HIV ENCEFALOPATIE

MUDr. Eduard Minks, MUDr. Jan Tomčík, MUDr. Robert Kuba, Ph.D.
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

HIV (human immunodeficiency virus) encefalopatie a progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) patří mezi progresivní onemocnění centrálního nervového systému u pacientů s AIDS. U HIV encefalopatie je podkladem onemocnění infekce centrální nervové soustavy virem HIV a u PML jako hlavní příčina reaktivace latentní papovavirové infekce (JC virus). Odhaduje se, že HIV encefalopatií je postiženo v průběhu AIDS cca 5–19 % pacientů a PML cca 2–5 % pacientů. Tato onemocnění se souhrnně vyznačují progredujícím neurologickým deficitem (u HIV encefalopatie spíše symetricky vyjádřeným, u PML lze najít fokální neurologický asymetrický deficit), na magnetické rezonanci jsou nacházena hyperintenzní ložiska v T2W (u PML charakteristicky multifokální, u HIV encefalopatie charakteristicky difuzně splývavá), laboratorně je nacházena leukopenie, v likvoru obraz serózního zánětu. Autoři prezentují vedle přehledu z literatury kazuistiku 32leté ženy, u které vedl souhrn klinického obrazu, laboratorních a zobrazovacích metod k diagnóze AIDS.
Klíčová slova: progresivní multifokální leukoencefalopatie, HIV encefalopatie, AIDS, HIV, PML, JC virus.

Neurol. pro praxi, 2006; 2: 111–113

HIV/AIDS

Začátek medicínské historie AIDS spadá do roku 1981, kdy byl poprvé popsán ve Spojených státech amerických. Nejprve se mluví o tzv. GRID (gay-related immune deficiency), poté o „Nemoci čtyř H" (homosexuálové, přistěhovalci z Haiti, uživatelé heroinu, hemofilici) a následně je onemocnění pojmenováno již nastálo na AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). V r. 1983 (téměř souběžně ve Francii a USA) je detekován původce nemoci. Nejprve je označen jako LAV (lymphadenopathy associated virus), později jako HIV. V r. 1986 je izolován další virus a označen jako HIV 2. HIV se řadí do čeledi Retroviridae, rodu Lentivirus, jeho hlavní složky jsou fosfolipidový obal, nukleoid (RNA) a enzym reverzní transkriptáza. HIV postihuje buňky imunitního systému, především ty, které nesou receptor CD 4+, ale infikuje také buňky jiných systémů, včetně nervového. HIV 1 (vyskytující se u nás) je značně plastický, snadno podléhá mutacím, dělí se na řadu dalších subtypů (rozlišení pomocí povrchových glykoproteinů) (5, 15, 18).

Za 2–8 týdnů po expozici vzniká (asi u poloviny infikovaných) akutní HIV infekce (primoinfekce), která může mít obraz celkového virového zánětu (influenza-like syndrom), nebo může vzácně proběhnout pod obrazem akutního neurologického onemocnění (serózní meningitis, encephalitis, myelitis, polyradikuloneuritis). Typické je, že tato fáze odeznívá spontánně. Nastává období latence – období bezpříznakové, nebo může akutní infekce přejít v perzistující generalizovanou lymfadenopatii. (Odhaduje se, že období latence může trvat až 15 let.) V době, kdy se sníží počet CD 4+ lymfocytů pod 500/μl, přechází nemoc do období symptomatické HIV infekce, které je charakterizováno častým výskytem „malých oportunních infekcí" (např. recidivující herpes zoster, kandidóza dutiny ústní, recidivující infekce cest dýchacích, kandidová vulvovaginitis). V dalším klinickém průběhu je nutno počítat s nástupem tzv. „velkých oportunních infekcí" a některými nádory (např. pneumocystová pneumonie, toxoplazmová encefalitida, infekce ***Mykobacterium turerculosis***, Kaposiho sarkom, maligní lymfomy). Tyto onemocnění indikují zařazení nemocného do stadia rozvinutého AIDS (5, 15, 18).

V České republice (občané České republiky + tzv. rezidenti – osoby jiné národnosti s dlouhodobým pobytem v ČR) bylo k 30/6/2005 evidováno 776 HIV pozitivních osob. Navíc je v ČR evidováno 224 cizinců (mimo počet občanů ČR a tzv. rezidentů) infikovaných virem HIV. Celkem je tedy u nás registrováno 1 000 HIV pozitivních. Celkově na světě k 31/12/2004 je 39,4 milionů HIV infikovaných, 4,9 milionů se infikovalo v r. 2004 a 3,1 milionů na AIDS v r. 2004 zemřelo (5, 18).

