

## Opryszczkowe zapalenie mózgu przebiegające w postaci szybko narastającego zespołu otępiennego u chorej na reumatoidalne zapalenie stawów, leczonej infliksymabem

*Herpes simplex encephalitis in a patient with rapid progressive dementia, suffering from rheumatoid arthritis and treated with infliximab*

Justyna Swarowska-Knap<sup>1</sup>, Anna Raczkiewicz<sup>1</sup>, Jacek Staszewski<sup>2</sup>, Renata Piusińska-Macoch<sup>2</sup>, Anna Chmielik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Neurologii Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Radiologii Lekarskiej Wojskowego Instytutu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

**Słowa kluczowe:** infliksymab, postępująca rozsiana leukoencefalopatia, opryszczkowe zapalenie mózgu, wirus *Herpes simplex*.

**Key words:** infliximab, PML – progressive multifocal leucoencephalopathy, HSE – herpes simplex encephalitis, HSV – herpes simplex virus.

### Streszczenie

Przedstawiono przypadek 53-letniej chorej na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o ciężkim, opornym na standardowe leczenie przebiegu, leczonej wieloma lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) oraz glikokortykosteroidami, u której w trakcie leczenia antycytokinowego (infliksymabem) wystąpiły objawy szybko narastającego zespołu otępiennego. Ze względu na coraz powszechniejsze zastosowanie leków antycytokinowych nie tylko w dziedzinie reumatologii, coraz częściej w literaturze światowej pojawiają się doniesienia o związanych z ich stosowaniem działaniach niepożądanych, w tym powikłaniach infekcyjnych i zaburzeniach ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia neurologiczne obserwowano w trakcie leczenia wszystkimi inhibitorami czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Wśród nich występowały: parestezje (65% chorych), zaburzenia widzenia związane z zapaleniem nerwu wzrokowego (40% chorych) i splątanie (25% chorych). Ponadto, wg danych literaturowych, u chorych na RZS leczonych immunosupresyjnie istnieje większe niż w populacji ogólnej ryzyko poważnych infekcji oraz reaktywacji latentnych infekcji wirusowych, w tym infekcji wirusami z rodziny *Herpesviridae* i wirusem JC. Ze

### Summary

We report a case of a 53-year-old woman with refractory rheumatoid arthritis (RA), which is resistant to standard therapy, treated with synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in monotherapy as well as combined therapy (e.g. leflunomide, methotrexate, cyclosporine, sulfasalazine) and steroids, who developed symptoms of rapidly progressive dementia after infliximab administration. Due to the recent increase in the use of biological drugs, not only in the area of rheumatology, more and more reports about their side effects have been submitted, which involve infections and central nervous system disturbances. Neurological disturbances were observed in the course of therapy with all types of TNF- $\alpha$  inhibitors. They include: paraesthesiae (65%), visual disturbances associated with ocular nerve inflammation (40%) and confusion (25%). Moreover, available literature data suggest that patients with RA treated with immunosuppressive therapy, incur a higher risk of either serious infections or activation of latent virus infections like Herpes or JC virus than the healthy population. In view of a potential connection of severe cognitive disorder with infliximab therapy, we made an assumption of progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) result-

### Adres do korespondencji:

lek. Justyna Swarowska-Knap, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM, CSK MON, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa 44, e-mail: jswarowska@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 15.03.2011 r.

względu na możliwy związek szybko ujawniających się zaburzeń neurologicznych z leczeniem infliksymabem wysunięto u pacjentki podejrzenie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML), będącej wynikiem aktywacji utajonej infekcji wirusem JC. W wykonanym badaniu MRI mózgowia stwierdzono obecność hiperintensywnych zmian zlokalizowanych w istocie białej oraz szarej płatach czołowych i skroniowych, które nie dawały efektu masy (ryc. 1). Lokalizacja zmian w płatach skroniowych była typowa dla opryszczkowego zapalenia mózgu (*herpes simplex encephalitis* – HSE), ale obecnie wiadomo, że podobne zmiany mogą także występować w PML. Obie neuroinfekcje mogą przebiegać klinicznie w postaci zespołu otępiennego. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą PCR na obecność wirusa opryszki wypadło negatywnie. Dopiero na podstawie badania histopatologicznego materiału pochodzącego z biopsji stereotaktycznej mózgu rozpoznano u pacjentki HSE i wykluczono PML. Po odstawieniu infliksymabu i rozpoczęciu leczenia antywirusowego acyklowirem uzyskano poprawę stanu neurologicznego.

