

# Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia u pacjenta z chłoniakiem rozlanym z dużych limfocytów B i zespołem nabytego niedoboru odporności

## Progressive multifocal leukoencephalopathy in patient with diffuse large B-cell lymphoma and acquired immunodeficiency syndrome

Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus<sup>1</sup>, Agnieszka Lewosiuk<sup>1</sup>, Zuzanna Walkowiak<sup>1</sup>, Wojciech Pauli<sup>2</sup>, Grzegorz Rutkowski<sup>3</sup>, Miłosz Parczewski<sup>4</sup>, Mirosław Franków<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim, Collegium Medicum, Uniwersytet Zielonogórski, Gorzów Wielkopolski

<sup>2</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej,

Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim

<sup>3</sup>Oddział Neurologii, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim

<sup>4</sup>Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

### Streszczenie

*Chłoniak rozlany z dużych limfocytów B (DLBCL) to jeden z najczęściej występujących chłoniaków. Leczeniem z wyboru jest zastosowanie immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) co 21 dni oraz, w wybranych przypadkach, uzupełniającej radioterapii. Chłoniak ten, podobnie jak inne chłoniaki nie-Hodgkina, może stanowić chorobę wskaźnikową zespołu nabytego niedoboru odporności u pacjentów zakażonych wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV). Zarówno zakażenie HIV czy choroba rozrostowa układu krwiotwórczego, jak i terapia przeciwciałem monoklonalnym może prowadzić do reaktywacji latentnego zakażenia wirusem Johna Cunninghama i rozwinięcia wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii.*

**Słowa kluczowe:** postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, wirus Johna Cunninghama, chłoniak rozlany z dużych limfocytów B, ludzki wirus niedoboru odporności

*Hematologia 2019; 10, 4: 187–196*

### Abstract

*Diffused large B-cell lymphoma (DLBCL) is an aggressive and one of the most common lymphomas. The treatment of choice is R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) immunochemotherapy. In some cases also radiotherapy is indicated. DLBCL and other non-Hodgkin lymphomas maybe an acquired immune deficiency syndrome defining condition in human immunodeficiency virus (HIV) infection, and therefore indication for testing for this virus. Not only HIV infection, but lymphoma as well as immunotherapy may lead to John Cunningham virus reactivation and development of the progressive multifocal leukoencephalopathy.*

**Key words:** progressive multifocal leukoencephalopathy, John Cunningham virus, diffuse large B-cell lymphoma, human immunodeficiency virus

*Hematologia 2019; 10, 4: 187–196*

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Brzeźniakiewicz-Janus, Katedra i Klinika Hematologii, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim, ul. Jana Dekerta 1, 66–400 Gorzów Wielkopolski, e-mail: k.brzeznikiewicz@wp.pl

## Wprowadzenie

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) jest rzadką chorobą demielinizacyjną, u podłoża której leży reaktywacja latentnego zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JCV, *John Cunningham virus*) [1]. Wirus ten nazwano od imienia i nazwiska chorego na chłoniaka Hodgkina, u którego obecność wspomnianego wirusa wykryto po raz pierwszy. Wirus JC należy do rodziny poliowirusów ludzkich, do której należą również wirusy BK, WU, KI i poliowirus komórek Merkla (MCV, *Merkel cell polyomavirus*). Wirus JC jest powszechnie występującym patogenem, z którym kontakt ma większość ludzkiej populacji. Przypuszczalnie najczęściej zakażeń ma miejsce w dzieciństwie. Podaje się, że 50–90% populacji wykazuje obecność przeciwciał przeciwko temu wirusowi [2].

Infekcja ma charakter bezobjawowy i nie stanowi zagrożenia dla osób immunokompetentnych, natomiast jest niebezpieczna dla osób z zaburzeniami odporności. Do zakażenia najczęściej dochodzi poprzez spożycie lub aspirację skażonej wody [3]. Wirus rozprzestrzenia się drogą krwionośną. Po wnikięciu do organizmu człowieka i przebyciu bezobjawowego uogólnionego zakażenia przechodzi w infekcję obwodową. Wówczas lokalizuje się w układzie nerwowym, drogach moczowych, szpiku, migdałkach, śledzionie, a następnie przechodzi w formę latentną i w tej postaci może pozostawać przez wiele lat.

W strukturze DNA wirusa wyróżnia się trzy regiony — wczesny kodujący, późny kodujący oraz niekodujący region regulatorowy. Stabilna i latentna postać wirusa nazywana jest formą archetypową. U pacjentów z upośledzoną funkcją limfocytów T dochodzi do patologicznej rearanżacji regionu regulatorowego DNA wirusa, co prowadzi do powstania formy bardziej agresywnej, a następnie do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [4].

W przebiegu PML dochodzi do demielinizacji komórek nerwowych oraz patologicznej zmiany dendrocytów. Objawy kliniczne choroby mają charakter progresywny i różnią się zależnie od umiejscowienia zmian w układzie nerwowym. Należą do nich: zaburzenia widzenia, niedowład, zaburzenia mowy, chodu, równowagi, czucia, zmiany zachowania, postępujące otępienie. Opisywano również przypadki napadów drgawkowych. Najczęściej choroba przebiega bez bólów głowy, gorączki i wymiotów [5].

Występowanie objawowej infekcji JCV opisywane jest u osób z zakażeniem wirusem nabytego

niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) (ok. 80% przypadków chorych z rozpoznaniem PML), chorobami limfo- i mieloproliferacyjnymi (13%), leczonych immunosupresyjnie w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych (3%), osób po przeszczepieniach narządów (5%) [6]. Istotnym czynnikiem ryzyka jest terapia analogami puryn oraz przeciwciałami monoklonalnymi, takimi jak rytuksymab, natalizumab czy efalizumab [7]. Szczegółowy wykaz substancji wykorzystywanych w leczeniu hematologicznym, których stosowanie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PML, przedstawiono w tabeli 1 [8]. Niniejsza praca jest opisem przypadku pacjenta z reaktywacją JCV po leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*).