HIV encefalopatie

U velké části pacientů s AIDS dochází v průběhu onemocnění k postižení centrálního nervového systému. Některé práce, které hodnotí autoptické nálezy udávají, že až 85 % pacientů s klinicky rozvinutým AIDS má postižení CNS nejrůznější etiologie (12). Přibližně u 5–19 % pacientů s AIDS je diagnostikována HIV encefalopatie (7, 11, 12, 19). Jako synonyma jsou často používány termíny AIDS dementia complex, HIV-associated cognitive motor complex, AIDS related dementia.

Klinicky se jedná o subakutně progresivní postižení kognitivních, behaviorálních a motorických funkcí (z tohoto důvodu je používáno slovo „complex") s přežitím v řádu měsíců až let (medián přežití 1–4 roky v závislosti na terapii) (7). Jako nejčastější počáteční symptomy jsou uváděny poruchy paměti, koncentrace, zpomalené psychomotorické tempo. U poloviny pacientů však mohou předcházet poruchy motoriky či behaviorální poruchy (13). V průběhu se rozvine subkortikální demence, postižení motorických funkcí (porucha chůze, extrapyramidové a cerebellární příznaky, pyramidové iritační jevy), autonomní příznaky (inkontinence, impotence) (13). Stran postižení motoriky není typická lateralizace či asymetrie v neurologickém obraze. Pacienti často končí v mutizmu, s rozvratem osobnosti, paraplegií a inkontinencí. V některých případech je pozorován myoklonus (13).

HIV encefalopatie je způsobena infekcí makrofágů/mononukleárů a mikroglie virem HIV (zde je pozorována vysoká replikace viru) (13). Málo frekventně jsou postiženy oligodendrocyty, astrocyty (19). Postižená je především bílá hmota a subkortikální oblast, relativně ušetřen je kortex (13). Histopatologicky se rozlišují dva typy HIV encefalopatie: 1/ Progressive diffuse leukoencephalopathy, která je charakterizována difuzní ztrátou myelinu supra a infratentoriálně, s ojedinělými „multinucleated giant cells" a s malou či žádnou zánětlivou reakcí, 2/ Multinucleated giant cell encephalitis, pro kterou je charakteristická kumulace „multinucleated giant cells", dobře vyjádřená zánětlivá reakce a fokální nekrózy (12). V několika málo případech se tyto charakteristiky mohou překrývat (12).

Na MRI jsou v T2W nacházeny hyperintenzní ložiska v bílé hmotě hemisfér, méně často v oblasti bazálních ganglií, v kmeni mozkovém a mozečku (19). Zdůrazňovány jsou časté nálezy atrofie mozku a postižení splenium corporis callosi (4, 19). Léze jsou charakteristicky bilaterální, symetrické, difuzně splývavé (19). Mohou však být i lokalizovány unilaterálně a být asymetrické, pak zvláště v počátku onemocnění je někdy těžké rozlišit HIV encefalopatii od např. progresivní multifokální leukoencefalopatie (viz níže) (19). Nejsou známky expanzivního chování lézí, není patrný edém a postkontrastní enhancement. CT korelátem jsou hypodenzní ložiska v bílé hmotě bez projevů expanze, edému a bez postkontrastního enhancement. CT je všeobecně méně výtěžné při srovnání s MR vyšetřením (19).

Laboratorně je pokles CD 4+ lymfocytů pod 200/μl, v cerebrospinálním likvoru bývá pleocy-

tóza, elevována celková bílkovina a syntéza oligoklonálních pásů.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Další možnou formou neurologického postižení u AIDS je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Tato klinická jednotka byla původně popsána u nemocných s lymfoproliferativním onemocněním v r. 1958 (1) a všeobecně se vyskytuje u imunokompromitovaných nemocných. Jedná se fatální onemocnění CNS, jehož patogenetickou podstatou je multifokální demyelinizační postižení bílé hmoty. Vyskytuje se zhruba u 2–5 % pacientů s klinicky rozvinutým AIDS (2, 8, 12, 16).

Klinicky se jedná o rychle progredující onemocnění s medianem přežití ve chvíli stanovení diagnózy zhruba 6 měsíců (2). Jako nejčastější a zároveň iniciální symptomy PML jsou v literatuře uváděny: centrální paréza končetin, kognitivní porucha, porucha chůze, dysartrie a cefalea (2). V klinickém nálezu lze nalést fokální asymetrické neurologické příznaky (8, 16).

