

Oportunní infekce centrálního nervového systému u osob infikovaných lidským virem imunodeficiency

doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc.

Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní Nemocnice Bulovka, Praha

Postižení nervového systému se může objevit prakticky kdykoli v průběhu infekce lidským virem imunodeficiency (HIV). Onemocnění mohou být primární – způsobená přímo HIV – nebo sekundární – infekce vyvolané různými mikroorganismy nebo nádory. Jak se prohlubuje buněčný imunodeficit, vytváří se podmínky pro vznik oportunních infekcí. Ty zahrnují zejména tři typické diagnózy: toxoplazmovou encefalitidu, kryptokokovou meningitidu a progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Antiretrovirová terapie (ART) významně změnila výskyt nervových komplikací, oportunních infekcí ubylo, primární mozkový lymfom je dnes vzácný, nicméně i při nastavení účinného režimu lze prokázat u řady pacientů alespoň minimální známky neurokognitivní poruchy.

Klíčová slova: infekce lidským virem imunodeficiency (HIV), neurokognitivní porucha asociovaná s infekcí HIV, oportunní infekce, mozková toxoplazmóza, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), kryptokoková meningitida.

Opportunistic infections of the central nervous system in human immunodeficiency virus-(HIV-) infected individuals

Impairment of the nervous system may occur practically anytime during of human immunodeficiency virus (HIV)-infection. Diseases may be either primary – caused directly by HIV – or secondary – infections caused by various microorganisms or neoplasms. With worsening of cellular immunodeficiency, conditions for opportunistic infections arise. The opportunistic infections include particularly three typical diagnoses: toxoplasmic encephalitis, cryptococcus meningitis, and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Antiretroviral therapy (ART) has changed significantly incidence of CNS complications, opportunistic infections occur less frequently, primary cerebral lymphoma is rare nowadays. Nevertheless, after starting of an efficient regimen, at least minimal signs of neurocognitive disorder can be found in many patients.

Key words: HIV (human immunodeficiency virus) infection, HIV-associated neurocognitive disorders (HAND), opportunistic infection, brain toxoplasmosis, progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), *Cryptococcus meningitis*.

Úvod

Onemocnění nervového systému představují významný podíl zdravotní problematiky HIV pozitivních osob. Onemocnění mohou být primární – způsobena přímo HIV – nebo sekundární – infekce vyvolané různými mikroorganismy nebo nádory. Typickými nemocemi, které jsou vázány na hluboký buněčný imunodeficit, jsou oportunní infekce. Ty zahrnují zejména toxoplazmovou encefalitidu,

kryptokokovou meningitidu a progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Mezi další méně časté infekční nemoci patří hnisavá meningitida, mykobakteriální infekce včetně tuberkulózní meningitidy, neurosyfilis, cytomegalovirová (CMV) encefalitida a lumbosakrální polyradikulopatie.

Před používáním antiretrovirové terapie (dále ART), tj. ještě v 90. letech 20. stol., se postižení CNS vyskytovalo přibližně u třetiny

pacientů s AIDS. Se zavedením antiretrovirových léků do standardní péče o HIV pozitivní osoby zůstaly oportunní infekce časté u osob s dosud nedidiagnostikovanou infekcí HIV nebo non-adherentních HIV pozitivních osob, naopak u řádně soustavně léčených by se prakticky neměly objevit. Primární procesy související s HIV infekcí nervového systému vedou většinou k méně nápadným chronickým změnám nervového systému, popř. k po-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Hanuš Rozsypal, CSc., hanus.rozsypal@bulovka.cz

Klinika infekčních a tropických nemocí, 1. LF UK a FN Bulovka, Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 278–282

Článek přijat redakcí: 3. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 12. 4. 2021

malu progredujícímu onemocnění. Mohou mít zánětlivou, demyelinizační nebo degenerativní povahu.