## Opis przypadku

Pacjenta w wieku 40 lat skierowano do kliniki hematologii z rozpoznaniem chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B (DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*) (Ki-67+ 95%) ustalonym na podstawie badania histopatologicznego szyjnego węzła chłonnego.

Wyjściowo, w badaniach laboratoryjnych, stwierdzono niewielką leukocytozę (liczba krwinek białych [WBC, *white blood count*] 11,63 G/l [zakres referencyjny 4,00–10,00 G/l], bezwzględna liczba neutrofilów [ANC, *absolute neutrophil count*] 9,44 G/l [zakres referencyjny 2,0–7,5 G/l]) podwyższone stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny (6,47 mg/l) [zakres referencyjny 0,7–1,8 mg/l]) cechy uszkodzenia komórki wątrobowej (podwyższoną do aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT, *alanine aminotransferase*] 201 j./l), aminotransferazy asparaginianowej [ASpAT, *aspartate aminotransferase*] 43 j./l [zakres referencyjny 15–35 j./l]) oraz gamma-glutamylotransferazy [GGTP, *gamma-glutamyl transpeptidase*] 98 j./l [zakres referencyjny 15–85 j./l]). Nie odnotowano innych odchyłań biochemicznych. Wykaz wymienionych w pracy badań przedstawiono w tabeli 2.

W celu oceny zaawansowania choroby wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*), w której uwidoczniono pojedyncze węzły chłonne o dłuższym wymiarze 12–14 mm w okolicy podżuchwowej i pojedyncze w jamie brzusznej. W CT głowy opisano pojedynczą zmianę w lewej półkuli mózdzku będącą pozostałością po przebytych w przeszłości epizodzie naczyniowym, poza tym nie uwidoczniono innych zmian w OUN. W badaniu pozytonowej tomografii emi-

**Tabela 1.** Wykaz substancji, których stosowanie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (opracowanie własne na podstawie Piccinni i wsp. [8] oraz charakterystyk produktów leczniczych)**Table 1.** List of substances whose use may be associated with an increased risk of multifocal progressive leukoencephalopathy (own study based on Piccinni et al. [8] and summaries of product characteristic)

Grupa leków	Lek	Mechanizm działania
Glikokostykosteroidy	Wszystkie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejsza gromadzenie się białych krwinek i ich adhezję do śródbłonna</li> <li>Hamuje fagocytozę</li> <li>Obniża liczbę limfocytów, monocytów i eozynofiliów</li> <li>Hamuje IgE-zależną produkcję histaminy</li> <li>Hamuje produkcję leukotrienów</li> <li>Hamuje produkcję i uwalnianie IFN-<math>\gamma</math>, IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, GM-CSF</li> </ul>
Leki alkilujące	Cyklofosfamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawą działania immunosupresyjnego jest efekt cytotoksycznego oddziaływania grup alkilowych aktywnych metabolitów na limfocyty T i B w fazie ich proliferacji prowadzącego do upośledzenia zarówno odpowiedzi humoralnej, jak i komórkowej</li> </ul>
	Dakarbazyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mechanizm działania nie jest znany; najprawdopodobniej hamuje syntezę puryn, działa alkilująco oraz wchodzi w reakcje z grupami SH</li> </ul>
Analogi puryn	Fludarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamuje wzrost komórek poprzez działanie hamujące na reduktazę rybonukleotydową, polimerazę <math>\alpha/\delta</math> i <math>\epsilon</math> DNA, primazę DNA i ligazę DNA, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA, oraz częściowe zahamowanie polimerazy II RNA zmniejszające syntezę białek</li> </ul>
	Azatiopryna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stanowi antymetabolit dla zasad purynowych</li> <li>Wbudowuje do łańcucha DNA tioanalogi puryn, zaburzając jego syntezę</li> <li>Hamuje proliferację komórek układu immunologicznego</li> </ul>
	Kladrybina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Powoduje rozpad helisy DNA, wbudowując się w miejsce deoksyadenozyny, skutkiem czego jest apoptoza komórki</li> <li>Działa na limfocyty i monocyty proliferujące i nieproliferujące, zaburzając syntezę i naprawę DNA</li> <li>Indukuje apoptozę limfocytów</li> </ul>
	Nelarabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prowadzi do kumulacji metabolitu ara-GTP w blastach białaczkowych, wskutek czego dochodzi do preferencyjnego wbudowywania ara-GTP do DNA komórki, co hamuje syntezę DNA, a następnie apoptozę. Limfocyty T wykazują większą wrażliwość na działanie nelarabiny</li> </ul>
Antymetabolity	Metotreksat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamuje syntezę nukleotydów purynowych i tymidynianów potrzebnych w procesie syntezy i naprawy łańcucha DNA oraz replikacji komórek</li> <li>Hamuje syntezę RNA i białek</li> <li>Wykazuje swoiste działanie na komórki proliferujące, głównie w fazie S</li> </ul>
Przeciwciała monoklonalne	Rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selektywnie wiąże się z antygenem CD20</li> <li>Powoduje lizę komórek CD20+ w mechanizmach zależnych od układu dopełniacza, komórkowej cytotoksyczności zależnej od przeciwciał oraz apoptozy</li> </ul>
	Obintuzumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiąże się z antygenem CD20</li> <li>Bezpośrednio indukuje apoptozę</li> <li>Pośredniczy w mechanizmie komórkowej cytotoksyczności zależnej od przeciwciał</li> <li>Wywołuje rekrutację komórek efektorowych Fc<math>\gamma</math>RIII+, wskutek czego prowadzi do fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał</li> </ul>
	Brentuksymab	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiąże się z antygenem CD30</li> <li>Po związaniu kompleks ADC-CD30 ulega internalizacji i transmisji do przestrzeni lizosomalnej. Wskutek wewnątrzkomórkowej proteolizy jest uwalniany lek cytotoksyczny prowadzący do rozerwania sieci mikrotubuli, następuje zatrzymanie cyklu komórkowego i selektywna apoptoza komórek CD30+</li> </ul>
Leki immunosupresyjne	Cyklosporyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamuje komórkowe oraz humoralne reakcje immunologiczne</li> <li>Modyfikuje przewlekłe procesy zapalne</li> <li>Zmniejsza produkcję i sekrecję limfokin (np. IL-2), czynnika wzrostu komórek (TCGF)</li> <li>Wpływa na limfocyty Th</li> <li>Hamuje fazę indukcji w procesie proliferacji komórek limfatycznych</li> <li>Wpływa na fazy (fazy G0 i G1) cyklu komórkowego, jednak nie narusza przebiegu cyklu</li> </ul>

