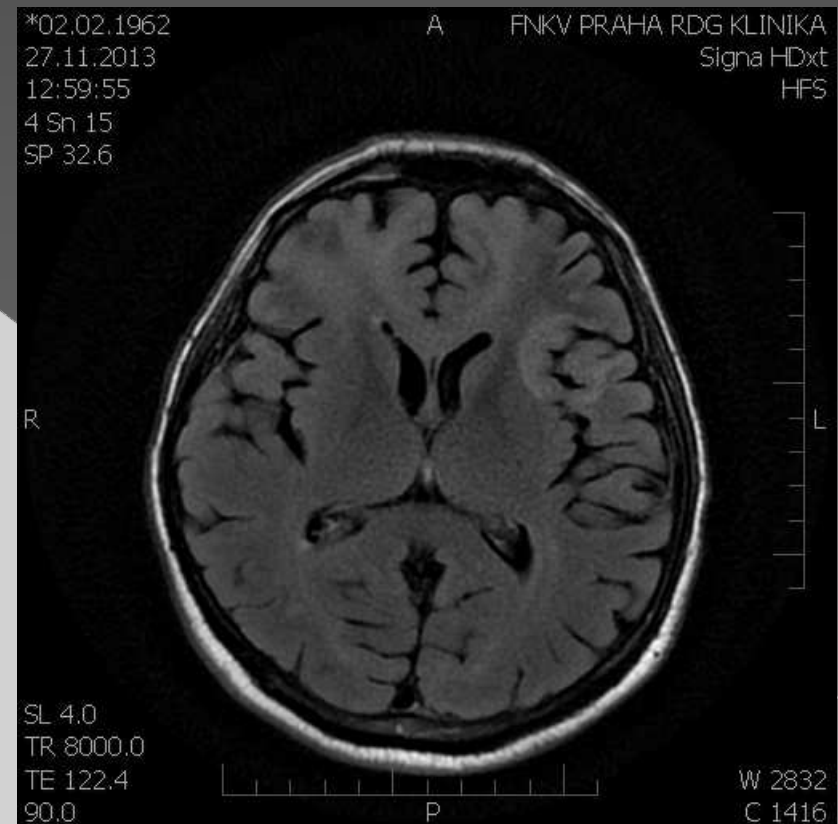
- prednison a **rituximab** (15.1., 22.1., 29.1., 5.2.2013)