Termín neurokognitivní poruchy spojené s HIV (HIV-associated neurocognitive disorders, HAND) se používá k popisu spektra poruch, které sahají od „asymptomatické“ neurokognitivní poruchy (asymptomatic neurocognitive impairment, ANI) přes mírnou neurokognitivní poruchu (minor neurocognitive disorder, MND) až po klinicky závažnou demenci. Nejtěžší forma, demence vázaná na infekci HIV (HIV-associated dementia, HAD), dříve označovaná také jako komplex demence AIDS (AIDS Dementia Complex, ADC) neboli HIV encefalopatie, je považována za nemoc definující AIDS. Většina pacientů infikovaných HIV má v průběhu onemocnění nějaký neurologický problém. I při nastavení účinné ART lze u citlivých neuropsychiatrických testů prokázat, že téměř polovina jedinců infikovaných HIV má mírné až středně závažné neurokognitivní poškození. Onemocnění míchy – myelopatie – se vyskytuje asi u 20 % pacientů s AIDS, často jako součást neurokognitivní poruchy spojené s HIV. Ve skutečnosti má 90 % pacientů s myelopatií asociovanou s HIV určité doklady o nástupu demence, což naznačuje, že za oba stavy mohou být zodpovědné podobné patologické procesy.

Symptomatologie

Oportunní infekce CNS zůstávají i v současnosti významným tématem. **Bolest hlavy a horečka** i při negativitě meningeálních jevů jsou možnými projevy kryptokokové meningitidy. **Výpadek čítí, hybnosti, fatická porucha**, výpadek zorného pole ukazují na ložiskový proces mozku, který se potvrdí zobrazovacím vyšetřením (CT či MR zobrazení mozku). **Křeče** mohou být důsledkem oportunních infekcí, novotvarů nebo encefalopatie HIV. Záchvaty se vyskytují u pacientů s mozkovou toxoplazmózou, s primárním lymfomem, s kryptokokovou meningitidou a i samotnou HIV encefalopatií. Vzhledem k různým lékovým interakcím mezi antiepileptiky a antiretrovirotyky je často nutné monitorovat hladiny léků.

Zobrazovací vyšetření

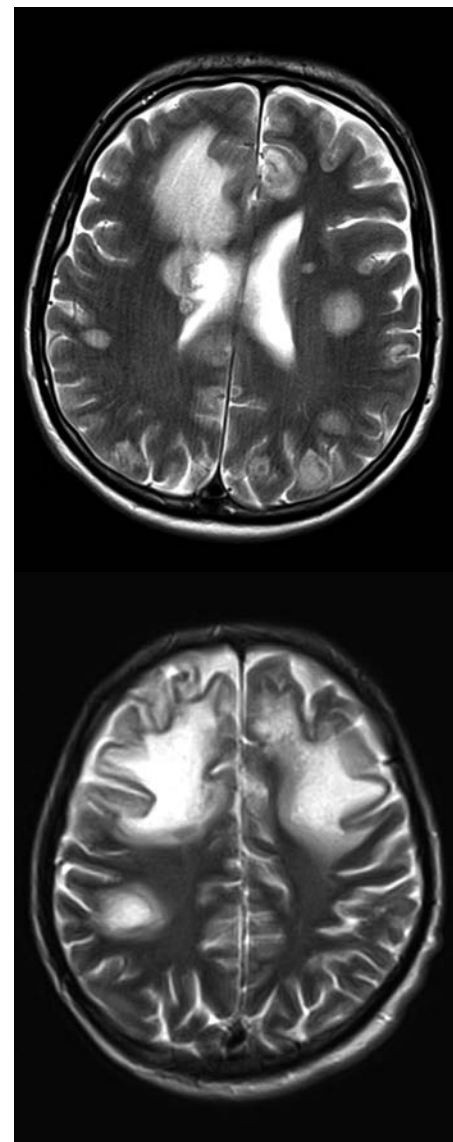
V diagnostice ložiskových procesů mozku má rozhodující slovo zhodnocení nálezů