→

**Tabela 1 (cd).** Wykaz substancji, których stosowanie może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (opracowanie własne na podstawie Piccinni i wsp. [8] oraz charakterystyk produktów leczniczych)

**Table 1 (cont.).** List of substances whose use may be associated with an increased risk of multifocal progressive leukoencephalopathy (own study based on Piccinni et al. [8] and summaries of product characteristic)

Grupa leków	Lek	Mechanizm działania
	Mykofenolan mofetylu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Działa cytostatycznie na limfocyty T i B</li> <li>Selektywnie i odwracalnie hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozyny uczestniczącą w syntezie nukleozydów guanozynowych</li> <li>W ognisku zapalnym ogranicza liczbę limfocytów i monocytów bez wpływu na aktywność neutrofilów</li> </ul>
	Takrolimus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hamuje zależne od jonów wapnia szlaki sygnałowe limfocytów T, co zapobiega transkrypcji i syntezie IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 oraz cytokin, takich jak GM-CSF, TNF-<math>\alpha</math> i IFN-<math>\gamma</math></li> <li>Hamuje powstawanie limfocytów cytotoksycznych biorących udział w odrzucaniu przeszczepu</li> <li>Hamuje uwalnianie mediatorów zapalenia z eozynofiliów, bazofilów i komórek tucznych skóry</li> </ul>
Antybiotyk antacyklinowy	Mitoksantron	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiąże się z DNA i prowadzi do zaburzenia translacji DNA, transkrypcji do RNA i syntezy białek</li> <li>Silnie hamuje topoisomerazę II</li> <li>Wykazuje zdolność chelatowania metali</li> <li>Najsilniejsze działanie wykazuje w komórkach i w fazach G2, G0 i S</li> <li>Powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T i B, makrofagów, upośledzenie prezentacji antygenów, upośledzenie sekrecji IFN-<math>\gamma</math>, TNF-<math>\alpha</math> i IL-2</li> </ul>
Cytostatyk fazowo-specyficzny (alkaloid)	Winkrystyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprzez wiązanie z tubuliną hamuje tworzenie mikrotubuli, co prowadzi do uszkodzenia wrzeciona podziałowego i zahamowania podziału komórkowego na etapie metafazy</li> <li>Hamuje mechanizmy naprawy DNA i syntezę RNA w komórkach nowotworowych</li> </ul>

IgE (*immunoglobulin E*) — immunoglobulina typu E; IFN- $\gamma$  — interferon  $\gamma$ ; IL (*interleukin*) — interleukina; TNF- $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$* ) — czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ; GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) — czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów; SH — sulfohydrylowa; TCGF (*T-cell growth factor*) — czynnik wzrostu komórek T; ara-GTP — *arabinosylguanine triphosphate*

**Tabela 2.** Wybrane parametry stanowiące odchylenie w wynikach laboratoryjnych u opisywanego pacjenta

**Table 2.** Selected parameters constituting a deviation in the laboratory results in the described patient

Badany parametr	Wyniki pacjenta	Zakres referencyjny
<b>Wyjściowo</b>		
Liczba leukocytów (WBC) [G/l]	11,63	4,00–10,00
Liczba neutrofilów (ANC) [G/l]	9,44	2,0–7,5
Beta2-mikroglobulina [mg/l]	6,47	0,7–1,8
Aminotransferaza alaninowa (AlAT) [j./l]	201	15–45
Aminotransferaza asparaginianowa (ASpaT) [j./l]	43	15–35
Gamma-glutamylotransferaza [j./l]	98	15–85
Anty-HCV	+	–
Anty-HIV	+	–
<b>Po stwierdzeniu objawów neurologicznych</b>		
Hemoglobina (Hb) [g/dl]	11,4	12,2–18,1
Liczba leukocytów (WBC) [G/l]	2,48	4,00–10,00
Liczba neutrofilii (ANC) [G/l]	1,51	2,0–7,5
Białko C-reaktywne (CRP) [mg/dl]	0,2	0,0–0,9
<b>Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego po stwierdzeniu objawów neurologicznych</b>		
Glukoza [mg/dl]	44	55–80
Odczyn Pandy'ego	+	–
Cytoza [kom/ $\mu$ l]	8	0–5
Białko [mg/dl]	53	15–45

WBC — *white blood count*; ANC — *absolute neutrophil count*; AlAT — *alanine aminotransferase*; ASpaT — *aspartate aminotransferase*; HCV (*hepatitis C virus*) — wirusowe zapalenie wątroby typu C; HIV (*human immunodeficiency virus*) — wirus nabytego niedoboru odporności; CRP — *C-reactive protein*

syjnej (PET, *positron emission tomography*) stwierdzono obecność powiększonych węzłów chłonnych w strefie wnęki wątroby oraz powiększoną śledzionę, jednak nie uchwycono wzmoczonego metabolizmu fludeoksyglukozy (FDG) w tych obszarach.

