

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Radiologische Charakteristika der
progressiven multifokalen
Leukenzephalopathie bei Patienten
unter laufender
Natalizumab-Therapie im Vergleich
zu Patienten mit onkologischen
Grunderkrankungen – eine
Gegenüberstellung im Rahmen zweier
Fallberichte**

Angelmayr C, Gradl C
Oberndorfer S

*Journal für Neurologie
Neurochirurgie und Psychiatrie*
2025; 26 (2), 32-38

Homepage:

**www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

Radiologische Charakteristika der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie im Vergleich zu Patienten mit onkologischen Grunderkrankungen – eine Gegenüberstellung im Rahmen zweier Fallberichte

C. Angelmayr, C. Gradl, S. Oberndorfer

Kurzfassung: *Einleitung:* Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene opportunistische Erkrankung des zentralen Nervensystems, die bei immunkompromittierten Patienten auftreten kann. Besonders bei onkologischen Erkrankungen, aber auch bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose (MS) unter laufender krankheitsmodifizierender Therapie wie beispielsweise Natalizumab, besteht das Risiko einer PML. Die Diagnose der PML basiert auf klinischen Charakteristika, dem Vorhandensein der JC-Virus-DNA im Liquor, welcher mittels JCV-PCR festgestellt wird, typischen radiologischen Charakteristika und – wenn indiziert – der Biopsie des infizierten Gewebes. Bildgebend zeigt die Natalizumab-assoziierte PML häufig ein atypisches radiologisches Muster im Vergleich zur PML bei anderen Formen der Immunsuppression. Wir präsentieren die klinischen und radiologischen Charakteristika von zwei Patienten mit einer gesicherten PML.

Fallberichte: Die erste Patientin entwickelte infolge eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms eine PML, welche bildgebend die klassischen MRT-Charakteristika (Hypointensität in T1-Sequenzen, Hyperintensität in FLAIR-Sequenzen, randständige Diffusionsrestriktion, keine Kontrastmittelaufnahme, kein raumfordernder Effekt) zeigte. Der zweite Patient entwickelte eine Natalizumab-assoziierte PML, die in der zerebralen Bildgebung bei Diagnosestellung atypische MRT-Merkmale mit für eine Inflammation charakteristischen Zeichen zeigte (größere Läsion mit inhomogener Kontrastmittelaufnahme und mul-

tipale kleine periläsionelle Kontrastmittelaufnahmen – „milky way sign“).

Diskussion: In der bereits bestehenden Literatur wird eine MRT-Kontrastmittelaufnahme bei Natalizumab-assoziiierter PML in ca. 43 % der Patienten beschrieben. Diese ist vermutlich auf die einzigartige Wirkungsweise von Natalizumab, die nicht zu einer kompletten Immunsuppression führt, zurückzuführen. Dadurch kann eine „inflammatorische“ PML auftreten. Diese Besonderheiten im zerebralen MRT sollten bei der Diagnostik berücksichtigt werden.

Schlüsselwörter: progressive multifokale Leukenzephalopathie, Natalizumab, diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, MRT

Abstract: **Radiological characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients treated with natalizumab versus patients with oncological diseases – a comparison of 2 case reports.** *Introduction:* Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare, opportunistic illness of the central nervous system that can occur in patients with immunosuppression. Especially patients with oncological disorders but also patients with multiple sclerosis under disease modifying treatments (DMT), such as natalizumab, have a risk for developing PML. The diagnosis of PML is based on typical clinical features, the presence of JC-virus-DNA in the cerebrospinal fluid, tested with JCV-PCR, typical imaging features and, if appropriate, a biopsy of the infected brain

tissue. MRI imaging of patients with natalizumab-associated PML often shows an atypical radiological pattern compared to PML in patients with other forms of immunosuppression. We present clinical and imaging features of natalizumab-associated PML, compared to PML in an immunocompromised patient with lymphoma.

Case reports: The first female patient developed PML after suffering from diffuse large B-cell-lymphoma. PML lesions in the brain show the typical MRI characteristics (T1-hypointensity, FLAIR-hyperintensity, peripheral restriction of diffusion, no contrast enhancement, no mass effect). The second male patient developed natalizumab-associated PML showing atypical MRI features with signs of inflammation (inhomogeneous contrast enhancement with multiple small perilesional contrast enhancing lesions – „milky way sign“).

Diskussion: Preexisting studies report MRI contrast enhancement in approximately 43% of the cases with natalizumab-associated PML. This is probably due to the unique effect of natalizumab that does not lead to a complete immunosuppression and therefore may lead to inflammatory PML. These special features in the brain MRI should be taken into account when considering natalizumab-associated PML. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2025; 26 (2): 32–8.**

Keywords: progressive multifocal leukoencephalopathy, natalizumab, diffuse large B-cell-lymphoma, MRI

■ Einleitung

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine seltene opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems, die durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JC-Virus) bedingt ist [1]. Die Durchseuchungsrate mit dem JC-Virus liegt in der erwachsenen Bevölkerung bei ca. 60 %, bei immunkompetenten Personen verbleibt das Virus in latenter Form vorwiegend in lymphoidem Gewebe und in Epithelzellen der Niere [2–4]. Bei einer vorliegenden Immunsuppression, zum Beispiel bei einer Therapie mit Natalizumab

oder auch im Rahmen von onkologischen Erkrankungen, kann das JC-Virus reaktiviert werden und eine PML auftreten [1, 5].

