

Progressive multifokale Leukenzephalopathie Komplikation bei immunsupprimierten Patienten

Die „Progressive multifokale Leukenzephalopathie“, PML, ist eine seltene, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren auslösende Papovaviren auch in der gesunden Normalbevölkerung nachweisbar sind. Als opportunistische Infektion bei Aids, in Verbindung mit der Stammzelltransplantation oder nach Antikörpergabe bei Multipler Sklerose finden sich PML-Fälle hauptsächlich unter chronischer Immunsuppression. Progrediente zerebrale Symptome bei immungeschwächten Patienten sollten daher an die Möglichkeit einer PML denken lassen.

TH. ROSENKRANZ

Der Begriff progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) wurde erstmals 1958 von Åström et al. für eine demyelinisierende Erkrankung des Gehirns eingeführt, die als seltene Komplikation chronischer mit Immunsuppression einhergehender Erkrankungen wie zum Beispiel eines M. Hodgkin oder einer chronisch lymphatischen Leukämie auftrat [3]. Die Annahme einer viralen, infektiösen Genese der Erkrankung wurde in den folgenden Jahren durch den Nachweis intranukleärer Einschlüsse weiter untermauert und 1971 gelang schließlich die Isolierung und Kultur eines papovartigen Virus aus erkranktem Gewebe. Der Name JC-Virus (JCV) wurde aus den Initialen des Patienten, aus dessen Gewebe das Virus erstmals isoliert wurde, gebildet [29].

In den folgenden Jahren war die PML weiterhin eine sehr seltene neurologische Erkrankung, die als Folge chronischer Immunsuppression auftrat. Von Interesse war sie also weniger wegen ihrer klinischen Relevanz, sondern weil sie die einzige bekannte, viral verursachte, demyelinisierende Erkrankung des Gehirns beim Menschen war. Dies änderte sich rasch mit der Ausbreitung der AIDS-Pandemie zu Beginn der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts. Eine PML trat bei etwa 5 % der HIV-Patienten auf. Da im Gegensatz zu den anderen opportunistischen Infektionen die Inzidenz der PML

bei HIV-Infizierten bis heute kaum abgenommen hat, ist sie zurzeit neben der Toxoplasmose die häufigste opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) [2]. In 85 % der Fälle liegt einer PML heutzutage eine HIV-Infektion zugrunde [18].

Neben der onkologischen Chemotherapie ist der zunehmende Einsatz immunsuppressiver Medikamente in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen die wesentliche iatrogene Basis einer PML. An erster Stelle sind diesbezüglich auch heute noch die Kortikosteroide zu nennen. PML-Fälle wurden aber unter der Therapie mit nahezu allen herkömmlichen Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Mycophenolatmofetil, Cladribin) und auch den neueren monoklonalen Antikörpern (Rituximab, Infliximab, Daclizumab, Etanercept, Efalizumab, Basiliximab) beschrieben. Mit der Einführung von Natalizumab, eines monoklonalen Antikörpers gegen $\alpha 4/\beta 1$ -Integrin, in die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS), ist die PML auch ein bedeutsames Problem in der neurologischen Therapie geworden. In den klinischen Phase III-Studien mit Natalizumab trat eine PML bei zwei MS-Patienten auf, die gleichzeitig mit β -Interferon-1a behandelt worden waren und bei einem Patienten mit M. Crohn, der mit mehreren Immunsuppressiva vorbe-

handelt war. Die genaue Auswertung aller Unterlagen von 3.116 Studienpatienten ergab keine weiteren PML-Fälle. Somit wurde von einem PML-Risiko von 1: 1.000 nach im Mittel 18 Behandlungsmonaten ausgegangen, wobei unter einer Monotherapie mit Natalizumab und ohne immunsuppressive Vorbehandlung keine PML-Fälle in den Zulassungsstudien aufgetreten waren [34]. Im Laufe des Jahres 2008 wurden vier weitere PML-Fälle gemeldet, die unter Natalizumab-Monotherapie aufgetreten waren. Die Patienten hatten 14 bis 26 Infusion erhalten. Nur einer dieser Patienten war immunsuppressiv mit Azathioprin vorbehandelt. Bei 20.000 Patienten, die bislang für mindestens ein Jahr mit Natalizumab behandelt worden sind, berechnet sich das Risiko einer PML auf 1: 3.000 (<http://investor.biogenidec.com/phoenix.zhtml?c=148682&p=irol-TPME>).