Na podstawie uzyskanych wyników określono stopień zaawansowania DLBCL na: 0 według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), III według klasyfikacji z Lugano, 2 — małe ryzyko według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*).

Przy przyjęciu pacjent podał, że w przeszłości przebył terapię w związku z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*), jednak nie dostarczył dokumentacji medycznej potwierdzającej ten fakt. Poza tym nie był leczony z powodu innych schorzeń przewlekłych. W badaniu przedmiotowym był wyczuwalny palpacyjnie guz szyi. Poza tym nie stwierdzono innych odchyłeń w tym badaniu. Pacjent zanegował występowanie objawów ogólnych, w tym: nawracających gorączek, utraty masy ciała, potliwości nocnej. Nie stwierdzono odchyłeń w badaniu neurologicznym, a wywiad neurologiczny nie był obciążony. W trakcie diagnostyki wstępnej u pacjenta uzyskano dodatni wynik w kierunku obecności przeciwciał anti-HCV oraz testu przesiewowego w kierunku zakażenia HIV. Wynik potwierdzono z użyciem testu *Western blot*. W badaniu molekularnym nie wykazano aktywnej replikacji HCV.

Pacjenta zakwalifikowano do leczenia wstępnie metyloprednizolonem w dawce 0,5 mg/kg mc./dobę oraz zaplanowano terapię cytostatyczną po rozpoczęciu terapii zakażenia HIV. W ramach profilaktyki zakażeń dołączono do leczenia trimetoprim z sulfometoksazolem w dawce 960 mg stosowany 2 razy/dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) co drugi dzień oraz acyklowir (800 mg/d. w 2 dawkach podzielonych *p.o.*).

Pacjenta skierowano na oddział chorób zakaźnych, gdzie został zakwalifikowany do leczenia antyretrowirusowego. Otrzymał raltegrawir w dawce 0,4 mg podawanej 2 razy/dobę oraz emtrycytabinę z dizoproksylem tenofowiru dawce 200/245 mg raz na dobę. W trakcie hospitalizacji na oddziale chorób zakaźnych u chorego rozpoznano półpasiec i konieczna była terapia acyklowirem w dawce terapeutycznej (800 mg 4  $\times$ /d. *p.o.*). Uzyskano stopniowe ustąpienie objawów.

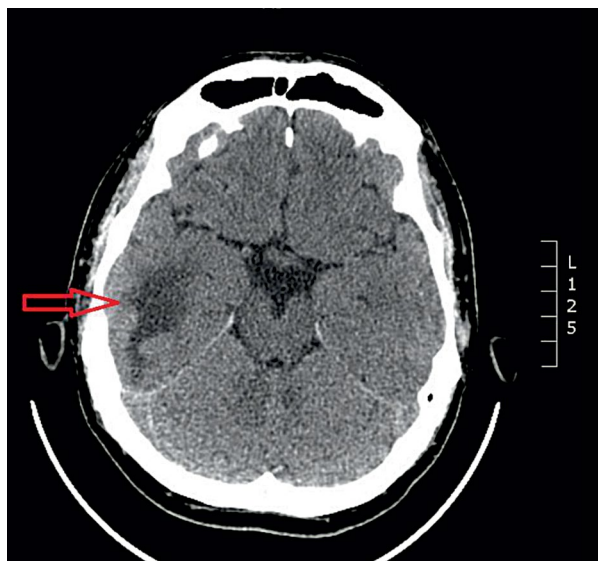
Po rozpoczęciu leczenia antyretrowirusowego chorego zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu R-CHOP (rytuksymab w skojarzeniu z doksorubicyną, wikrystyną, cyklofosfamidem i prednizonem). Łącznie otrzymał trzy cykle

tego leczenia. Po drugim i trzecim cyklu obserwowano liczne powikłania infekcyjne o etiologii bakteryjnej (*Haemophilus influenzae*) i grzybiczej (*Candida albicans*) wymagające włączenia leczenia celowanego zgodnego z uzyskanym antybiogramem (flukonazol 400 mg/d. *p.o.* w 2 dawkach podzielonych oraz amoksycylina z kwasem klawulanowym 1000 mg aplikowanego 2  $\times$ /d. *p.o.*).