Seit 1958 ist bekannt, dass die PML eine seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation von hämatologischen Grunderkrankungen, insbesondere bei Leukämien oder Lymphomen sein kann. Klassischerweise präsentiert sich die PML mit subakut einsetzenden, progredienten, neurologischen Symptomen, wie beispielsweise kognitive Defizite, Paresen, Sehstörungen und Ataxien [1, 5, 6]. In der zerebralen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen sich die Läsionen der klassischen PML als konfluierende, asymmetrische Läsionen der weißen Substanz, typischerweise die subkortikalen U-Fasern betreffend. Häufig treten die Läsionen parieto-okzipital auf, aber auch in Corpus callosum, Cerebellum, Hirnstamm, mittlerem Kleinhirnstiel und Pyramidenbahn können

Eingelangt am: 03.03.2025, angenommen am: 12.03.2025

Aus der Klinischen Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld

Korrespondenzadresse: Dr. Carmen Angelmayr, Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld, A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1, E-Mail: carmen.angelmayr@stpoelten.lknoe.at

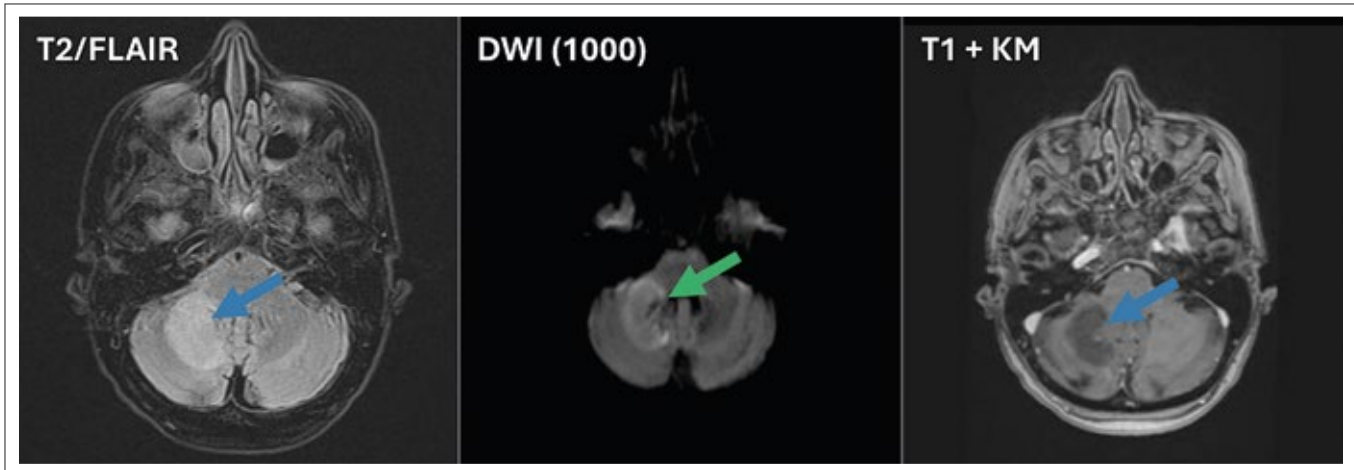


Abbildung 1: Patientin A: cMRT vom **August 2023** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): subkortikale FLAIR-hyperintense und T1-hypointense Läsion rechts zerebellär (blaue Pfeile), mit randständig betonter Diffusionsrestriktion (grüner Pfeil), keine Kontrastmittelaufnahme

PML-Läsionen auftreten. Diese sind üblicherweise hyperintens in FLAIR-Sequenzen, hypointens in T1-Sequenzen und zeigen in den Diffusions-gewichteten Sequenzen häufig einen hyperintens Rand in der Peripherie der Läsion. Bei der klassischen PML zeigt sich normalerweise keine Kontrastmittelaufnahme und auch kein raumfordernder Effekt [1, 5, 7].

Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Alpha4-Integrin, war ein wichtiger Meilenstein in der Weiterentwicklung der Therapie der Multiplen Sklerose (MS). Über die Blockade der Alpha-Untereinheit des Alpha4-Integrins verhindert es die Extravasation und Einwanderung von Leukozyten über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem und reduziert somit die Entzündungsaktivität im zentralen Nervensystem [7]. Es führt damit zu einer signifikanten Verbesserung der Schubrate bei Patienten mit Multipler Sklerose. Kurz nach der Markteinführung musste Natalizumab 2005 allerdings vorübergehend aufgrund der ersten Fälle einer Natalizumab-assoziierten PML wieder vom Markt genommen werden [8]. Nach der Wiedereinführung wurden deswegen strenge Therapieempfehlungen ausgesprochen, um das Risiko einer PML unter Therapie mit Natalizumab zu minimieren [9].

Ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Natalizumab-assoziierten PML zu erkranken, haben Patienten mit einem hohen JC-Virus-Titer, einer Therapiedauer mit Natalizumab von > 24 Monaten und einer vorherigen bestehenden Immunsuppression. Es wird somit empfohlen, bei seronegativen Patienten alle 6 Monate den JC-Virus-Antikörper-Status zu kontrollieren. Bei seropositiven Patienten wird empfohlen, bei einem Antikörper-Index > 0,9 die Therapie mit Natalizumab nach 24 Monaten zu beenden und während der Therapie MRT-Kontrollen in kurzfristigen Abständen (etwa alle 6 Monate) durchzuführen [6, 8, 9].

Mithilfe von regelmäßigen MRT-Kontrollen soll eine etwaige neu aufgetretene PML frühzeitig diagnostiziert werden können, da eine rasche Therapie im optimalerweise noch asymptomatischen Stadium mit einer deutlich besseren Prognose einhergeht [6]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Natalizumab ist eine Krankheitsaktivität unter dieser Therapie selten, daher sollte beim Auftreten neuer Läsionen in jedem Fall immer auch an eine PML gedacht werden [10, 11]. Aufgrund

der Koexistenz von MS-Läsionen und dem bunten Bild von PML-Läsionen ist eine PML bei Patienten mit MS häufig nicht einfach zu diagnostizieren [12].