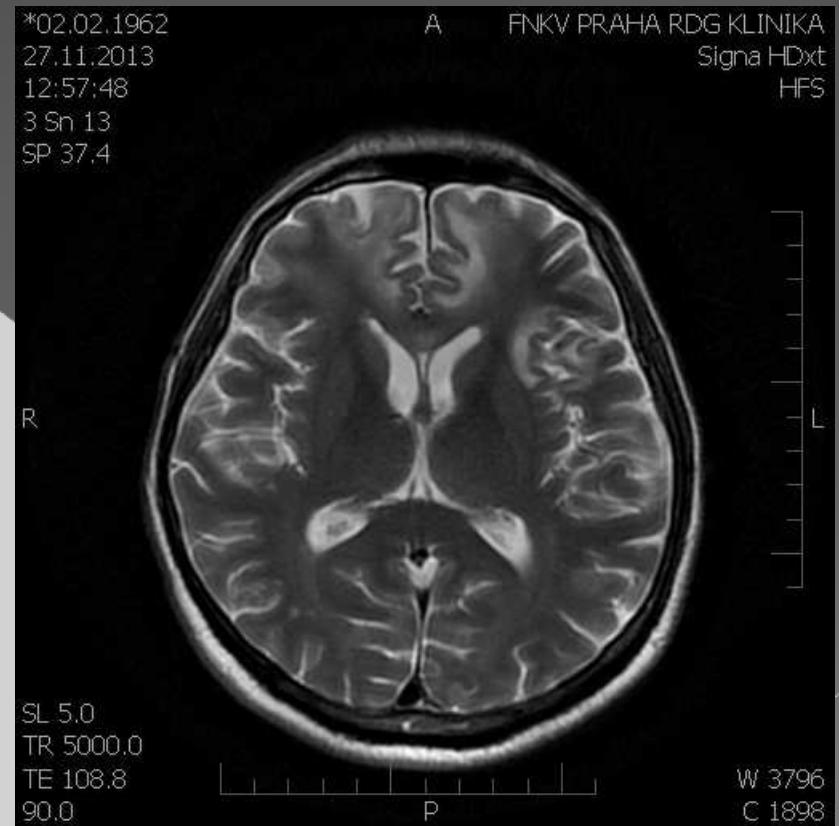
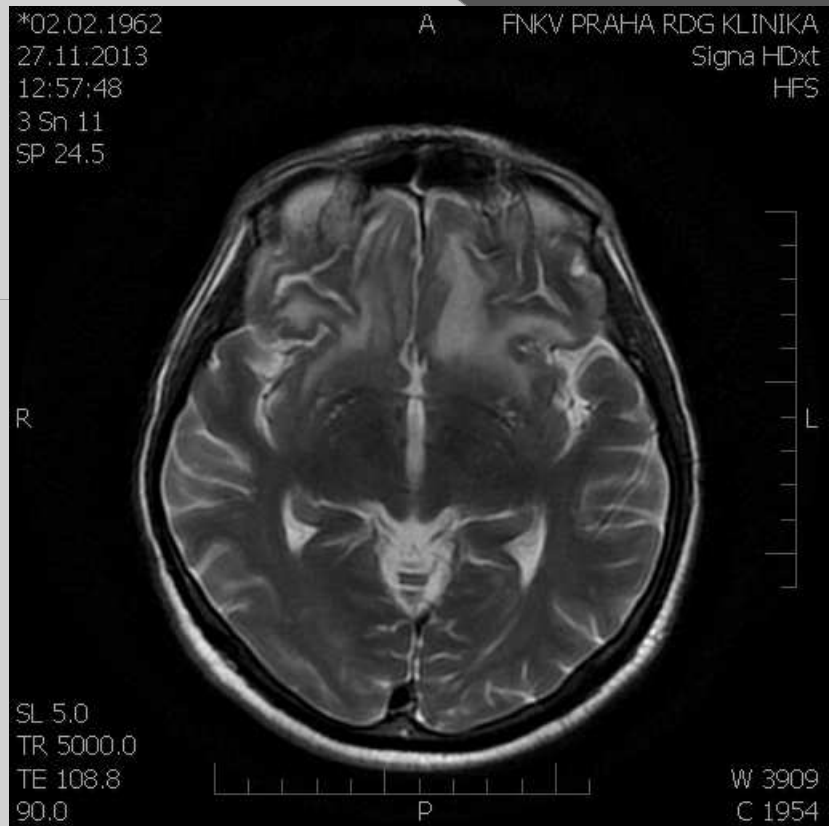
22.11.2013 – neurologie