Etiologicky je vznik ložisek způsoben změnami při reaktivaci latentní papovavirové infekce (JC virus) na podkladě prolongovaného imunodeficitu. Histologicky je typickým nálezem demyelinizace s ušetřením axonů, zvýšený počet aktivovaných astrocytů, změněné oligodendrocyty s deformovanými jádry a se změnou chromatinu, nepřítomnost nekrózy a akutního zánětu, v oligodendroglii lze prokázat masivně přítomnost JC viru (8, 10).

MR mozku je pro detekci lézí senzitivnější než CT mozku. Léze jsou na MR umístěny nejvíce supratentoriálně, méně často zároveň infratentoriálně, výhradně infratentoriálně jen cca ve čtvrtině případů (2). Postižena je nejvíce bílá hmota subkortikálně, centrum semiovale, dále bývají léze v oblasti bazálních ganglií, kmene mozkového, v mozečku. Jen občasně bývá patrná atrofie mozku. Lokalizace je převážně frontální a parieto-okcipitální, léze jsou vícečetné, neohraničené, hyposignální v T1 a hypersignální v T2 vážení. Postkontrastní enhancement bývá pozorován dle některých zdrojů vzácně a pokud je přítomen, tak typicky pouze velmi slabě a na periferii jen některých lézí (2), jiní autoři přítomnost enhancement negují (8). Není patrný edém a expanzivní chování. Na CT odpovídá lézím nehomogenně solitárně či vícečetně snížená denzita až charakteru malacie (někdy je těžké odlišit vícečetné postischemické změny) (3).

Laboratorně likvorologické vyšetření prokazuje u většiny případů oligocytózu, u cca 1/3 pacientů bývá zjištěna mononukleární pleocytóza (spíše desítky než stovky buněk na 1 μl). Celková bílkovina je přibližně u poloviny případů normální, cca 1/4 pacientů má celkovou bílkovinu vyšší než 1 g/l (2). V likvoru lze metodou PCR prokázat JC virus, který diagnózu PML výrazně podporuje. V krevních testech je v době stanovení diagnózy PML ve většině případů pokles CD 4 lymfocytů pod 200 na 1 μl (2, 16).

Kazuistika

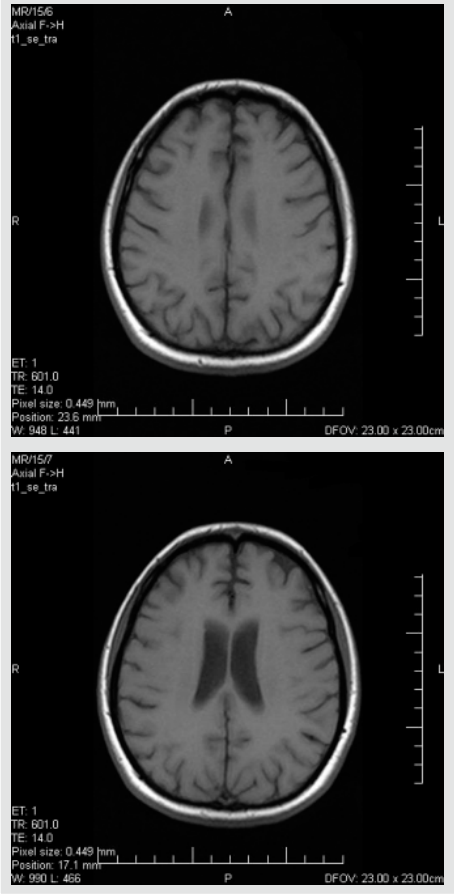
V červnu r. 2005 jsme přijali na Neurologickou kliniku FN u svaté Anny v Brně 32letou ženu k došetření poruchy chůze, slabosti a neobratnosti dolních končetin. Příznaky postupně progredovaly 4 měsíce. Dále při příjmu pacientka udávala intermitentní bolesti kyčelních kloubů, další senzitivní pozitivní symptomy udány nebyly. Rodinná, pracovní, sociální a osobní anamnéza byla bez pozoruhodností, pacientka byla dlouhodobě bez pravidelné farmakoterapie. V předchorobí byla anamnéza hospitalizace před 2 roky pro meningitis na cizím pracovišti v zahraničí a dlouhodobě intermitentně udávala subfebrilie a cefaleu. V předhospitalizační fázi bylo provedeno CT mozku s kontrastní látkou, kde byla popsána hypodenzita při dorzálním okraji levého frontálního rohu postranní komory, bez expanzivních projevů. V objektivním neurologickém nálezu byl kvadrupyramidový syndrom s akcentací na dolních končetinách, kde byla lehká paraparéza, na horních končetinách byly jen iritační symptomy, bez zjevné parézy. Chůze byla spasticko-paretického typu, hlavové nervy, čití bylo bez alterace, pacientka byla lucidní, orientovaná, meningeální jevy nebyly vyjádřeny, ostatní objektivní nález byl taktéž v normě. Za hospitalizace byla pacientka afebrilní, jen 1× byla naměřena teplota 37,2 °C. V laboratorním nálezu byla nápadná anémie (hemoglobin 10,8 g/dl, hematokrit 32,20 %), leukopenie se změnami v diferenciálním obraze (leukocyty celkem 2,9 × 10 na 9/l z toho segmenty 56 %, tyčky 4 %, lymfocyty 23 %, monocyty 9 %, eosinofily 5 %, basofily 2 %, myelocyty 1 %), vysoká sedimentace (94/102 mm). CRP byl v normě, fibrinogen lehce vyšší (4,4 g/l). V dalších laboratořích je negativní ASLO, revmatoidní faktor, několikanásobně jsou zvýšeny cirkulující imunokomplexy. Hematologické konzilium hodnotí tyto změny jako sekundární při zánětu nebo viróze. V provedené lumbální punkci byla patrná lehká mononukleární pleocytóza (9 mononukleárů na 1 μl.), celková bílkovina 0,7 g/l, porucha hematolikvorové bariéry. Motorické evokované potenciály jsou s prodloužením centrálního kondukčního motorického času v kvadrudistribuci, více je alterováno centrální vedení k dolním končetinám, zrakové evokované potenciály s prodloužením vlny P100 nad 130 ms oboustranně, bez snížení amplitudy. Následně byla provedena magnetická rezonance mozku s kontrastní látkou, kde byly patrné splývavé neohraničené změny bílé hmoty, supratentoriálně v T2W obrazech s maximem postižení frontálních laloků, dosahující až subkortikálně. Postiženo bylo i centrum semiovale, bílá hmota parietálních laloků a dolní okraj splenium corporis callosi. Kortex byl intaktní, postižení bez známek expanzivních projevů, postkontrastně bez enhancement. Dále byla patrná lehká difuzní kortikální atrofie. Nativně provedená MR krční a hrudní páteře byla bez patologie. Neuroradiolog nález při MR hodnotí jako disperzní zánětlivé změny nejspíše virové etiologie (viz obrázky 1, 2, 3). V séru a likvoru jsou negativní mycoplasma pneumonie, virus parotitidy, herpes simplex, virus klíšťové encefalitidy, varicella zoster, negativně vycházejí borrelie. Jako pozitivní vychází virus HIV 1.