Die wichtigste **Therapie** einer PML ist die Wiederherstellung des Immunsystems. Im Falle der Natalizumab-assoziierten PML ist es daher notwendig, die Therapie mit Natalizumab zu beenden [5]. Eine potentiell lebensbedrohliche Folgeerscheinung dieser Therapie ist das sogenannte Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), bei dem es durch das Aufflammen der Immunantwort zu einer sekundären Verschlechterung mit Größenzunahme der PML-Läsionen kommen kann [13].

Im direkten Vergleich der Natalizumab-assoziierten PML und der klassischen PML bei hämatologischen Grunderkrankungen wurden in mehreren Studien **verschiedene Merkmale** festgestellt. Einerseits zeichnet sich die Natalizumab-assoziierte PML durch eine niedrigere Mortalität von ca. 22 % aus, während diese bei der klassischen PML bei hämatologischen Grunderkrankungen bei über 50 % liegt [10, 14, 15]. Außerdem wurden bei der Natalizumab-assoziierten PML im zerebralen MRT deutlich häufiger punktförmige, häufig perivaskulär verteilte Läsionen („milky way sign“) mit einer in ca. 43–90 % auftretenden, kleinfleckigen Kontrastmittelaufnahme bereits bei Erstdiagnose beschrieben [7, 10, 16].

Aufgrund des heterogenen Symptomkomplexes mit multiplen fokal neurologischen Defiziten, die sowohl bei der Natalizumab-assoziierten PML als auch der PML bei anderen Formen der Immunsuppression möglich sind, zeigt sich aus derzeitiger Sicht kein klarer Unterschied der klinischen Charakteristika dieser PML-Varianten [17, 18]. Die Studie von J. Berger liefert Hinweise dafür, dass es bei der Natalizumab-assoziierten PML häufiger zu kognitiven Defiziten und seltener zu visuellen Defiziten als bei anderen Formen der PML kommt, direkte Vergleichsstudien sind derzeit nicht vorliegend [17]. Die existierenden Daten lassen allerdings darauf schließen, dass aufgrund der häufigeren Schädel-MRT-Kontrollen bei Patienten unter laufender Natalizumab-Therapie häufiger eine Diagnosestellung im asymptomatischen Stadium der Natalizumab-assoziierten PML möglich ist, während dies bei anderen Formen der PML nicht bekannt ist. Dies könnte auch ein Grund für die niedrigere Mortalität der Natalizumab-assoziierten PML sein [5].

Abbildung 2: Patientin A: cMRT vom **September 2023** (T2-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): neue T2-hyperintense und T1-hypointense Läsion links cerebellär (blaue Pfeile) ohne Kontrastmittelaufnahme; DWI-Sequenzen wurden nicht durchgeführt

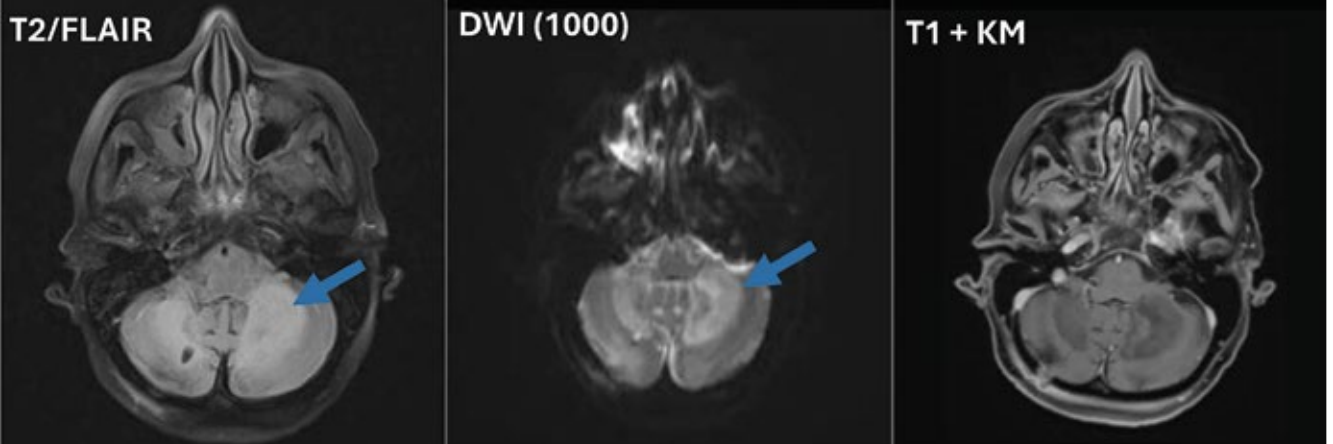
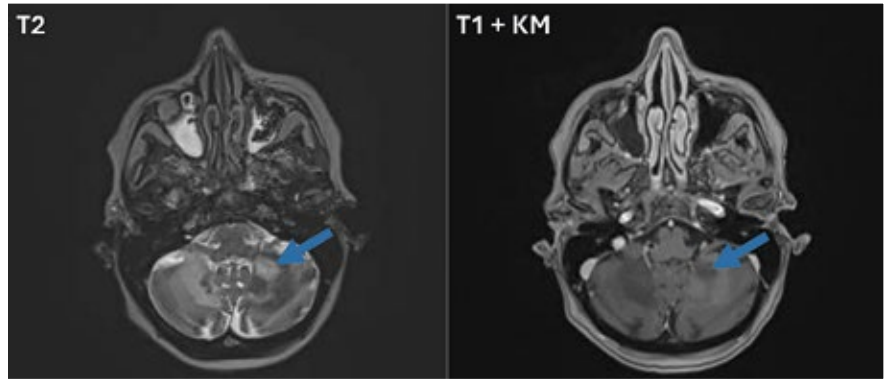


Abbildung 3: Patientin A: cMRT vom **November 2023** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundverschlechterung mit deutlicher Größenzunahme der Läsion links cerebellär mit peripherer Diffusionsrestriktion (blaue Pfeile), weiterhin keine Kontrastmittelaufnahme

Im folgenden Artikel berichten wir von zwei Patienten mit einer PML, einerseits von einer Patientin mit einer bekannten hämatologischen Grunderkrankung und einer schließlich aufgetretenen PML mit klassischen MRT-Veränderungen, sowie andererseits von einem Patienten, der nach jahrelanger Natalizumab-Therapie bei schubförmiger MS eine neue asymptomatische, atypische zerebrale Läsion entwickelte, welche im Verlauf als PML-Läsion identifiziert wurde.