Pathogenese der PML

Das JCV ist weltweit verbreitet. Es kann in hoher Konzentration in den Abwässern großer Städte auf allen Kontinenten nachgewiesen werden [6]. Etwa 80 % aller Erwachsenen sind seropositiv. Die Infektion findet meistens in der Kindheit statt und verläuft klinisch inapparent. Sie tritt wahrscheinlich über die Atemwege oder oropharyngeal ein und betrifft zuerst die Tonsillen, wo JCV in Lymphozyten und Stroma-Zellen nach-

gewiesen werden konnte [28]. Wahrscheinlich erreicht das Virus dann mit den B-Lymphozyten Nieren, Milz und das Knochenmark. Diese Organe bleiben lebenslang latent infiziert. Offensichtlich kommt es im Rahmen dieser latenten Infektion periodisch zu einer Virusreplikation. Auch bei 24–44 % der Gesunden findet sich im Urin JCV-DNA [30]. Ebenso tritt eine Virämie bei Gesunden wiederholt auf und spricht selbst bei immunsupprimierten Patienten nicht für ein erhöhtes Risiko, eine PML zu erleiden [14].

Wann und auf welchem Weg das Virus in das Gehirn gelangt, ist unbekannt. In vitro-Befunde sprechen dafür, dass die Blut-Hirn-Schranke über eine Infektion der mikrovaskulären Endothelzellen passiert werden könnte [9]. Auch bei Patienten ohne neurologische Erkrankungen und ohne PML lässt sich JCV im Gehirn nachweisen. Eine PML entsteht erst im Rahmen einer geschwächten zellulären Abwehr. Da sie selbst bei Immungeschwächten selten auftritt, werden noch zusätzliche wirts- und eventuell auch viruspezifische – bislang noch unbekannte – Faktoren in der Pathogenese der PML vermutet. Das von PML-Patienten isolierte Virus weicht genetisch vom ursprünglichen, latente Infektion hervorrufenden Virus ab und weist in der regulatorischen Region des Genoms ein Rearrangement auf [32]. Dieses genetisch veränderte JCV infiziert die Oligodendrozyten, die Astrozyten und die Mikroglia und führt durch die Lyse der Oligodendrozyten zu einer Demyelinisierung. Zur Infektion dieser Zellen benötigt das JCV als Korezeptor den Serotonin-Rezeptor 2A (5HT_{2A}R) [17].

Histopathologisch finden sich oft bereits schon makroskopisch zu erkennende demyelinisierte Bezirke. Entscheidendes Kennzeichen ist die Trias aus multifokaler Demyelinisierung, Oligodendrozyten mit vergrößerten, hyperchromatischen Kernen und vergrößerten, bizarr konfigurierten Astrozyten mit gelappten, hyperchromatischen Kernen. Mithilfe der In situ-DNA-Hybridisierung lässt sich das JCV in den infizierten Zellen nachweisen. Elektronenmikroskopisch sind Viruspartikel vor allem in den Oligodendrozyten zu erkennen.

Klinisches Bild der PML

Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig von der Lokalisation der Entmarkungsherde. Am häufigsten (in circa der Hälfte der Fälle) ist eine Mono- oder Hemiparese das erste Symptom der Erkrankung, das meist durch Herde im parietalen Marklager und der Capsula interna oder im Hirnstamm hervorgerufen wird. Auffällig ist dabei in vielen Fällen eine mehr rigide als spastisch anmutende Tonuserhöhung der betroffenen Gliedmaßen. Sprach- oder retrochiasmale Sehstörungen wie Gesichtsfeldausfälle oder eine visuelle Agnosie treten in 20–30 % der Fälle auf; zentrale Sensibilitätsstörungen sind mit etwa 10 % seltener. Zerebelläre Störungen finden sich bei ungefähr 20 % der Patienten. Neben diesen fokalen zerebralen Symptomen tritt bei 40–50 % auch ein hirnorganisches Psychosyndrom mit kognitiven Einschränkungen auf, das häufig auch Initialsymptom sein kann. Zu epileptischen Anfällen kommt es in etwa 10 % der Fälle [4]. Eine Demyelinisierung des Sehnervs gehört ebenso wenig zum Bild der PML wie spinale Symptome. Allerdings wurde kürzlich ein Patient beschrieben, bei dem post mortem PML-Läsionen im Rückenmark gefunden wurden [5].