## Wstęp

Wprowadzenie leków anty-TNF- $\alpha$  do leczenia chorych na RZS przyczyniło się do większej skuteczności terapii, zwłaszcza w przypadkach słabej reakcji na inne rodzaje leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) [1, 2]. Ze względu na to, że leki biologiczne w ciągu ostatnich lat stały się bardziej dostępne, częściej pojawiają się doniesienia o związanych z ich zastosowaniem działaniach niepożądanych, w tym powikłaniach infekcyjnych i zaburzeniach ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Z metaanalizy (18 badań, 8808 chorych na RZS) przeprowadzonej przez Leombruno i wsp. wynika jednak, że ryzyko poważnych infekcji jest podobne w grupie chorych na RZS leczonych anty-TNF- $\alpha$  oraz LMPCh. Wzrasta ono natomiast 2-krotnie przy leczeniu lekami biologicznymi w dawkach wyższych niż rekomendowane [3]. Według autorów szwedzkich ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji u tych chorych jest nieznacznie wyższe, ale ulega zmniejszeniu wraz z wydłużającym się czasem leczenia [4]. Odrębnym problemem jest reaktywacja utajonych infekcji wirusowych u osób leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ , szczególnie wirusów z grupy opryszczki (*Varicella zoster* i *Herpes simplex virus*) oraz wirusa JC, powodującej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (*progressive multifocal leukoencephalopathy* – PML). Według danych z piśmiennictwa ryzyko reaktywacji utajonej infekcji *Herpes-Zoster* jest ok. 2% większe u chorych leczonych anty-TNF- $\alpha$  i jest związane z zaawansowanym wiekiem i stopniem upośledzenia odporności chorych [5]. Istnieje natomiast niewiele danych literaturowych na temat zakażeń *Herpes simplex* oraz reaktywacji utajonej infekcji wirusem JC u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- $\alpha$ . Większość artykułów poruszających ten problem doty-

ing from activated latent JC virus infection. Magnetic resonance (FLAIR) image has shown hyperintensive lesions localized in white and gray matter of temporal and frontal lobes, in both cerebral hemispheres (Fig. 1). This localization was typical of herpes simplex encephalitis (HSE), but it is currently known that very similar lesions can be seen in PML. Both neuroinfections, HSE and PML can manifest as dementia. Because of a negative spino-cerebral fluid Herpes Simplex Virus PCR (polymerase chain reaction) testing result, we decided to perform a brain biopsy. HSE was diagnosed on the basis of a histopathological examination. After discontinuation of infliximab and introduction of antiviral therapy with aciclovir the patient's neurological status improved.

czy pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (*acquired immune deficiency syndrome* – AIDS).

Zaburzenia neurologiczne obserwowano w trakcie leczenia wszystkimi inhibitorami TNF- $\alpha$  [2, 6, 7]. Dotychczas zarejestrowano kilkanaście takich przypadków: częściej u chorych leczonych etanerceptem, rzadziej infliksymabem [6, 8–10]. Wśród powikłań neurologicznych występowały: parestezje (65% chorych), zaburzenia widzenia związane z zapaleniem nerwu wzrokowego (40% chorych) i splątanie (25% chorych) [4, 6, 7]. Ponadto opisywano również przypadki niestwierdzonego wcześniej stwardnienia rozsianego, zespołu podobnego do stwardnienia rozsianego oraz poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego [6–8, 11].

Z uwagi na pojawiające się coraz częściej doniesienia o występowaniu pojedynczych przypadków zachorowań na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię w trakcie leczenia antycytokinowego przedstawiono przypadek 53-letniej chorej na RZS o ciężkim przebiegu, u której stwierdzono postępujące objawy neurologiczne, sugerujące wystąpienie tego zespołu. Ostatecznie jednak u chorej rozpoznano opryszczkowe zapalenie mózgu (*herpes simplex encephalitis* – HSE).