v zobrazovacích vyšetřeních (CT či MRI). Podle charakteru lézí – na CT hypodenzních, v T2 váženém MR obraze hypersignálních – lze s vysokou mírou pravděpodobnosti rozhodnout o přiřazení k jedné ze dvou nejčastějších diagnóz. Ložiska u mozkové toxoplazmózy jsou mnohočetná, okrouhlá, menší než 4 cm, v kortikomedulární junkci, v obou hemisférách, s postkontrastním lemem, s perifokálním edémem a expanzivně se chovající (obr. 1). Ložiska u PML jsou mnohočetná, laločnatě kopírující kůru, různě velká, bez akumulace kontrastní látky, v subkortikální bílé hmotě, postihující více parietální a okcipitální lalok, bez perifokálního edému a bez expanzivního chování (obr. 2) (Walot, 1996). Výjimek z rentgenového obrazu je ale množství a jsou poněkud časté. Ložiska u PML na CT nemusí být žádná – opožděje se za MRI, mohou být ojedinělá (unifokální) – diagnostická rozvaha nad solitární lézí je ještě širší, lokalizovaná jinde než v bílé hmotě hemisfér koncového mozku a mozečku – i v šedé hmotě, v bazálních gangliích, kmeni, kůře a s postkontrastně se sytícím lemem, vzácně i expanzivně se chovající – zejména u PML v rámci syndromu imunitní obnovy (IRIS). Ložisko primárního mozkového lymfomu je vzácný nález. Je spíše solitární, hypo- až izodenzní a často obklopené postkontrastně se sytícím lemem, velké a expanzivně se chovající.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je fokální zánětlivé postižení bílé hmoty mozku vyvolané polyomavírovou infekcí. Úhrnný výskyt PML v populaci je zaznamenán v 4,4 případech na 100 000 obyvatel/rok (Eng, 2006). U infikovaných HIV relativně častý (3–7 % pacientů s AIDS) (Antinori, 2001). Reaktivace latentní infekce JC virem vzniká při těžkém buněčném imunodeficitu (charakterizovaném poklesem počtu CD4+ lymfocytů obvykle pod 100 bb/μl) (White, 2011). Morfologickým korelátém PML jsou ložiska demyelinizace hlavně v parietálních, méně okcipitálních, pak frontálních a nakonec temporálních lalocích (obr. 3 a 4). Méně často je postižena šedá hmota, zejména bazálních ganglií. PML může zasáhnout i mozeček, mozkový kmen a corpus callosum. Příznaky

Obr. 1 a 2. Srovnání obrazu mnohočetných ložisek mozkové toxoplazmózy a progresivní multifokální leukoencefalopatie v T2 váženém MR obraze



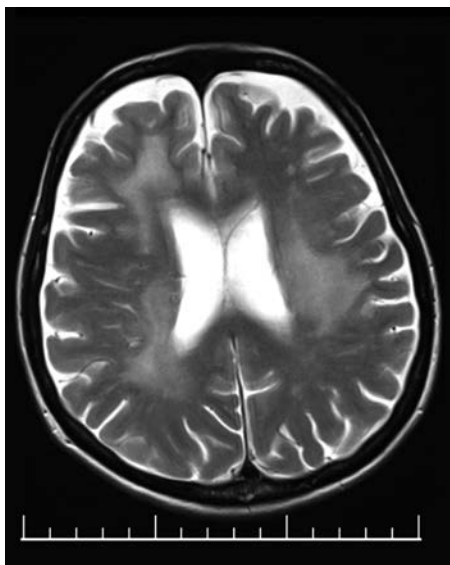
PML záleží na přednostní lokalizaci lézí. U nemocného zvolna nastupují porucha hybnosti končetin, porucha vize, poruchy paměti, bolesti hlavy, křeče a poruchy koordinace a rovnováhy. Objektivně se prokáže ložiskový neurologický nález – spastická monoparéza či hemiparéza, výpadek zorného pole, bývají změny osobnosti, bradypsychie a známky demence. Časté jsou motorické poruchy jako ataxie, adiadochokineze a titubace. Je popisován i záchvat křečí. Poruchy čítí, horečka a bolesti hlavy jsou neobvyklé a svědčí spíše pro mozkovou toxoplazmózu. Onemocnění má chronický, progredující průběh. Vývoj vede během řady týdnů až měsíců k úplné ztrátě soběstačnosti a pohyblivosti.