Eine besondere Verlaufsform ist die isolierte Kleinhirnatrophie, bei der keine weiteren zerebralen Herde nachgewiesen werden. Ihr liegt eine offenbar isolierte JCV-Infektion der Körnerzellen zugrunde [25].

Der Verlauf der PML ist immer subakut und chronisch-progredient. Die Symptome entwickeln sich stetig voran-

schreitend über Wochen. Dies ist ein sehr wichtiges Unterscheidungsmerkmal in der Abgrenzung einer PML gegen einen MS-Schub. Dieser entwickelt sich in aller Regel rascher. Fluktuationen des Verlaufs, stabile Phasen oder Remissionen treten bei der PML nicht auf (siehe Tabelle unten).

Bei anhaltender Immunsuppression schreitet die Erkrankung unaufhaltsam fort, betrifft immer weitere Teile des Gehirns und führt im Median nach drei bis sechs Monaten zum Tod.

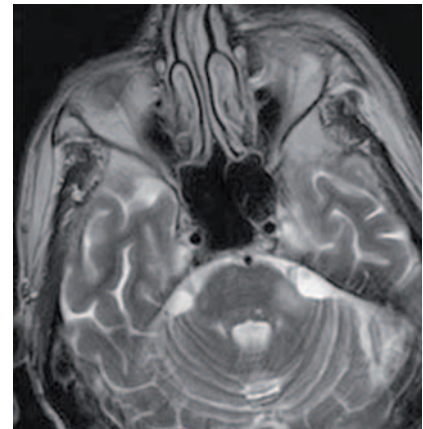
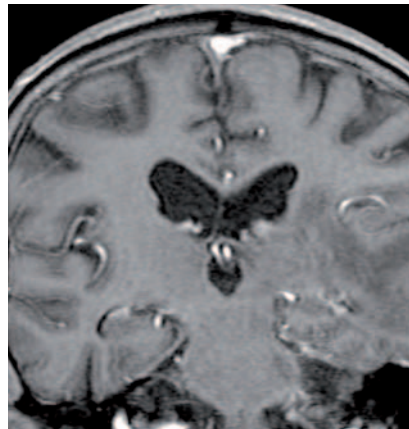
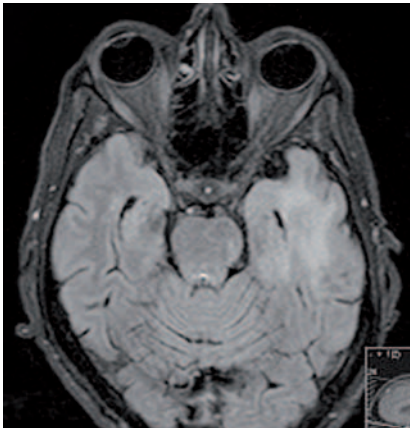
Diagnostik der PML

Bei fokalen zerebralen Symptomen, die sich subakut über Wochen bei einem immunsupprimierten Patienten entwickeln, muss an die Möglichkeit einer PML gedacht werden. Dies gilt in besonderem Maße für MS-Patienten unter Natalizumab-Behandlung, bei denen die Differenzierung zwischen einem Schub der MS oder einer PML schwierig sein kann. Epileptische Anfälle, eine Aphasie, eine homonyme Hemianopsie oder Hirnwerkzeugstörungen wie eine Apraxie oder Agnosie treten im Rahmen der MS nur sehr selten auf und lenken den Verdacht früh in Richtung PML. Eine Sehnerventzündung oder ein spinales Syndrom ist wiederum bei einer PML nicht zu erwarten. Ist eine Parese das erste Symptom, weist nur der schleichende, über Wochen progrediente Verlauf auf die PML hin.