■ Fallbericht Patientin A

Eine 57-jährige Frau wurde im Jahr 2017 erstmalig aufgrund einer hilären Raumforderung an der Abteilung für Onkologie vorstellig und in der umfassenden Abklärung wurde ein follikuläres Lymphom diagnostiziert. Unter rezidivierenden Chemotherapien (Bendamustin und Rituximab, dann R-CHOP) und Radiotherapie kam es zu einer Regredienz der Läsionen. 2021 kam es allerdings zu einem Progress, es wurde im weiteren Verlauf die Diagnose eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms gestellt und eine neuerliche Chemotherapie (Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin), sowie im weiteren Verlauf auch eine CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt.

Im August 2023 wurde die Patientin schließlich im Heimatspital aufgrund einer zunehmenden Wortfindungsstörung, Dysarthrie sowie einer Hemiataxie rechts vorstellig. In der durchgeführten zerebralen MRT-Untersuchung zeigte sich

eine 3,1 cm große Läsion im Bereich der rechten Kleinhirnhemisphäre mit peripherer Diffusionsrestriktion (Abb. 1). Bei unauffälligem Liquorbefund inklusive unauffälliger FACS-Analyse sowie einer Größenprogredienz der Läsion in der MRT-Kontrolle wurde im September 2023 eine Biopsie der Läsion durchgeführt. Im Rahmen dieser Biopsie wurde schließlich die PML bestätigt. Es erfolgte ein individueller Heilversuch mit Pembrolizumab, allerdings kam es zu einer sukzessiven Verschlechterung des klinischen Zustands der Patientin und einem weiteren Progress im MRT mit nun einer neu aufgetretenen Läsion links cerebellär mit peripherer Diffusionsrestriktion (Abb. 2 und 3).

Die Therapie wurde somit nach zwei Zyklen Pembrolizumab beendet und ein palliatives Procedere beschlossen. Die Patienten verstarb schließlich im November 2023 an ihrer Grunderkrankung.

■ Fallbericht Patient B

Bei einem 52-jährigen Mann wurde 2003 erstmalig eine schubförmige Multiple Sklerose diagnostiziert und im Verlauf eine Therapie mit Beta-Interferon etabliert. Bei rezidivierenden Schüben wurde die Therapie 2007 auf Natalizumab umgestellt und seither gut vertragen. Unter dieser Therapie kam es zu keinem neuerlichen Schub. Aufgrund des bekannten PML-Risikos unter Natalizumab-Therapie wurden regelmäßige Kontrollen mittels neurologischer Untersuchung, Schädel-MRT

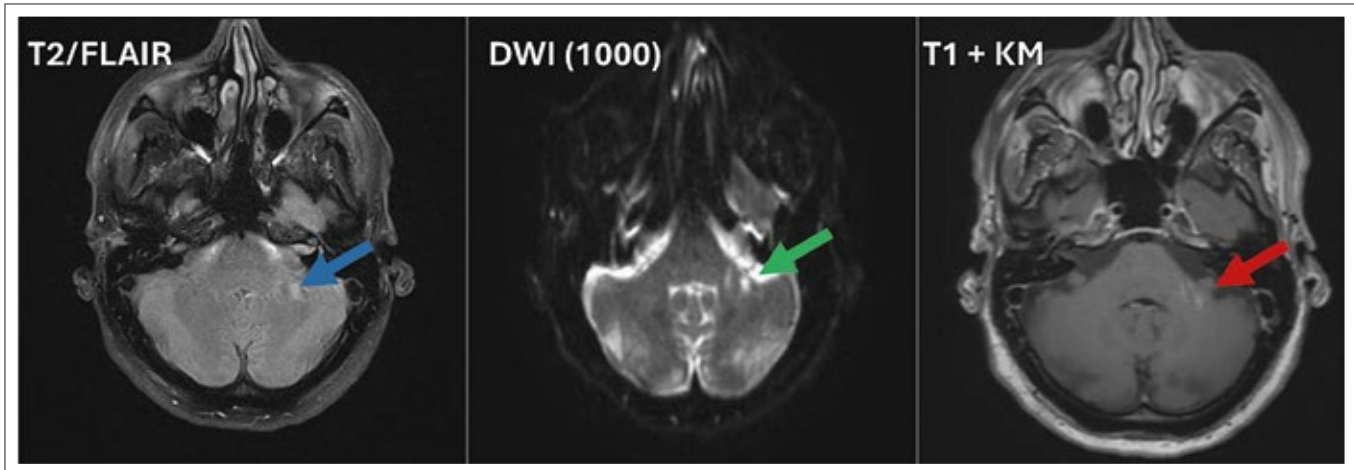


Abbildung 4: Patient B: cMRT von **Mai 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): neu aufgetretene Kleinhirnläsion links (blauer Pfeil) mit Diffusionsrestriktion (grüner Pfeil), fleckig inhomogene KM-Speicherung der Läsion („milky way sign“, roter Pfeil)