W terminie planowego podania czwartego cyklu chemioterapii pacjenta hospitalizowano w trybie nagłym z powodu jakościowych zaburzeń świadomości (okresowe splątanie), upośledzenia funkcji poznawczych w postaci zaburzeń pamięci krótkotrwałej, trudności w rozpoznawaniu twarzy i ograniczenia orientacji auto- i allopsychicznej, które współwystępowały z zaburzeniami zachowania (agresja), bezsennością, zaburzeniami widzenia (diplopia), słuchu i równowagi. Dodatkowo w badaniach laboratoryjnych (*patrz* tab. 1) stwierdzono niedokrwistość (11,4 g/dl; stopień 0 wg Światowej Organizacji Zdrowia [WHO, *World Health Organization*]) oraz leukopenię (WBC 2,48 G/l; liczba ANC 1,51 G/l), bez podwyższenia parametrów zapalnych (stężenie białka C-reaktywnego [CRP, *C-reactive protein*] 0,2 mg/dl). W wykonanej w trybie pilnym CT głowy w prawym płacie skroniowym i ciemieniowym stwierdzono hipodensyjne obszary nieulegające wzmocnieniu po podaniu środka kontrastującego (ryc. 1). Wysunięto wówczas podejrzenie zmian zapalnych. W celu pogłębienia diagnostyki wykonano badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy, w którym uwidoczniono wiele zmian patologicznych. W istocie białej prawego płata skroniowego opisano obszar o wymiarach 53  $\times$  30 mm, o niskich sygnałach w sekwencji T1 oraz wysokich sygnałach w sekwencji T2, który nie wykazywał wzmocnienia kontrastowego. Na obwodzie zmiany stwierdzono niewielkiego stopnia ograniczenie dyfuzji. Kora mózgowa w sąsiedztwie opisywanego obszaru nie była objęta procesem patologicznym. Ponadto na obwodzie lewej półkuli mózdzku stwierdzono zmiany wielkości do 13 mm o nieregularnych zarysach i o sygnałach płynu, których tło określono jako najprawdopodobniej pozawałowe.

W trakcie hospitalizacji wykonano punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) do badania cytologicznego, mikrobiologicznego i immunofenotypowego. W badaniu ogólnym CSF (*patrz* tab. 1) stwierdzono obniżone stężenie glukozy (44 mg/dl [zakres referencyjny 55–80 mg/dl]), słabo dodatni odczyn Pandy'ego, miernie podwyższoną cytozę (8 kom/ $\mu$ l) oraz podwyższone stężenie białka (53 mg/dl [zakres





**Rycina 1.** Badanie tomografii komputerowej (CT) głowy ukazujące w płacie skroniowym prawej półkuli mózgu rozlany, hipodensyjny obszar rozciągający się w obrębie istoty białej

**Figure 1.** A computed tomography (CT) scan of the head showing a diffused, hypodensed area in the temporal lobe of the right hemisphere of the brain extending within the white matter

referencyjny 15–45 mg/dl]), w posiewach CSF nie stwierdzono wzrostu bakterii ani grzybów, a w badaniu metodą cytometrii przepływowej nie wykazano obecności komórek chłoniaka. Na podstawie analizy molekularnej metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*) wykluczono zakażenia wirusem Epsteina-Bárr (EBV, *Epstein-Bárr virus*), wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), wirusem opryszczki pospolitej (HSV, *herpes simplex virus*) oraz *Toxoplasma gondii*. Mimo ujemnych wyników badań mikrobiologicznych do leczenia dołączono empiryczną, szerokospektralną antybiotykoterapię penetrującą do OUN z zastosowaniem meropenemu (2 g dożylnie [*i.v.*, *intravenously*] dawkowane 3 ×/d.). W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano częściowe, ale krótkotrwałe wycofanie się objawów neurologicznych (poprawa w zakresie stanu świadomości, kontaktu z pacjentem oraz orientacji co do miejsca, czasu i własnej osoby). Po około 14 dniach wykonano kontrolne badanie MRI głowy. Zmiana opisywana wcześniej w obrębie prawego płata skroniowego uległa progresji. Pojawiły się również nowe ogniska o podobnym charakterze, zlokalizowane na granicy korowo-podkorowej w obu płatach czołowych.

Progresję zmian od pierwszego badania MRI do kontrolnego ukazano na rycinach 2–4.

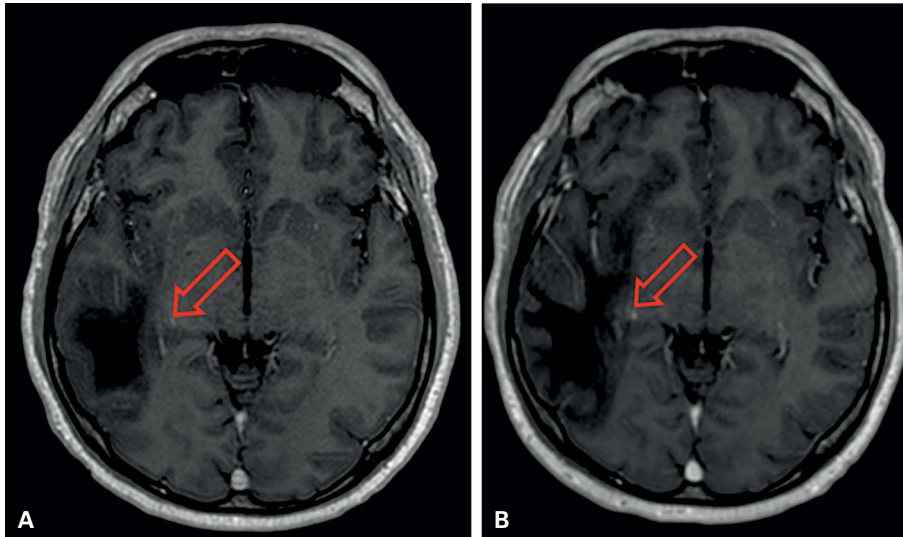
Ze względu na niejasny obraz zmian w OUN i pojawienie się kolejnych ognisk o niepewnym charakterze dołączono do leczenia deksametazon (24 mg w 3 dawkach podzielonych we wlewie *i.v.*) oraz zaplanowano badanie PET-CT w celu oceny pod kątem obecności procesu rozrostowego. Pacjenta skierowano do kliniki chorób zakaźnych, gdzie w toku diagnostyki nie stwierdzono cech aktywnej infekcji OUN, jednak obserwowano dalszą progresję zaburzeń widzenia i zachowania, w związku z czym ponownie wykonano MRI głowy. Na podstawie uzyskanego obrazowania wysunięto podejrzenie PML, a jako mniej prawdopodobne — nacieczenie przez komórki chłoniaka. Wobec powyższego przeprowadzono kolejną punkcję lędźwiową. W posiewie CSF ponownie nie stwierdzono wzrostu kolonii bakterii ani komórek chłoniaka w ocenie cytometrycznej. Uzyskano także ujemne wyniki badań CSF w kierunku antygenów grzybiczych i zakażenia HCV, wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), HIV, CMV oraz EBV. Panel wirusologiczny CSF rozszerzono o badanie w kierunku zakażenia JCV metodą RT-PCR i uzyskano  $9,48 \times 10^5$  kopii DNA.