## Opis przypadku

Chora na RZS (lat 53) została przyjęta do Kliniki z powodu postępującego pogorszenia pamięci krótkoterminowej, zaburzeń płynności mowy, trudności w wykonywaniu czynności dnia codziennego, konfabulacji i obniżonego nastroju. U chorej wystąpiły ponadto utrata masy ciała i postępujące ogólne osłabienie. Dolegliwości narastały od ok. 2 miesięcy i znacznie się nasiliły po przyjęciu trzeciej infuzji infliksymabu. Z wywiadu wynikało, że pacjentka choruje na RZS od ok. 5 lat i była

nieskutecznie leczona wieloma LMPCh. Przewlekłe przyjmowała także prednizon 10 mg/dobę. W ciągu ostatnich 2 lat była leczona metotreksatem (od 15 do 25 mg/tydzień), leflunomidem oraz cyklosporyną. Leki odstawiono z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych. Infliksymab podano ze względu na utrzymującą się wysoką aktywność choroby (DAS 28 = 6,5), mimo leczenia metotreksatem w dawce 15 mg/tydzień. Chora otrzymała 3 infuzje leku w dawce 3 mg/kg m.c. w schemacie 0–2–6 tygodni. W badaniu przedmiotowym podczas przyjęcia chorej do Kliniki stwierdzono niewielkie obrzęki i bolesność licznych stawów oraz punktów typowych dla fibromialgii, ponadto zwracały uwagę zaburzenia pamięci krótkoterminowej i znacznie obniżony nastrój. Konsultujący neurolog stwierdził obustronne objawy piramidowe bez niedowładów i zaburzeń czucia. W badaniu neuropsychologicznym rozpoznano cechy otępienia korowo-podkorowego. W badaniu MMSE (*minimal mental state examination*, skala Folsteina) pacjentka osiągnęła 17 punktów, co odpowiada otępieniu stopnia umiarkowanego. W wynikach badań laboratoryjnych z odchyleniem od normy stwierdzono jedynie przyspieszony OB (44 mm/h) zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP 40 mg/l). Wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, stwierdzając miernie nasiloną pleocytozę

limfatyczną (25 komórek/mm<sup>3</sup>) przy prawidłowym stężeniu glukozy oraz białka.

W dwufazowym badaniu MRI mózgowia odnotowano rozległe strefy podwyższonego sygnału w obrazach T2-zależnych oraz FLAIR, zlokalizowane w obu płatach skroniowych, obejmujące hipokamp, po stronie prawej przechodzące na podstawę płata potylicznego oraz ciało modzelowate (ryc. 1). Mniejsze ogniska występowały w korze płatów czołowych oraz w korze płata ciemieniowego prawego. Opisane zmiany nie wykazywały efektu masy. Po podaniu paramagnetyku widoczne było plamiste wzmocnienie kontrastowe wokół rogu skroniowego oraz w wyspie lewej półkuli mózgu.

W leczeniu zastosowano deksametazon 4 × 4 mg *i.v.* oraz acyklowir 3 × 750 mg *i.v.* W związku z brakiem istotnej poprawy po zastosowaniu leków przeciwwirusowych oraz z powodu negatywnego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku wirusa opryszczki, chorą zakwalifikowano do biopsji stereotaktycznej. Wykazano obecność wtężeń cytoplazmatycznych odpowiadających zmianom stwierdzanym w zapaleniu opryszczkowym mózgu. Odstawiono deksametazon i kontynuowano leczenie acyklowirem, uzyskując stopniową poprawę stanu neurologicznego. W wykonanym MRI po miesiącu, a następnie po 6 miesiącach, potwierdzono stopniową regresję zmian ogniskowych w OUN. Obecnie u pacjentki stwierdza się dyskretne cechy zespołu psychoorganicznego, bez wyraźnych cech otępienia (MMSE 20 punktów). Z powodu RZS pacjentka przyjmuje niewielkie dawki glikokortykosteroidów oraz metotreksat w dawce 25 mg/tydzień w formie preparatu do stosowania podskórnego.

## Omówienie

W piśmiennictwie coraz częściej pojawiają się doniesienia dotyczące zachorowań na PML w wyniku leczenia preparatami antycytokinowymi. Zarówno PML, jak i HSE, a także inne neuroinfekcje, mogą przebiegać pod maską zespołu otępiennego. Obie neuroinfekcje mają podłoże wirusowe. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia to postępująca choroba demielinizacyjna OUN, której przyczyną jest aktywacja zakażenia wirusem JC, występującym w formie utajonej u 40–80% dorosłych [12]. Dotychczas przypadki PML opisywano głównie u chorych na AIDS, ale także na białaczki, chłoniaki oraz po przeszczepieniu narządów. Ostatnio pojawiły się opisy takich przypadków po leczeniu etanerceptem, infliksymabem, rituksymabem i natalizumabem [12–15]. Objawy charakterystyczne dla tego zespołu wynikają z rozlanego, postępującego uszkodzenia mózgu i przyjmują postać: niedowładów, zaburzeń widzenia, ruchów mimowolnych, zaburzeń funkcji poznawczych i zachowania. Rzadziej