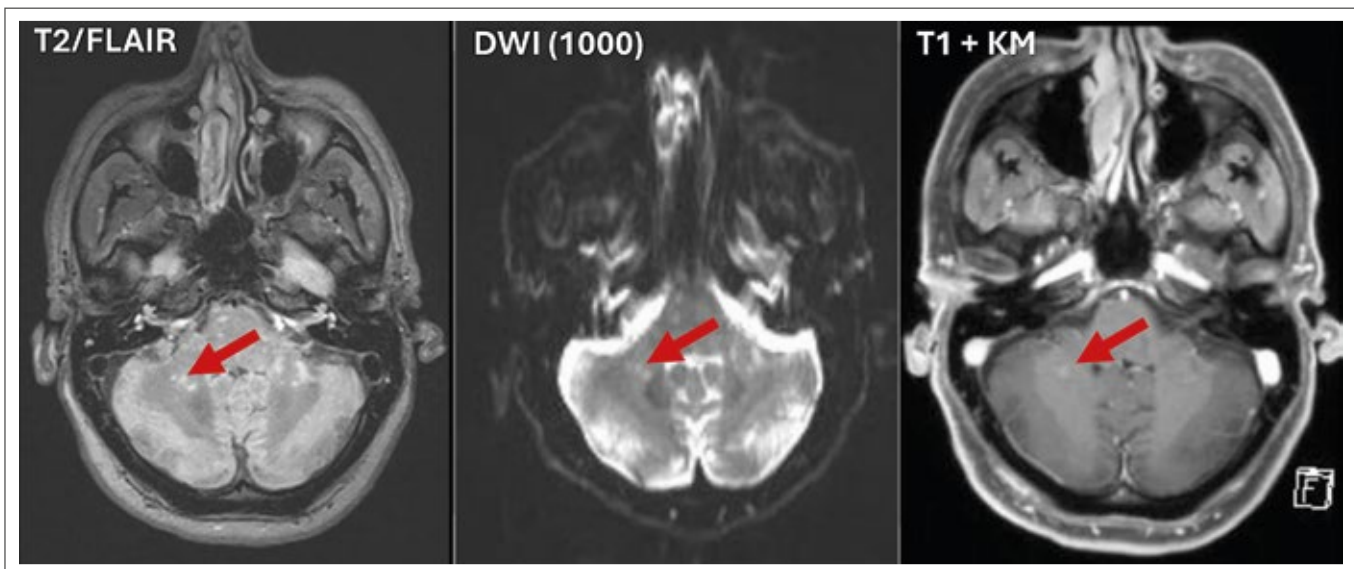


Abbildung 5: Patient B: cMRT von **September 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundprogredienz mit einer neuen fleckigen KM-aufnehmenden Kleinhirnläsion rechts (rote Pfeile)

und JC-Virus-Antikörper-Titer-Bestimmungen durchgeführt. Trotz des hochpositiven JCV-Antikörper-Titers (2,9 bis 4,4) und wiederholter Aufklärung über das PML-Risiko wurde die Therapie mit Natalizumab auf dringenden Patientenwunsch fortgeführt. Das Therapieintervall wurde aufgrund des guten Ansprechens und des PML-Risikos auf 7 Wochen erweitert.

Während einer neuerlichen Routine-Kontrolle im Mai 2022 wurden schließlich im Schädel-MRT neue, nicht MS-typische Läsionen links cerebellär mit kleinfleckiger Kontrastmittel-Aufnahme festgestellt (Abb. 4). Klinisch präsentierte sich der Patient asymptomatisch. Aufgrund der langjährigen Natalizumab-Therapie trotz hochpositivem JC-Virus-Antikörper-Titer wurde der Verdacht auf eine inflammatorische PML gestellt. In der weiteren Abklärung zeigte sich ein positiver Befund der JC-Virus-PCR im Liquor, die Diagnose konnte somit bestätigt werden. Die Therapie mit Natalizumab wurde beendet und ein Therapieversuch mit Mirtazapin gestartet. In den MRT-Verlaufskontrollen zeigte sich eine zunehmende Befundprogredienz mit einer neuen Kontrastmittel-aufnehmenden Läsion cerebellär rechts, sowie supratentoriell (Abb. 5).

Die Kontrastmittelaufnahme zeigte sich punktförmig in allen Läsionen.

Im November 2022 wurde der Patient mit einer neu aufgetretenen neurologischen Symptomatik im Sinne einer linksbetonten cerebellären Ataxie, Doppelbildern und eines Blickrichtungsnystagmus vorstellig. In der neuerlichen MRT-Kontrolle, welche ca. 12 Wochen nach Therapieende von Natalizumab durchgeführt wurde, zeigte sich eine deutliche Größenprogredienz der Läsionen mit Zunahme der kleinfleckigen Kontrastmittelaufnahme (Abb. 6). Es wurde somit bei nun negativer JC-Virus-PCR im Liquor die Diagnose eines PML-IRIS (Immunrekonstitutionssyndrom) gestellt und eine Hochdosis-Kortisontherapie etabliert. Unter dieser Therapie kam es zu einer Besserung des klinischen Zustands des Patienten und auch einer Befundbesserung in der MRT-Kontrolle (Abb. 7).

Nach Abklingen der Akutphase erfolgte initial eine Therapieumstellung auf Glatirameracetat, bei im Verlauf neuer Schubsymptomatik wurde eine neuerliche Therapieumstellung auf Ofatumumab durchgeführt.