W powtórnie wykonanym badaniu PET-CT nie wykazano obecności metabolicznej aktywności chłoniaka w obrębie OUN. Na podstawie objawów klinicznych oraz uzyskanych wyników badań rozpoznano PML.

W związku z zakażeniem JCV, po konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych, ustalono brak możliwości leczenia przyczynowego. Wdrożono leczenie objawowe oraz utrzymano wcześniej wdrożone leczenie antyretrowirusowe. Pacjent w tym czasie wymagał również rozpoczęcia leczenia objawowego z powodu reaktywacji EBV. Ostatecznie zdyskwalifikowano go z dalszego leczenia cytostatycznego. Chorego skierowano do hospicjum, gdzie zmarł po 4 miesiącach od ustalenia rozpoznania.

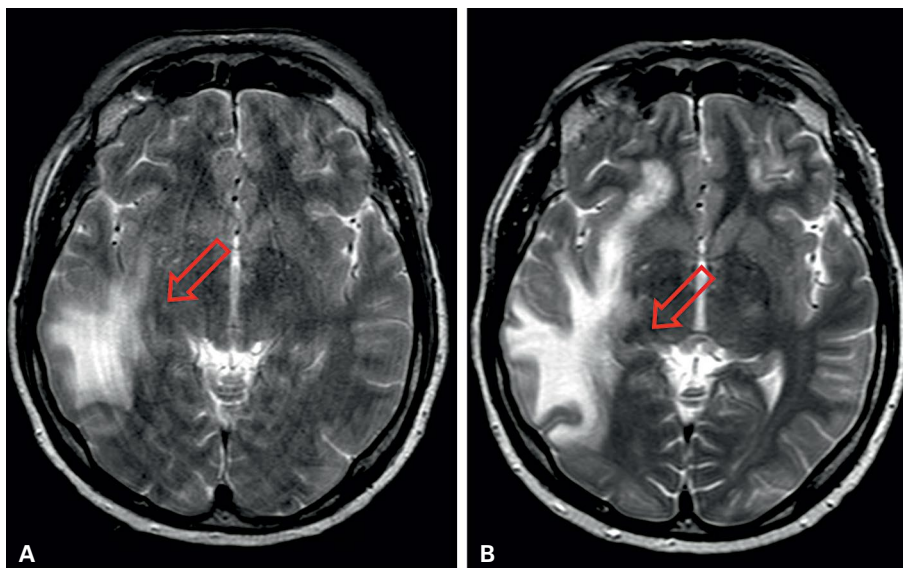
## Dyskusja

Reaktywacja zakażeń latentnych, takich jak JCV, stanowi istotne i coraz częstsze wyzwanie kliniczne i diagnostyczne wśród osób z szeroko pojętymi niedoborami odporności. Zgodnie z opisem przypadku powyżej w zakresie diagnostyki obrazowej metodą z wyboru jest badanie MRI wykazujące większą czułość i specyficzność od badania CT. Zmiany w przebiegu PML są widoczne jako hipointensywne w obrazach T1-zależnych



**Rycina 2A.** Obrazowanie w sekwencji T1 po podaniu środka kontrastującego ukazujące w istocie białej prawego płata skroniowego rozlany obszar obniżonego sygnału. Nie stwierdzono patologicznego wzmocnienia kontrastowego; **B.** Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego wykazujące znaczną progresję rozmiarów patologicznego obszaru. Obejmuje on istotę białą zarówno prawego płata skroniowego, jak i czołowego

**Figure 2A.** Imaging in the T1 sequence after administration of the contrast agent showing in the white matter of the right temporal lobe a diffuse region of the reduced signal. No pathological contrast enhancement was found; **B.** Control magnetic resonance imaging showing significant progression of pathological area size. It includes the white matter of both the right temporal and frontal lobes

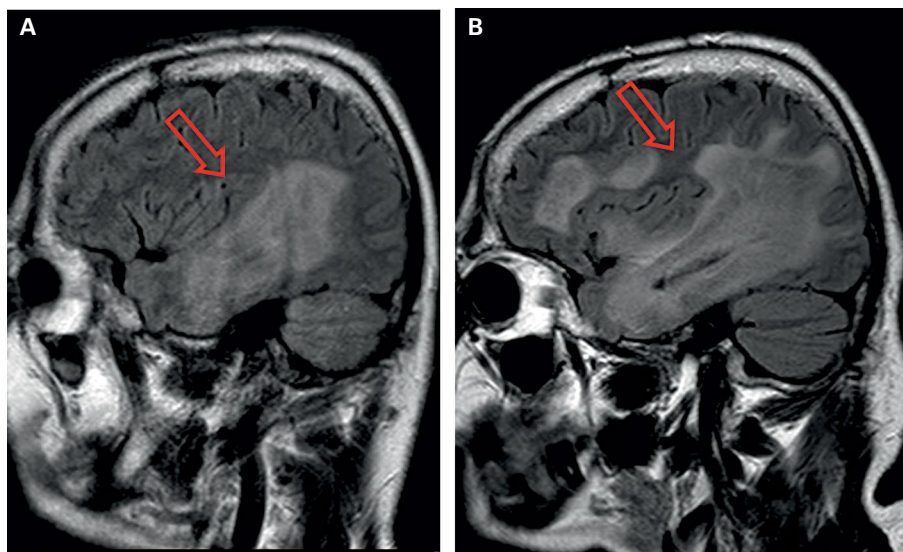


**Rycina 3A, B.** Obrazowanie w sekwencji T2 ukazujące w obrębie istoty białej obszar jednorodnie podwyższonych sygnałów oszczędzający korę mózgową