Vzhledem k tomu, že onemocnění začíná ve většině případů pozvolna jako unifokální

Obr. 3. Objemné hypodenzní ložisko bílé hmoty celého frontálního laloku vpravo



Obr. 4. Oboustranně v bílé hmotě paraventrikulárně místa splývající T2/FLAIR hypersignální okrsky s restrikcí perfuze, bez zřetelných expanzních projevů a syčení u PML



(nikoli multifokální) proces subkortikální bílé hmoty, stanovení diagnózy může narazit na jistá úskalí. DNA JCV v likvoru (málo senzitivní), teoreticky biopsie mozku a histologické vyšetření mozkové tkáně a průkaz JC viru (hybridizací in situ a PCR) mohou mít význam.

V éře před antiretrovirovou léčbou (ART) se udával medián přežití od prvních příznaků 3–6 měsíců; jinde se uvádí, že do osmi měsíců umírá asi 80 % pacientů. Progrese byla pomalejší při vyšších hodnotách CD4+ lymfocytů (nad 200 bb/μl) (Berenguer, 2003; Falco, 2008; Marzocchetti, 2009). Účinná léčba neexistuje, ART může (po počátečním paradoxním zhoršení mechanismem IRIS) zpomalit progresi.

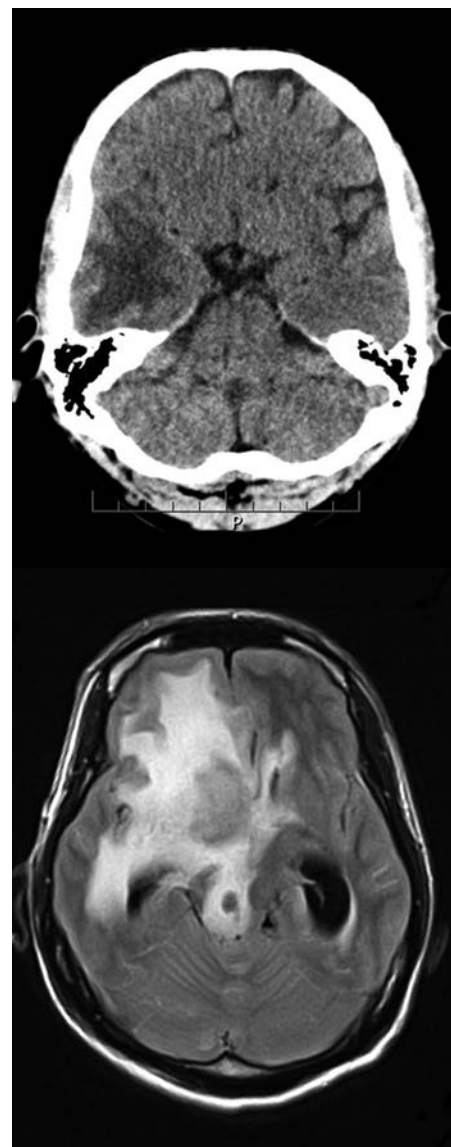
V minulosti zkoušené léky jako foscarnet, interferon, cytostatika jako topotecan a irinotecan nebo cytarabin, se neukázaly být účinnými (Hall, 1998; Royal, 2003). Naděje se vkládaly do cidofoviru a camptothecinu (DeLuca, 2008).

Toxoplazmóza mozku

Toxoplazmová encefalitida je hlavní klinickou manifestací toxoplazmózy u HIV infikovaných osob s těžkým imunodeficitem. V USA se vyskytuje u 3–10 % pacientů s AIDS, v evropských zemích je incidence vyšší, což je dáno i vyšší séroprevalencí toxoplazmózy. Onemocnění se manifestuje při poklesu CD4+ lymfocytů pod 150 bb/μl (Suzuki, 2002).