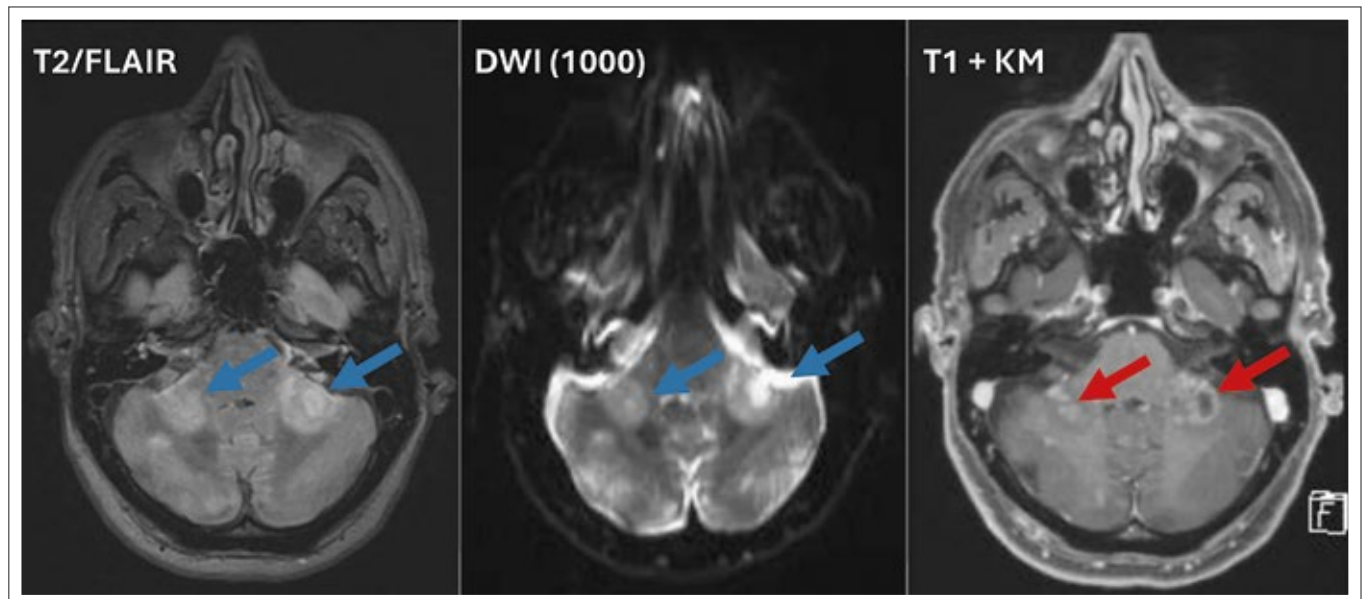


Abbildung 6: Patient B: cMRT von **November 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): größenprogrediente Läsionen mit Volumeneffekt und Diffusionsrestriktion, teils zentral zystisch konfiguriert (blaue Pfeile); sowie mit multiplen kleinodulären KM-aufnehmenden Herden (rote Pfeile)

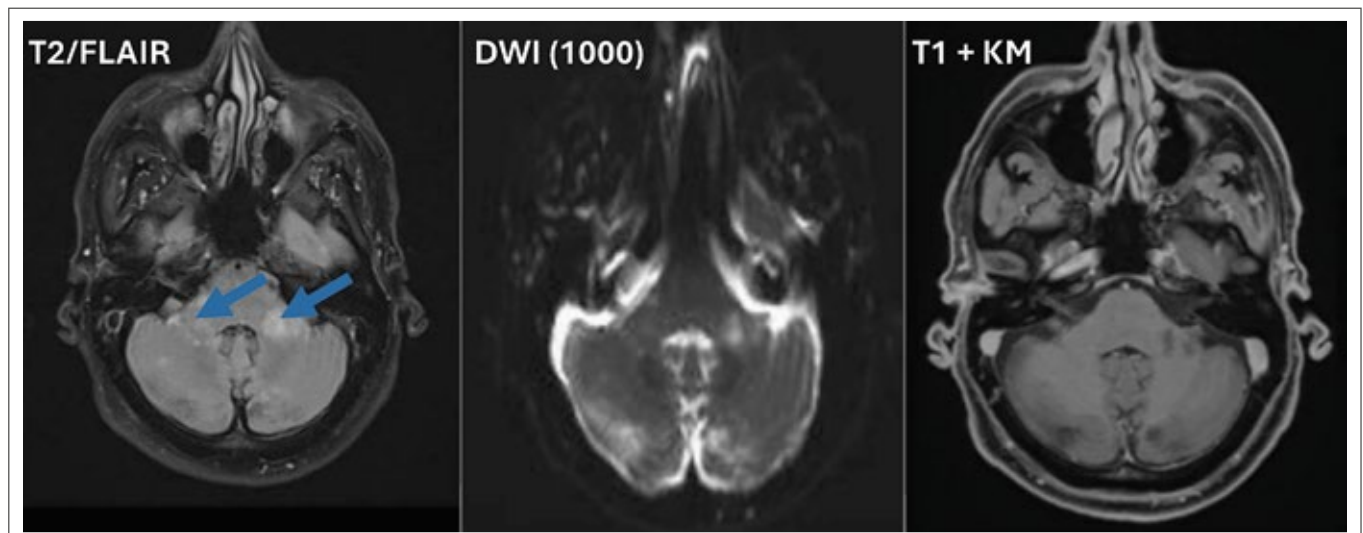


Abbildung 7: Patient B: cMRT von **Dezember 2022** (FLAIR-Sequenz, DWI-Sequenz, T1-Sequenz mit KM): Befundbesserung mit Rückgang der Schwellung (blaue Pfeile), keine KM-Aufnahme mehr

■ Diskussion

Grundsätzlich kann die Diagnose einer PML durch eine histopathologische Aufarbeitung gesichert werden, wie dies auch bei unserer Patientin A erfolgte. Allerdings ist die Durchführung einer Biopsie mit einem hohen organisatorischen Aufwand und mit vermehrten Risiken für den Patienten verbunden, weshalb diese nicht immer praktikabel ist [19]. Daher ist es in der Praxis sinnvoll, die Diagnose einer PML auf klinische, radiologische und laborchemische Marker zu stützen. Während es bei der klassischen PML multiple Studien gibt, die die radiologischen Charakteristika dieser Erkrankung definieren, herrscht eine gewisse Unsicherheit bezüglich der radiologischen Diagnose der Natalizumab-assoziierten PML. In der existierenden Literatur wird darauf hingewiesen, dass diese Erkrankung häufiger mit einer inflammatorischen Komponente bereits bei Diagnosestellung einhergeht [7, 11, 12, 16, 20–22].