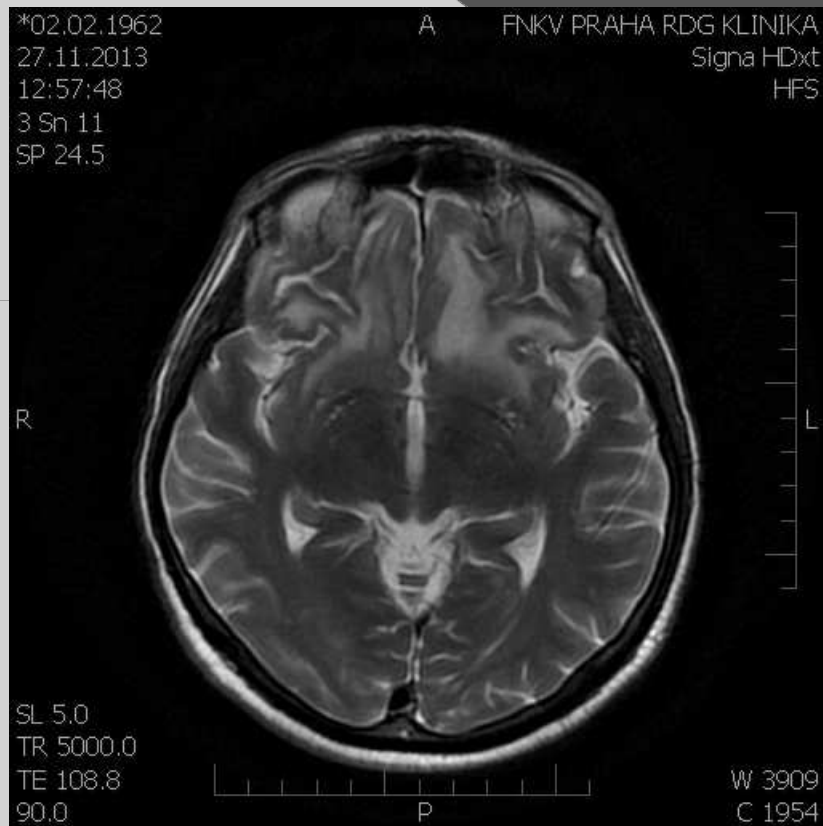
FNKV

- *Poruchy spánku, postupný rozvoj frontálního syndromu , změna chování cca 1 měsíc s postupnou progresí*
- XI/2013 relaps AIHA

MRI mozku 27.11.2013: V T2 a ve FLAIR obrazech jsou patrné rozsáhlé splývající hyperdensitní léze FT oboustranně, v T1 obrazech naopak hypodensní léze ve stejných lokalizacích : naléhavé podezření na PML







- Všechny prezentované snímky jsou majetkem RTG kliniky FNKV Praha, použity s jejich souhlasem. Děkujeme.

Vyšetření CSF, 28. 11. 2013, Toplelex s.r.o., Praha

Základní biochemie	Glukosa: 4,69 mmol/l, Laktát: 2,56 mmol/l, Energetika: KEB: 28,17 tj. v normě. CB: 0,57 g/l	
Cytologie	Kvantitativní: mono: 10/3, poly: 0/3, ery: 0/3., kvalitativní: neindikována, ve FNKV: hodnocena bez patol. nálezu.	
Permeabilita H-L bariéry	Normální permeabilita H-L bariéry. ($Q_{alb} 6,65 \times 10^{-3}$).	
IEF	Neindikováno.	
Zánětlivé parametry	Proteiny akutní fáze	Elevace orosomukoidu (9,49 mg/l).
	Beta-2-mikroglobulin	Elevace (2,87 mg/l)
	Cytokiny	Bez nálezu.
Destrukční parametry	Mírná elevace S100 (0,8 µg/l, sérum: 0,08µg/l) . Elevace NSE (29,4).	
Serologie	Bez nálezu.	
Autoprotilátky	Onkoneuronální včetně NMDAR negativní.	
PCR	PCR DNA JC viru- kvalitativní stanovení.	

29.11.2013 – 21.1. 2014 VFN – neurologie, hematologie, psychiatrie

...

- během hospitalizace **výrazné zhoršení stavu** (antipsychotická medikace...)
- *zjevná progrese demence, intermitentně neklidný, nutnost tlumení*
- od 31.12. **zhoršení somatického stavu** – zahlenění, dýchání s vlhkými fenomény, tachykardie, febrilie
- zcela nesoběstačný, nezbytná ošetrovatelská péče

- diskutována a konzultována terapie **PML**
– při infaustní prognóze a progresi mentální deteriorace bez existence kauzální terapie upuštěno od „kauzální léčby“ - navrhován cytarabin (cytostatikum) a cidofovir (antivirotikum)
- **CLL** stabilizovaná, nevyžaduje terapii, **AIHA** - kompenzovaná mírná hemolýza, aktuálně na terapii prednisonu 60 mg

- imobilní, polohován, kontakt nenavazuje, zavodňován, krměn
- 21. 1. 2014 překlád k hospicové péči
- 22. 1. 2014 pacient zemřel

Rituximab (Mabhera)



- Monoklonální protilátka proti CD 20 na povrchu B lymfocytů
- Th: CLL
 - revmatoidní artritida
 - nonhodkinské lymfomy,
 - postransplatační th

PML -závěr

- Pomalu progredující onemocnění s fokálními neurologickými deficity s asymetrickými abnormalitami na MR.
- Právě pro postupný rozvoj onemocnění je důležité včasné vyšetření CSF jednak pro vyloučení jiné etiologie než JC virem a především pro průkaz DNA JC viru v CSF pomocí PCR, které má senzitivitu 72 až 100% a specificitu 92 až 100%.
- Vyšetření protilátek proti JC viru je z hlediska diagnózy PML insuficientní.

Děkuji za pozornost.