Jedná se o fokální encefalitidu nebo mozkový absces, obvykle lokalizované na hranici bílé hmoty a kůry (v oblasti kortikomedulární junkce), v bazálních gangliích, hypofýze či mozkovém kmeni. Onemocnění začíná pozvolna během několika týdnů, vzácněji je začátek náhlý. K hlavním subjektivním příznakům patří bolest hlavy (někdy lokalizovaná), slabost až porucha hybnosti končetiny a porucha vědomí (dezorientace, kóma) nebo porucha kognitivních funkcí a psychotické příznaky. Jindy se onemocnění ohlásí záchvatem křečí (většinou jacksonského typu). Často bývá horečka. Objektivně je významným fokální neurologickým nálezem – podle lokalizace lézí se objevuje hemiparéza, parézy mozkových nervů, hemisenzitivní výpadek, intencní tremor, ataxie, choreatické či atetoidní dyskineze nebo výpadek zorného pole. Meningeální jevy bývají jen vzácně pozitivní. Onemocnění bez léčby progreduje a je vždy smrtelné, naopak včas nasazená léčba bývá obvykle úspěšná. Ke klinickému zlepšení dochází na léčbě v průběhu 2–3 týdnů, úplná regrese CT nálezu se dostaví během 3–8 týdnů, vzácně později. Periferně lokalizované mozkové léze reagují na léčbu rychleji. Diagnóza se stanoví z klinického obrazu (ložiskový neurologický nález nebo porucha vědomí) a typického nálezu na CT či MRI vyšetření. Významný laboratorní nález je pozitivní titr protilátek proti toxoplazmóze. Obvyklý je anamnestický titr (pozitivita protilátek ve třídě IgG), nulový titr mluví proti diagnóze toxoplazmózy. Za pozitivní titry se považují hodnoty nižší než u imunokompetentních osob. Nejdůležitějším nálezem v pomocných vyšetřeních je obraz fokálních lézí na

Obr. 5 a 6. Mozková toxoplazmóza u pacienta s AIDS: v CT obraze hypodenzní ložisko vpravo s naznačeným postkontrastně se sytícím lemem a kolaterálním edémem, rozsáhlé ložisko mozkové toxoplazmózy v MR zobrazení se svítícím perifokálním edémem chovajícím se expanzivně



CT event. MRI (obr. 5 a 6). Byly popsány výše. Změny likvorových parametrů jsou nespecifické: bývá hyperproteinóza a často lehká mononukleární pleocytóza. Diagnózu potvrdí dobrý efekt léčby po 2, popř. 3 týdnech, kdy dojde ke klinickému zlepšení a zmenšení mozkových lézí v zobrazovacích vyšetřeních (na MRI do 2 týdnů).

V terapii je neúčinnějším léčebným režimem kombinace pyrimethaminu se sulfadiazinem, popř. klindamycinem (Katlama, 1996; Chirgwin, 2002).