Eine Diagnose der PML allein anhand klinischer Kriterien ist nicht möglich. Den größten Stellenwert in der Diagnostik der PML hat die Magnetresonanztomografie (MRT). Die PML

Klinische Anhaltspunkte zur Unterscheidung einer PML von einem MS-Schub

	MS-Schub	PML
Beginn	akut	subakut, schleichend
Verlauf	über Stunden bis Tage stabilisiert sich im Verlauf Rückbildung spontan oder nach Therapie	über Wochen und Monate progredient
Klinik	Neuritis n. optici Diplopie Myelitis	Hirnwerkzeugstörung retrochiasmale Sehstörungen kognitive Sehstörungen epileptische Anfälle



Abbildungen 1a–c: PML-Läsionen stellen sich in der FLAIR-Aufnahme (a) und in der T2-Wichtung (c) im MRT hyperintens dar. In T1-Wichtung (b) sind sie hypointens und nehmen meist kein Kontrastmittel auf. (c) zeigt eine typische komma- oder halbmondförmige Läsion im Kleinhirnstiel.

führt zu Läsionen der weißen Substanz, die in der T1-Wichtung hypointens und in der T2-Wichtung und FLAIR-Technik hyperintens sind. Sie sind nicht raumfordernd sowie meist irregulär konfiguriert und asymmetrisch verteilt mit unscharfer Grenze zum nicht betroffenen Gewebe. Sehr charakteristisch ist die Zerstörung der U-Fasern, wodurch die Läsionen bis unmittelbar an das Kortexband heranreichen. Dies ist ein sehr wichtiges Unterscheidungskriterium zu anderen Leukenzephalopathien wie zum Beispiel einer subkortikalen, arteriosklerotischen Enzephalopathie oder einer HIV-assoziierten Leukenzephalopathie (Abb. 1). Bevorzugt sind frontale und parietookzipitale Regionen betroffen gefolgt von Hirnstamm und Zerebellum. Eine Kontrastmittelaufnahme findet sich nur in etwa 10% der Fälle; sie ist meist nur sehr diskret und inhomogen (Abb. 2). Eine starke Kontrastmittelaufnahme, in manchen Fällen verbunden mit einer leichten raumfordernden Wirkung, zeigt sich häufig erst im Verlauf, wenn ein Immunrekonstitutionssyndrom auftritt.

Diffusionsgewichtete Aufnahmen lassen zwischen dem Zentrum der Läsion mit niedriger Signaldichte und einem äußeren Rand höherer Signaldichte unterscheiden. Das Ausmaß der zentralen Läsion korreliert mit dem klinischen Status und der Dauer der Erkrankung [11].

In der MR-Spektroskopie zeichnen sich die PML-Läsionen durch erniedrigte N-Acetyl-Aspartat (NAA)- und Kreatin-

(CR)-Konzentration aus; die Cholin- und Laktat-Werte sind erhöht. Eine Unterscheidung von anderen demyelinisierenden, aber auch neoplastischen Erkrankungen ist mit der MR-Spektroskopie nicht möglich [33].

Die Liquorbefunde sind unspezifisch. Eine leichte lymphozytäre oder makrozytäre Pleozytose kann bereits allein durch die HIV-Infektion bedingt sein, ebenso eine intrathekale IgG-Synthese oder eine geringfügige Schrankenstörung.

Diagnostisch wegweisend ist der Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR). Die Qualität kommerzieller Kits ist dabei sehr wechselnd. In einem erfahrenen und spezialisierten Labor (Referenzlabor für Deutschland: Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg) liegt die Sensitivität des Tests bei 80% und die Spezifität deutlich über 90% [10]. Eine Wiederholung der Liquoruntersuchung nach vier bis sechs Wochen kann die Sensitivität noch um 10–15% erhöhen. Bei PML-Fällen, die bei HIV-Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie (HAART) und bei höheren CD4⁺-Zellzahlen auftreten, scheint die Sensitivität auf 50–60% bei unveränderter Spezifität zu sinken [7].

Eine Spezifität von 97% und eine Sensitivität von 78% in der Diagnostik der PML wird auch durch den Nachweis intrathekal synthetisierter Antikörper gegen das rekombinant hergestellte Hüllprotein des JCV VP1 erreicht [19].