Snímky v obrázcích 1, 2, 3 jsou publikovány s laskavým svolením Kliniky zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně. Popis snímků MUDr. Věra Feitová, přednosta kliniky doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

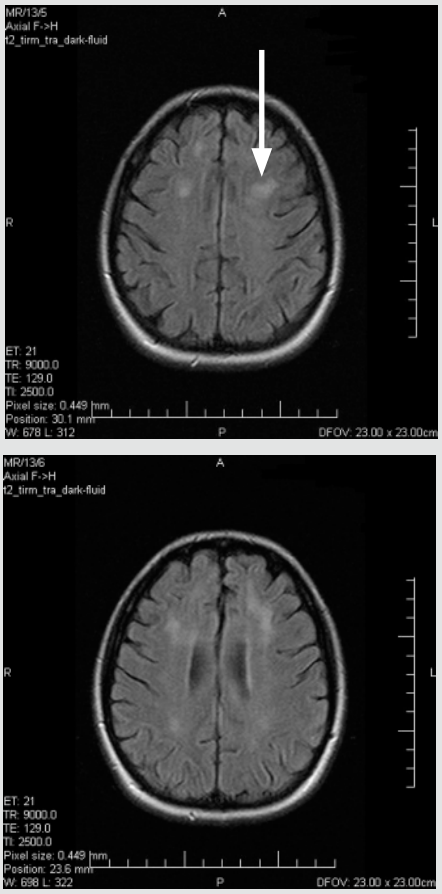
Závěr

Nález na magnetické rezonanci a symetričnost neurologického deficitu spíše směřují u naší pacientky k dg. HIV encefalopatie. Vzhledem k tomu, že jsme neprovedli PCR na JC virus v likvoru a neznáme další rychlost progrese klinického deficitu, je

Obrázek 1. T1W transverzální řezy, minimální změny v MR obraze



Obrázek 2. T2W MR snímky, FLAIR sekvence transverzální řezy prokazují neohraničené splývavé změny bílé hmoty supratentoriálně s maximem ve frontálních lalocích (viz šipka)



Obrázek 3. T2W MR snímky transverzální a sagitální řezy se změnou signálu v bílé hmotě hemisfér, maximum postižení ve frontálních lalocích dosahující až subkortikálně (viz šipky)

v další diferenciální diagnóze progresivní multifokální leukoencefalopatie, která by měla pro pacientku horší prognózu.