Am Beispiel unserer Patientin A wird erkenntlich, dass die klassische PML, welche in diesem Fall durch ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom mit damit einhergehender Immunsuppression bedingt ist, in der zerebralen Bildgebung typische MRT-Veränderungen mit wenigen für eine Inflammation charakteristischen Zeichen zeigt. Bei unserer Patientin zeigte sich primär eine subkortikale Läsion rechts cerebellär, die hyperintens in den FLAIR-Sequenzen und hypointens in den T1-Sequenzen zur Darstellung kommt. Diese Läsion zeigt keine Kontrastmittel-Aufnahme und keine Ödembildung, allerdings zeigt sich eine randständige Diffusionsrestriktion. Diese Befunde sind im Einklang mit der vorliegenden Datenlage zu den MRT-Charakteristika der klassischen PML [1, 5, 7].

Im Gegensatz dazu wurden bei Patient B in der zerebralen Bildgebung subkortikale kleinfleckige Läsionen im linken Kleinhirnstiel festgestellt, die ebenfalls hyperintens in den FLAIR-Sequenzen sind, allerdings eine inhomogene, kleinfleckige

Kontrastmittelaufnahme zeigen. Im Übrigen kommen kleine zusätzliche periläsionelle Läsionen mit punktförmiger Kontrastmittelaufnahme, ähnlich dem in der Literatur erwähnten „milky way sign“, zur Darstellung. Zusätzlich zeigen sich im Verlauf nach Absetzen von Natalizumab zunehmend für eine Inflammation charakteristische Zeichen, insbesondere eine deutliche Größenzunahme mit raumforderndem Effekt, ödematöser Schwellung und zunehmender Kontrastmittelaufnahme.

In der vorliegenden Literatur wird eine bereits bei Diagnosestellung bestehende Kontrastmittelaufnahme bei ca. 43 % der Patienten – in einigen Studien sogar bis zu 90 % der Patienten – mit einer Natalizumab-assoziierten PML beschrieben [7, 10, 16, 22]. Dies wird primär auf die besonderen Eigenschaften von Natalizumab zurückgeführt. Dieses Medikament wirkt durch seine Funktion, die Migration der Leukozyten in das zentrale Nervensystem zu hemmen, vor allem im zentralen Nervensystem immunmodulierend, aber nicht generell immunsuppressiv. Diese Eigenschaft führt dazu, dass sich Natalizumab als effektive Therapie in der MS etabliert hat [11]. Gleichzeitig wird durch die nicht vollständige Immunsuppression bereits zu Beginn der PML eine Aktivierung des Immunsystems und eine damit einhergehende Bekämpfung der Erkrankung vermutet [7, 10]. Das könnte die häufig bereits in der Frühphase der Erkrankung bestehende Kontrastmittelaufnahme und das „milky way sign“ erklären. Aufgrund dessen wurde die Erkrankung in diesem Stadium als „inflammatorische PML“ betitelt [23].

Die aufgetretene radiologische Verschlechterung mit Größenzunahme der Läsionen und Zunahme der Kontrastmittelaufnahme bei unserem Patienten B korrelierte mit einer klinischen Verschlechterung ca. 12 Wochen nach Therapieende. Die existierenden Studiendaten bestätigen, dass die Immunrekonstitution nach Absetzen von Natalizumab nach durchschnittlich zwei bis drei Monaten erreicht wird und in Zusammenhang damit eine verstärkte Immunantwort ausgelöst wird, die zu einer weiteren Inflammation des infizierten Gewebes führt [13].

Wie bereits in zuvor publizierten Fallberichten und Studien gezeigt wurde, besteht auch in unseren Patientenfällen ein relevanter Unterschied der Aspekte der PML-Läsionen bei laufender Natalizumab-Therapie und bei einer hämatologischen Grunderkrankung in den durchgeführten MRT-Untersuchungen. Dies ist vermutlich durch die Tatsache bedingt, dass es im Rahmen des fortgeschrittenen diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms zu einer deutlich ausgeprägteren Immunsuppression mit nur geringer Immunantwort auf die Reaktivierung des JC-Virus kommt, während das Immunsystem bei Natalizumab großteils intakt ist und es vor allem zu einer Inhibition der Einwanderung der Immunzellen in das zentrale Nervensystem führt [1, 7]. Auch das Auftreten des IRIS spricht dafür, dass eine vollständige Immunrekonstitution nach Absetzen von Natalizumab möglich ist [13]. Bei unserer Patientin A zeigte sich klinisch eine langsam progrediente Verschlechterung der PML ohne Auftreten eines IRIS, da die Immunsuppression anhaltend und nicht reversibel war.

Klinisch zeigt sich in unseren Fallbeispielen, dass die Natalizumab-assoziierte PML über mehrere Monate trotz bereits sichtbarer Läsionen im Schädel-MRT asymptomatisch blieb und der Patient erst bei Auftreten des IRIS Symptome entwickelte.

Bei der Patientin mit dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom zeigten sich bereits vor der initialen Bildgebung zunehmende ausgeprägte neurologische Defizite. Dieser Unterschied steht im Einklang mit der vorhandenen Literatur, in der eine Diagnosestellung bereits vor dem Auftreten erster neurologischer Symptome bei der Natalizumab-assoziierten Therapie häufiger vorkommt [18, 24, 25].