Kryptokoková meningitida

Kryptokoková meningitida je zánět mozkomíšních plen vyvolaný kvasinko-

vým mikroorganismem rodu *Cryptococcus*. Kryptokoková meningitida postihuje asi 6–12 % pacientů s AIDS. Jako iniciální indikativní onemocnění se vyskytuje jen ve 2 %, což znamená, že se jedná spíše o pozdní komplikaci infekce HIV. Výskyt v Evropě je – ostatně jako u mnoha jiných systémových mykóz – nižší než v Severní Americe. Výskyt onemocnění je vázán na pokles CD4+ lymfocytů pod 100 bb/μl, přenos se uskutečňuje hlavně inhalací prachu z ptáčích exkrementů. Začátek onemocnění je obvykle nenápadný. Hlavními klinickými příznaky jsou bolest hlavy a horečka. Ostatní příznaky se vyskytují s podstatně nižší frekvencí. Proto je narůstající bolest hlavy u pacienta s hlubokým imunodeficitem při infekci HIV i při absenci jiných symptomů závažným nálezem. Dalšími příznaky jsou nauzea a zvracení, jiné se vyskytují u méně než třetiny nemocných. Jsou to alterace psychického stavu a meningeální jevy. Křeče a fokální neurologický nález jsou relativně vzácné. Mohou být výrazem přítomnosti kryptokokomu. Jinými závažnými projevy jsou poruchy hlavových nervů, poruchy vizu i ztráta sluchu. Onemocnění probíhá chronicky (několik týdnů), méně často akutně (několik dnů). Není neobvyklé, že od začátku onemocnění ke stanovení diagnózy uplyne i několik týdnů. K diagnóze zásadně přispívá kryptokoková antigenemie. Přítomnost kryptokokového kapsulárního antigenu v séru se prokazuje zejména latexovou aglutinací. Rozhodující význam má lumbální punkce. Lymfocytární pleocytóza bývá přítomna jen u 20 % případů, hyperproteinóza a hypoglykorachie asi u poloviny pacientů a alespoň jeden abnormální parametr má asi 85 % pacientů s kryptokokovou meningitidou. Normální cytologický a biochemický nález proto nesmí odradit

od dalšího vyšetření ke stanovení diagnózy kryptokokózy. Mozkomíšni mok se vyšetřuje mikroskopicky – tušovou metodou, kulturačně a latexovou aglutinací na přítomnost kryptokokového antigenu. Zatímco tušová metoda svědčí až o vysokém množství blastocyst, kultivace a vyšetření antigenu v likvoru jsou vysoce citlivé a jejich negativita mluví proti diagnóze. Stanovení antigenu v likvoru je nejen vysoce senzitivní, ale i vysoce specifickou metodou, protože antigen obvykle nepřechází hematoencefalickou bariérou. Ostatní nálezy u zobrazovacích (CT, MRI) a pomocných (EEG) vyšetření nejsou specifické.

Prognóza je vážná. Neléčené onemocnění končí vždy smrtí, léčené případy jsou zatíženy vysokou letalitou. Základním lékem kryptokokové meningitidy je amfotericin B – konvenční nebo na tukovém nosiči (Wei, 2003). Výhodné je současné podávání flucytosinu. Ten sice dovoluje snížit dávku amfotericinu B, ale nevýhodou je jeho hematotoxicita a dlouhodobě špatná dostupnost. Po iniciální terapii amfotericinem B se pokračuje v podávání flukonazolu (Powderly, 1996). Své místo má i léčebné provádění lumbálních punkcí při velmi vysokém intrakraniálním tlaku (Fessler, 1998; Graybill, 2000).

Závěr pro praxi

Zejména mozková toxoplazmóza a PML jsou velmi častými indikativními diagnózami pro AIDS. Ložiskový proces mozku typicky s chyběním elevace zánětlivých ukazatelů má v diferenciálně diagnostické úvaze vést i k vyloučení infekce HIV. Při průkazu infekce HIV by nález neměl být interpretován jen jako metastázy do mozku, aby se neztrácel cenný čas marným pátráním po kryptogenním tumoru. V této době je nejúčelnějším postupem urych-