Vzrůstající počet HIV pozitivních a AIDS nemocných pacientů v naší republice s sebou nese stále větší pravděpodobnost záchytu tohoto onemocnění na neurologickém pracovišti, z důvodu neurologických komplikací choroby. Jednou z možných manifestací AIDS je HIV encefalopatie a progresivní multifokální leukoencefalopatie. K diagnostice tohoto u nás prozatím vzácného onemocnění vede progredující centrální neurologický deficit, MR a likvorologické vyšetření. Potvrzení předpokládané diagnózy AIDS poté podají sérologické metody. HIV encefalopatie a PML je v této chvíli již součástí diferenciální diagnostiky progredujícího neurologického deficitu zejména u mladých pacientů.

MUDr. Eduard Minks
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: eduard.minks@fnusa.cz

Literatura:

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukaemia and Hodgkin´s disease. Brain 1958; 81: 93–111.
2. Berger JR, Lorraine P, Douglas Lanska, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. Journal of NeuroVirology 1998; 4: 59–68.
3. Bohutová J, Štrof J, Staňková M. Postižení mozku u nemocných s HIV/AIDS v CT obraze. Čes. Radiol. 2001; 55: 351–355.
4. Broderick DF, Wippold FJ. 2nd, Clifford DB, Kido D, Wilson BS. White matter lesions and cerebral atrophy on MR images in patients with and without AIDS dementia complex. AJR AM J Roentgenol. 1993; 161: 177–181.
5. Brůčková M, Malý M, Vandasová J. Výskyt a šíření HIV/AIDS v ČR v roce 2005. http: //www.aids-hiv.cz/textova.htm.
6. Dolobel P, Brassat D, Delisle MB, Scaravilli F, Clanet M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV patient with normal CD 4 T/cell count and magnetic resonance imaging. AIDS 2004; 18: 702–704.
7. Dore JG, Macdonald A, Li Y, Kaldor JM, Brew BJ. Marked improvement in survival following AIDS dementia komplex in the era of highly aktive antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17: 1539–1545.
8. Giesen HJ, Neuen-Jacob E, Dorries K, Jablonowski H, Roick H, Arendt G. Diagnostic criteria and clinical procedures in HIV-1 associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Journal of Neurological Sciences 1997; 147: 63–72.
9. Goplen AK, Liestol K, Dunlop O, Bruun JN, Maehlen J. Dementia in AIDS patients in Oslo; the role of HIV encephalitis and CMV encephalitis. Scand J Infect Dis. 2001; 33: 755–758.
10. Gordon HY, Hidvegi DF, Cajulis RS, Brody BA, Levy RM. Cytomorphology of Progressive Multifocal Leukoencephalopythy (PML). Diagnostic Cytopathology 1996; 14: 4–9.
11. Chiesi A, Vella S, Dally LG, Pedersen C, Danner S, Johnson AM, Schwander S, Goebel FD, Gluser M, Antunes F. Epidemiology of AIDS dementia complex in Europe. AIDS in Europe Study Group. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996; 11: 39–44.
12. Kleihues P, Leib SL, Strittmatter Ch, Wiestler OD, Lang W. HIV Encephalopathy: Incidence, Definition and Pathogenesis. Acta Pathologica Japonica 1991; 41: 197–205.
13. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementi komplex: I. Clinical features, II Neuropathology.Ann Neurol. 1986; 19: 517–525.
14. Petito CK, Roberts B. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. Am J Pathol 1995; 146: 1040–1044.
15. Roháčová H. Neuroinfekce minimum pro praxi. Praha: Triton 2001. 71–75 s.
16. Sanchez CA, Garcia-Gil D, Martinez SS, Lama GM, Gonzalez SA, Quirell BA, Progressive multifocal leukoencephalopathy in acquired immunodeficiency syndrome. Rev Clin Esp. 1994; 194: 13–16.
17. Vazeux R, Cumont M, Girard PM, Nassif X, Trotot P, Marche C, Matthiessen L, Vedrenne C, Mikol J, Henin D. Severe encephalitis resulting from coinfections with HIV and JC virus. Neurology. 1990; 40: 944–948.
18. Webové stránky Národního programu boje proti AIDS v České republice. (2005). http: //www.aids-hiv.cz.
19. Whiteman MLH, Bowen BC, Post MJD, Bell M.D. Intracranial infection. In: Scott W. Atlas. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. Lippincott Raven Publishers Philadelphia New York 1996: 715–722.