Wenn bei entsprechender Klinik passende, typische MRT-Befunde vorliegen und JCV-DNA im Liquor nachgewiesen ist, kann die Diagnose einer PML mit hinreichender Sicherheit gestellt werden. Eine Hirnbiopsie, wie sie früher häufig notwendig war, kann dann entfallen. Sie bleibt heute den wenigen Fällen meist mit untypischem Verlauf und zweifelhaften Befunden in der MRT vorbehalten, in denen der Liquor-Test auch bei wiederholten Untersuchungen negativ bleibt.

Es gibt keine zuverlässigen Untersuchungen, die dabei helfen, vorauszusagen, welcher immunsupprimierte Patient, sei es ein HIV-Träger oder ein MS-Patient unter Natalizumab-Behandlung, ein hohes Risiko für eine PML hat. Kein Test kann eine PML mit ausreichender Sicherheit vor Auftreten klinischer Symptome oder typischer MRT-Befunde diagnostizieren. Der Nachweis von JCV-DNA im Plasma ist bei 1,3% der Gesunden positiv und in bis zu 15% der HIV-Infizierten ohne PML. Bei HIV-Infizierten PML-Patienten hingegen findet sich nur in 30–50% der Fälle im Blut JCV-DNA. Der JCV-DNA-Nachweis im Blut ist damit wegen sehr geringer Sensitivität und Spezifität als Screening-Verfahren für eine drohende oder anlaufende PML bei immunsupprimierten Patienten nicht geeignet [15].

Bei MS-Patienten mit und ohne β -Interferon-Behandlung wurde in einer jüngeren Studie bei 7% der Patienten JCV-DNA im Plasma gefunden [12]; in

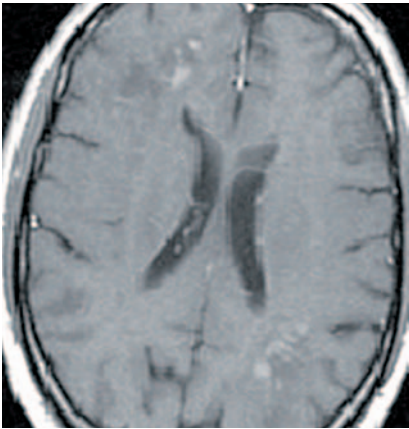


Abbildung 2: In 10% der PML-Fälle findet sich eine leichte, inhomogene, fleckförmige Kontrastmittelaufnahme.

einer anderen Studie fand sich bei zwei Patienten ohne immunmodulierende Therapie in niedriger Konzentration JCV-DNA sogar im Liquor, ohne dass einer dieser Patienten klinische oder MRT-Zeichen einer PML hatte oder im Verlauf entwickelte [22].

Therapie der PML

Eine PML wird nur dann überlebt, wenn eine rasche Rekonstitution des Immunsystems erreicht wird. So konnte bei HIV-positiven PML-Patienten die Überlebenszeit nach Einführung der HAART Mitte der 1990er-Jahre deutlich verbessert werden [1]. Einige der damaligen Patienten haben ihre PML inzwischen mehr als zehn Jahre lang überlebt. Dabei ist die Rückbildungsfähigkeit der neurologischen Defizite meist nur gering. Im MRT imponiert dann eine fokale Atrophie an der Stelle der früheren PML-Läsionen. Allerdings überleben HIV-Patienten die PML auch bei rascher Rekonstitution des Immunsystems nur in etwa der Hälfte der Fälle. Trotz der gestiegenen Anzahl CD4-positiver T-Lymphozyten (über 200/ μ l) schreitet bei der anderen Hälfte der Fälle die Erkrankung unaufhaltsam fort. Noch ist unklar, welche Mechanismen letztlich für das Überleben oder die Progredienz der Erkrankung entscheidend sind. Möglicherweise ist es von großer Bedeutung, ob die JCV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten in ausreichender Zahl vorhanden sind oder nicht [16]. Prognostisch günstige

Faktoren für das Überleben einer PML bei HIV-Patienten sind eine höhere Zahl CD4-positiver T-Lymphozyten bei Diagnosestellung, eine niedrige Konzentration von JCV-DNA im Liquor sowie der möglichst rasche Anstieg der CD4-positiven Zellen unter einer neu begonnenen oder intensivierten HAART.