**Figure 3A, B.** T2 sequence imaging showing within the white matter a region of uniformly elevated signals saving the cerebral cortex

oraz hiperintensywne w obrazach T2-zależnych, szczególnie w sekwencji FLAIR i, co jest typowe, nie wykazują wzmocnienia kontrastowego.

W zapisie elektroencefalograficznym (EEG) u chorych na PML często stwierdza się niecharakterystyczne uogólnione lub ogniskowe zwolnienie



**Rycina 4A, B.** Kontrolne badanie rezonansu magnetycznego — obrazowanie w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR) w projekcji strzałkowej wykazujące progresję rozmiarów patologicznego obszaru w istocie białej prawego płata czołowego i skroniowego

**Figure 4A, B.** Control magnetic resonance imaging — fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging in sagittal projection showing progression of the size of the pathological area in the white matter of the right frontal and temporal lobe

czynności bioelektrycznej mózgu. Badanie CSF zwykle wykazuje mierną pleocytozę (do 20 komórek w  $\text{mm}^3$ ), nieznacznie podwyższone stężenie białka oraz prawidłowe wartości glukozy [9], co obserwowano u opisywanego pacjenta. Rozpoznanie potwierdzono w badaniu CSF metodą PCR potwierdzającym obecność DNA wirusa JC. W przypadkach wątpliwych można wykonać biopsję mózgu. Procedura ta jest jednak obciążona 2-procentowym ryzykiem śmiertelności [7], a w analizowanym przypadku nie była konieczna.

W 2013 roku Amerykańska Akademia Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) opracowała konsensus, wykorzystując dowody kliniczne, obrazowe, patologiczne i wirusologiczne na poparcie diagnozy PML. W swoich rekomendacjach AAN wyróżniła dwa algorytmy diagnostyczne: 1) oparty na danych histopatologicznych oraz 2) oparty na danych klinicznych [7].

W algorytmie opartym na danych histopatologicznych (tab. 3) uwzględnia się trzy elementy: wynik klasycznego badania histopatologicznego, wyniki badań immunohistochemicznych lub za pomocą mikroskopii elektronowej oraz wynik badania molekularnego (badanie metodą PCR). Klasyczna triada histopatologiczna obejmuje demielinizację, powiększenie jąder oligodendroglu oraz obecność „dziwacznym” astrocytów.

Algorytm oparty na danych klinicznych (tab. 4) pozwala na rozpoznanie PML bez pobierania tkanki mózgowej. Obejmuje on trzy składowe: dane kliniczne, dane z badań obrazowych oraz wyniki badania CSF metodą PCR [10].

Rokowanie jest złe. Mediana przeżycia wynosi około 3 miesięcy. Nieliczni chorzy żyją dłużej niż 1 rok [11]. Obecnie nie ma swoistej terapii w przypadku zakażenia JCV.

U pacjentów zakażonych HIV reaktywacja zakażenia JCV oraz rozwój PML typowo rozwijają się w stanie głębokiego niedoboru odporności i zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*) przy liczbie limfocytów CD4 mniejszej niż  $50 \text{ komórek}/\mu\text{l}$ , ale również mogą być wyrazem zespołu zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*) występującego po wdrożeniu terapii antyretrowirusowej [12]. Obecność IRIS jest wyrazem poprawy funkcji układu immunologicznego, a jest on związany z odpowiedzią zapalną na klinicznie jawną lub latentną infekcję, po okresie immunosupresji. Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej związany z PML (PML-IRIS) może stanowić nawet 23% przypadków PML u pacjentów z AIDS [13]. W terapii można stosować steroidy (deksametazon w dawce dobowej 32 mg *i.v.* w 4 dawkach podzielonych



**Tabela 3.** Diagnostyka wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML) na podstawie wyniku histopatologicznego wyinków pobranych z biopsji mózgu z okolic zmienionych patologicznie**Table 3.** Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) based on histopathological findings from brain biopsy specimens from pathologically altered areas

Rozpoznanie PML	Klasyczna triada histopatologiczna	Immunohistochemia lub mikroskopia elektronowa	PCR tkanki w kierunku JCV
Definitywne	POZ	POZ	POZ
Definitywne	POZ	NEG/ND	POZ
Definitywne	POZ	POZ	NEG/ND
Prawdopodobne	POZ	NEG	NEG/ND
Możliwe	NEG	POZ	NEG/ND
Niemożliwe	NEG	NEG	NEG/ND

PCR (*polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy; JCV (*John Cunningham virus*) — wirus Johna Cunninghama; POZ — pozytywny; NEG — negatywny; ND — nie wykonano

**Tabela 4.** Diagnostyka wieloogniskowej postępującej leukoencefalopatii (PML) na podstawie danych klinicznych, wyników badań obrazowych oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w kierunku wirusa Johna Cunninghama (JCV)**Table 4.** Diagnosis of multifocal progressive leukoencephalopathy (PML) based on clinical data, imaging results and cerebrospinal fluid (CSF) polymerase chain reaction (PCR) testing for John Cunningham virus (JCV)