leně doplnit vyšetření protilátek anti-HIV a po průkazu infekce HIV imunologické vyšetření, event. virová nálož HIV a protilátky proti toxoplazmóze. Při pozitivní sérologii toxoplazmózy v podmínkách imunodeficitu s poklesem alespoň < 150 bb/μl se zahajuje terapeutický pokus s protitoxoplazmovou léčbou. Druhé velmi časté vysvětlení ložiskového procesu – PML je diagnózou prognosticky velmi nepříznivou, z toho důvodu prodloužení způsobené protitoxoplazmovou léčbou je akceptovatelné. Mozková toxoplazmóza je i u nás relativně velmi častá diagnóza a na HIV centrech s ní jsou velké zkušenosti. Rovněž PML je poměrně časté onemocnění u HIV pozitivních. Nežřídká se na diagnózu myslí a podezření na diagnózu PML se vysloví, není snadné ji definitivně rozhodnout a potvrdit (Rozsypal, 2013). Problémem se ukázaly atypické nebo minimálně vyjádřené léze na zobrazovacích metodách (opoždování morfologického obrazu, ojedinělá – unifokální, lokalizovaná jinde než v bílé hmotě hemisfér koncového mozku a mozečku – i v šedé hmotě, v bazálních gangliích, kmeni, kůře a dokonce s postkontrastně se sytícím lemlem a expanzivně se chovající). Neukázala se vždy úzká vazba na imunodeficit a může postihnout i jedince s počtem CD4+ lymfocytů vyšším než 200 bb/μm. Senzitivita molekulárně genetického průkazu JC viru v mozkomíšním moku se ukazuje relativně nízká, v literatuře je referováno o senzitivitě asi 80 %. Dokonce histologický nález považovaný za zlatý standard diagnózy může selhat, protože nalezená zánětlivá celulóza je interpretována jako sekundární změna při jiném procesu CNS. AR léčbou je možno stav stabilizovat, léčbu je nutné zahájit i za cenu rizika zhoršení v rámci IRIS. V tomto případě je možné sáhnout po steroidech (Tan, 2009).

LITERATURA

1. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Grissetti S, Murri R, Alba L, Ciancio B, Soldoni F, Larussa D, Ippolito G, De Luca A. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323–328.
2. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Drona F, Baraia-Etxaburu J, Domingo P, Márquez M, Rodríguez-Arondo FJ, Laguna F, Rubio R, Rodrigo HL, Mallolas J, de Miguel D. GESIDA 11/99 Study Group. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1047–1052.
3. Chirgwin K, Hafner R, Lepout C, Remington J, Andersen J, Bosler EM, Roque C, Rajcic N, McAuliffe V, Morlat P, Jayawe-

- ra DT, Vilde JL, Luft BJ. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. *AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. Clin Infect Dis* 2002; 34: 1243–1250.
4. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Taoufik Y, Miralles P, Marra ChM, Antinori A, Gesida 9/99, IRINA, ACTG 363 Study Groups. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759–1767.
5. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, See-

- ger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006; 67(5): 884–6.
6. Falco V, Olmo M, del Saz SV, Guelar A, Santos JR, Gutiérrez M, Colomer D, Deig E, Mateo G, Montero M, Pedrol E, Podzamczar D, Domingo P, Llibre JM. Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J AIDS* 2008; 49: 26–31.
7. Fessler RD, Sobel J, Guyot L, Crane L, Vazquez J, Szuba MJ, Diaz FG. Management of elevated intracranial pressure in patients with Cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17(2): 137–42.
8. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W,

Cloud G, Riser L, Hamill R, Dismukes W. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis* 2000; 30(1): 47–54.

9. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, McArthur J, Hollander H, Yainnoutsos C, Major E, Millar L, Timpone J. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345–1351.

10. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 268–275.

11. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2009; 73: 1551–1558.

12. Powderly WG. Recent advances in the management of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22(Suppl 2): S119–S123.

13. Royal W 3rd, Dupont B, McGuire D, Chang L, Goodkin K, Ernst T, Post MJ, Fish D, Pailloux G, Poncelet H, Concha M, Apuzzo L, Singer E. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9: 411–419.

14. Rozsypal H, Jilich D, Hubáček P, Holub M. Úskalí diagnostiky progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů infikovaných lidským virem imunodeficiency – kazuistika.

Česk Slov Neurol N 2013; 76/109(4): 501–507.

15. Suzuki Y. Immunopathogenesis of cerebral toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 186(Suppl. 2): S234–S240.

16. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72(17): 1458–1464.

17. Walot I, Miller BL, Chang L, Mehringer CM. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 906–19.

18. Wei H, Hai W, Wanqing L. Clinical study on liposomal amphotericin B (AmBisome) in deep fungal infections in China. *Mycoses* 2003; 46(1–2): 24–28.

19. White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy – revisited. *J Infect Dis* 2011; 203: 578–586.