Eine zügige Rekonstitution des Immunsystems bei Natalizumab-behandelten Patienten erfordert eine Plasmapheresebehandlung, um die monoklonalen Antikörper aus dem Blut zu entfernen und das α 4-Integrin zu deblockieren.

Eine über die HAART hinausgehende nachgewiesene wirksame Therapie der PML gibt es derzeit nicht. Zur Anwendung des Breitbandvirostatikum Cidofovir liegen einige widersprüchliche Fallserien und retrospektive Daten vor [13, 24]. Die Erfahrung der meisten Kliniker zeigt, dass damit kein positiver Effekt zu erzielen ist. Das Alkaloid-Zytostatikum Camptothecin hemmt in vitro die JCV-Replikation. In einer kleinen Serie wurde eine geringe Wirksamkeit in der PML-Behandlung beschrieben [31]. Bei drei von elf Patienten kam es nach fünf Behandlungszyklen teilweise zu einem Ansprechen. Ein Patient starb an den Nebenwirkungen der Therapie. Dahingegen lässt sich in vitro durch die Gabe von α - und β -Interferonen die Virusreplikation deutlich hemmen und auch 5HT_{2A}R-Blocker wie Risperidon, die in der psychiatrischen Therapie schon lange eingesetzt werden, führen zu einem Rückgang der Infektion von Gliazellen und der Virusausschüttung. Die bisherigen wenigen Fallbeschreibungen zu diesen Behandlungen sind jedoch sehr widersprüchlich. Mit der neuen Methode der RNA-Interferenz lässt sich zumindest bei Nacktmäusen die JCV-Infektion inhibieren [26]. Ob sich damit eine wirksame Therapie der PML erreichen lässt, wird die Zukunft zeigen.

Jüngst zeigte sich das Malariamittel Mefloquin, das eine ausgezeichnete ZNS-Gängigkeit hat, in einem ausgedehnten Screening von 2.000 Einzelsubstanzen in vitro als sehr gut gegen die JC-Virus Replikation wirksam [8]. Eine kontrollierte, prospektive klinische Studie ist in Vorbereitung.

Immunkonstitutionssyndrom

Das Immunkonstitutionssyndrom (immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) wurde zuerst bei Patienten beschrieben, bei denen es unter HAART zu einem raschen Anstieg der CD4-positiven T-Lymphozyten kam. Wenn das sich erholende Immunsystem auf eine latent oder auch bereits klinisch manifest bestehende opportunistische Infektion reagiert, kann es zu ausgeprägten entzündlichen Reaktionen kommen, die zu einer klinischen Verschlechterung führen und das klinische Bild der Infektion stark verändern können. Auf neurologischem Gebiet tritt ein IRIS vor allem im Zusammenhang mit einer Kryptokokkose und einer PML auf.

Eine PML im Rahmen des IRIS findet sich bald nach Beginn der HAART bei steigenden CD4⁺-Zahlen und sinkender HIV-Last im Blut. Der Verlauf ist meist rasch progredient, in der MRT imponiert häufig eine untypische starke Kontrastmittelaufnahme [27]. Unter fortgesetzter Therapie und weiterer Erholung des Immunsystems ist die Prognose oft günstig, aber auch letale Ausgänge sind möglich. Ob Kortikosteroide in dieser Situation hilfreich sind, ist bei erst wenigen Fallberichten noch unklar.

Ein IRIS komplizierte auch den Verlauf eines mit Natalizumab behandelten MS-Patienten nach einer forcierten Erholung des Immunsystems infolge einer Plasmapherese [20]. Eine sorgfältige Nachuntersuchung von PML-Fällen ohne zugrunde liegende HIV-Infektion zeigte, dass inflammatorische Verläufe der PML ähnlich einem IRIS bei HIV-Patienten unter HAART, auch bei Patienten mit einer nicht HIV-bedingten Immunsuppression auftreten können [21]. □

Literatur

beim Verfasser

Dr. med. Thorsten Rosenkranz,

Abteilung für Neurologie,
Asklepios Klinik St. Georg
Lohmühlenstr. 5, 20099 Hamburg
E-Mail: t.rosenkranz@asklepios.com