Rozpoznanie PML	Dane kliniczne	Dane z badań obrazowych	PCR CSF w kierunku JCV
Definitywne	POZ	POZ	POZ
Prawdopodobne	POZ	NEG	POZ
Prawdopodobne	NEG	POZ	POZ
Możliwe	POZ	POZ	NEG/ND
Możliwe	NEG	NEG	POZ
Niemożliwe	POZ	NEG	NEG
Niemożliwe	NEG	POZ	NEG
Niemożliwe	NEG	NEG	NEG

POZ — pozytywny; NEG — negatywny; ND — nie wykonano

przez 2 tygodnie lub metyloprednizolon w dawce 1 g/dobę *i.v.* przez 5 dni [14], ale skuteczność takiego postępowania jest ograniczona — średnia długość przeżycia pacjentów z PML zakażonych HIV, u których zastosowano skojarzoną terapię antyretrowirusową (*cART, combined antiretroviral therapy*), wynosi obecnie 1,8 roku [15].

W przypadku chorych poddawanych leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi (np. rytuksymabem) należy niezwłocznie przerwać terapię przy pierwszym podejrzeniu PML. Kontynuacja terapii jest możliwa po wykluczeniu zakażenia JCV.

Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko JCV. Możliwe jest wykonywanie badań w kierunku obecności przeciwciał przeciwko JCV, co pozwala na ustalenie ryzyka potencjalnego rozwinięcia się PML. W piśmiennictwie można znaleźć informację, że wyższe miano przeciwciał

wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwinięcia się leukoencefalopatii [16, 17].

## Podsumowanie

U pacjentów immunoniekompetyentnych należy pamiętać o możliwości rozwoju chorób oportunistycznych, w tym PML. Szczególną uwagę powinno się zwrócić na wystąpienie objawów ze strony OUN, takich jak zaburzenia świadomości, percepcji zmysłowej, funkcji poznawczych, zachowania, mowy czy koordynacji ruchowej. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia jest jednostką chorobową, która prowadzi do śmierci pacjenta. W procesie diagnostycznym należy uwzględnić badania obrazowe typu CT i MRI głowy oraz badanie CSF z oceną w kierunku zakażenia JCV. Dotychczas nie opracowano skutecznego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis.* 1983; 147(4): 676–684, doi: [10.1093/infdis/147.4.676](https://doi.org/10.1093/infdis/147.4.676), indexed in Pubmed: [6302172](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6302172/).
2. Saribas AS, Ozdemir A, Lam C, et al. JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Future Virol.* 2010; 5(3): 313–323, doi: [10.2217/fvl.10.12](https://doi.org/10.2217/fvl.10.12), indexed in Pubmed: [21731577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21731577/).
3. Gheuens S, Pierone G, Peeters P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(3): 247–254, doi: [10.1136/jnnp.2009.187666](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.187666), indexed in Pubmed: [19828476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19828476/).
4. Jensen PN, Major EO. A classification scheme for human polyomavirus JCV variants based on the nucleotide sequence of the noncoding regulatory region. *J Neurovirol.* 2001; 7(4): 280–287, doi: [10.1080/13550280152537102](https://doi.org/10.1080/13550280152537102), indexed in Pubmed: [11517403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517403/).
5. Carson KR, Focosi D, Major EO, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol.* 2009; 10(8): 816–824, doi: [10.1016/S1470-2045\(09\)70161-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70161-5), indexed in Pubmed: [19647202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19647202/).
6. Shah R, Bag AK, Chapman PR, et al. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol.* 2010; 65(6): 431–439, doi: [10.1016/j.crad.2010.03.001](https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.03.001), indexed in Pubmed: [20451009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451009/).
7. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology.* 2013; 80(15): 1430–1438, doi: [10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1), indexed in Pubmed: [23568998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23568998/).
8. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66(2): 199–206, doi: [10.1007/s00228-009-0739-z](https://doi.org/10.1007/s00228-009-0739-z), indexed in Pubmed: [19838692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19838692/).
9. Rowland LP. *Neurologia Merritta.* Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2004: 205–206.
10. Kulma-Kreft M, Leśniewski-Kmak K, Zaucha J. Diagnostyka i leczenie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii. *Acta Haematol Pol.* 2015; 46(4): 280–285, doi: [10.1016/j.achaem.2015.02.003](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.003).
11. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol.* 2006; 60(2): 162–173, doi: [10.1002/ana.20933](https://doi.org/10.1002/ana.20933), indexed in Pubmed: [16862584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16862584/).
12. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 425–437, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70040-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70040-5).
13. Sainz-de-la-Maza S, Casado JL, Pérez-Elías MJ, et al. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol.* 2016; 23(5): 919–925, doi: [10.1111/ene.12963](https://doi.org/10.1111/ene.12963), indexed in Pubmed: [26914970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26914970/).
14. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(10): 625–636, doi: [10.1016/S1473-3099\(09\)70226-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70226-9), indexed in Pubmed: [19778765](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19778765/).
15. Engsig FN, Hansen ABE, Omland LH, 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(1): 77–83, doi: [10.1086/595299](https://doi.org/10.1086/595299), indexed in Pubmed: [19007313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19007313/).
16. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. The effect of plasma exchange on serum anti-JC virus antibodies. *Mult Scler.* 2013; 19(7): 912–919, doi: [10.1177/1352458512467502](https://doi.org/10.1177/1352458512467502), indexed in Pubmed: [23232602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23232602/).
17. Ramqvist T, Dalianis T. Immunotherapeutic polyoma and human papilloma virus-like particles. *Immunotherapy.* 2009; 1(2): 303–312, doi: [10.2217/1750743X.1.2.303](https://doi.org/10.2217/1750743X.1.2.303), indexed in Pubmed: [20635947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20635947/).