Auch prognostisch spielt dies eine relevante Rolle: Da die PML zu einer schwerwiegenden Infektion des zentralen Nervensystems führt und bis dato keine spezifische antivirale Therapie existiert, bleibt die PML eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung [1, 3]. Aufgrund der Tatsache, dass das Immunsystem bei Patienten, die unter einer laufenden Natalizumab-Therapie stehen, nicht irreversibel kompromittiert ist, ist die Prognose der PML im Vergleich zur anhaltenden Immunsuppression beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom besser [10]. Dies spiegelt sich auch in unseren Fallbeispielen wider. Dennoch ist es maßgeblich für ein gutes Outcome, dass auch die Natalizumab-assoziierte PML frühzeitig und bestenfalls – so wie auch bei unserem Patienten B – noch im asymptomatischen Stadium diagnostiziert wird. Aufgrund dessen sollten bei Patienten, die unter einer Therapie mit Natalizumab stehen und einen seropositiven JC-Virus-Antikörper-Status haben, regelmäßige MRT-Kontrollen zumindest alle sechs Monate erfolgen [9]. Auch die frühzeitige Diagnose eines anschließend auftretenden IRIS ist essenziell, um eine rasche Therapie mit Glukokortikoiden zu etablieren [16]. Um dies zu ermöglichen, sollten insbesondere nach der Diagnose der PML und Absetzen von Natalizumab MRT-Kontrollen in kurzen Abständen durchgeführt werden.

Relevanz für die Praxis

Die PML bleibt eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die bei jeder Form der Immunsuppression auftreten kann. Insbesondere bei laufender Natalizumab-Therapie ist das Risiko relevant erhöht, weshalb ein regelmäßiges Screening erfolgen sollte. Dies sollte insbesondere in Form von regelmäßigen MRT-Kontrollen, beispielsweise in einem Abstand von höchstens sechs Monaten, erfolgen. Dies kann dazu beitragen, die Natalizumab-assoziierte PML in einem noch asymptomatischen Stadium zu diagnostizieren, wodurch die Prognose deutlich verbessert werden kann.

Wichtig ist dabei, an die häufig atypischen MRT-Veränderungen der PML-Läsionen bei Natalizumab-Therapie im Vergleich zur klassischen PML zu denken, damit diese Erkrankung frühzeitig diagnostiziert werden kann. Dazu zählt insbesondere die häufig bereits initial bestehende, inhomogene, kleinfleckige Kontrastmittelaufnahme von konfluierenden subkortikalen Läsionen mit begleitendem „milky way sign“.

Dr. Carmen Angelmayr



Promotion an der Medizinischen Universität Wien im Juli 2020. Basisausbildung und Beginn der Turnusausbildung im UK St. Pölten von November 2020 bis Oktober 2021. Seit November 2021 Assistenzärztin an der Abteilung für Neurologie im UK St. Pölten.

■ Interessenkonflikt

In Zusammenhang mit dieser Arbeit bestehen keine Interessenskonflikte.

Literatur:

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425–37.
2. Weber T, Trebst C, Frye S, Cinque P, Vago L, Sindic CJM, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1997; 176: 250–4.
3. Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, Palomäki M, Verkkoniemi-Ahola A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *DeGener Neurol Neuromuscul Dis* 2019; 9: 109–21.
4. Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Plavina T, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014; 21: 299–304.
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.
6. Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al. Risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a systematic review. *Cureus* 2021; 13: e14764.
7. Alleg M, Solis M, Baloglu S, Cotton F, Kerschen P, Bourre B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML. *Eur Radiol* 2021; 31: 2944–55.
8. Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J, Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71: 604–17.
9. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10: 745–58.
10. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of natalizumab complications in multiple sclerosis: PML and other associated entities. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 809252.
11. Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, de Vos M, Sanchez E, Snaebjornsson P, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19: 1826–40.
12. Wijburg MT, Witte BI, Vennegoor A, Roosendaal SD, Sanchez E, Liu Y, et al. MRI criteria differentiating asymptomatic PML from new MS lesions during natalizumab pharmacovigilance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1138–45.
13. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–7.
14. Engsig FN, Hansen ABE, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, 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.
15. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e618.
16. Clifford DB, De Luca 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: 438–46.
17. Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (Suppl 2): S8–12.
18. Schweitzer F, Laurent S, Cortese I, Fink GR, Silling S, Skripuletz T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: pathogenesis, diagnostic tools, and potential biomarkers of response to therapy. *Neurology* 2023; 101: 700–13.
19. De Mercanti SF, Gned D, Matta M, Iudicello M, Franchin E, Clerico M. Atypical multiple sclerosis lesions or progressive multifocal leukoencephalopathy lesions: that is the question. *J Invest Med High Impact Case Rep* 2020; 8: 2324709620939802.
20. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779–87.
21. Wattjes MP, Verhoeff L, Zentjens W, Killestein J, van Munster ET, Barkhof F, et al. Punctate lesion pattern suggestive of perivascular inflammation in acute natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: productive JC virus infection or preclinical PML-IRIS manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1176–7.
22. Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, Witte BI, Vos M de, Richert ND, et al. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 879–84.
23. Wattjes MP, Wijburg MT, van Eijk J, Frequin S, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, et al. Inflammatory natalizumab-associated PML: baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-IRIS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 535–41.
24. Wattjes MP, Vennegoor A, Mostert J, van Oosten BW, Barkhof F, Killestein J. Diagnosis of asymptomatic natalizumab-associated PML: are we between a rock and a hard place? *J Neurol* 2014; 261: 1139–43.
25. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)