**Ryc. 1.** Strefy podwyższonego sygnału w płatach skroniowych.

**Fig. 1.** High signal lesions in temporal lobes.

występują drgawki, zaburzenia czucia, afazja czy bóle głowy. Początek objawów jest gwałtowny, choroba zwykle szybko postępuje, prowadząc do śmierci w ciągu 6–12 miesięcy. Opryszczkowe zapalenie mózgu jest najczęściej występującą wirusową infekcją OUN w populacji ogólnej. Może ono rozpoczynać się objawami prodromalnymi, takimi jak nudności, wymioty, gorączka i bóle głowy, następnie występują także ostre lub podostre objawy encefalopatii: zaburzenia świadomości, splątanie, afazja, objawy uszkodzenia nerwów czaszkowych oraz niedowład. Charakterystyczne dla tego zespołu są zaburzenia pamięci i mowy, jednak w zależności od lokalizacji zmian może powstać różnorodny obraz kliniczny. Nielezione HSE kończy się śmiercią w 60–90% przypadków, gdy w wyniku zakażenia neuronów pnia dochodzi do śpiączki i zaburzeń oddychania [16].

Z uwagi na fakt, że obie infekcje mogą przebiegać pod maską zespołu otępiennego, jak to nastąpiło u opisanej pacjentki, zasadnicze znaczenie dla ustalenia rozpoznania miały badania neuroobrazowe, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą PCR oraz biopsja mózgu. W badaniu MRI zmiany demielinizacyjne w przebiegu PML są hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR, a hipointensywne w obrazach T1-zależnych. Zlokalizowane są one w istocie białej okołokomorowej i podkorowej, zwłaszcza płatów potylicznych, czołowych i ciemieniowych. Zmiany rzadko występują w istocie szarej mózgu w okolicy jąder podstawy oraz wzgórze. Nie obserwuje się efektu masy, a wzmocnienie kontrastowe zmian widoczne jest w mniej niż 10% przypadków [12–18]. W HSE zmiany obejmują zarówno istotę białą, jak i szarą, zlokalizowane są najczęściej w płatach skroniowym, czołowym i hipokampie [16, 19]. Zarówno tomografia komputerowa, jak i MRI w początkowym okresie choroby mogą nie wykazać zmian. Większą czułość we wczesnym okresie choroby wykazuje badanie MRI [16–19]. U prawie wszystkich chorych w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR widoczne są nieostro odgraniczone strefy podwyższonego sygnału w obrębie kory mózgowej i podkorowej istoty białej, zlokalizowane głównie w płatach skroniowych, w obrębie wysp, w podstawnych częściach płatów czołowych oraz w zakrętach obręczy. Zmiany występują obustronnie, ale asymetrycznie. W późniejszym okresie choroby w obszarze zmian zapalno-martwiczych mogą pojawić się wybroczyny, dobrze widoczne w obrazach T1-zależnych i FLAIR. W fazie ostrej choroby po podaniu środka kontrastowego widoczne jest niejednorodne, plamiste wzmocnienie zmian. W strefie obrzęku poza zmianą intensywności sygnału szybko postępuje efekt masy. Dotąd uważano, że zmiany zlokalizowane w płatach skroniowych z ominięciem jąder podstawy mózgu są patognomiczne dla HSE. Obecnie wiadomo, że w PML może być podobnie [17].

U opisanej pacjentki stwierdzono zmiany zlokalizowane w obu płatach skroniowych, które nie wykazywały efektu masy, co mogło sugerować PML. Po podaniu paramagnetyku widoczne było jednak plamiste wzmocnienie kontrastowe, co nie jest typowe dla tej choroby. Ostatecznemu potwierdzeniu rozpoznania służy badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa JC lub *Herpes simplex* za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR). Test, w połączeniu z typowymi zmianami radiologicznymi, charakteryzuje się 70–80-procentową czułością i specyficznością bliską 100% [17]. U opisanej pacjentki test ten wypadł negatywnie, co spowodowało konieczność wykonania biopsji mózgu. Złoty standard w diagnostyce histopatologicznej PML obejmuje wykazanie triady objawów: zmian demielinizacyjnych, powiększonych jąder komórek oligodendroglu oraz atypowych astrocytów [17]. W przypadku HSE w obrazie histopatologicznym u 50% pacjentów w pierwszym tygodniu choroby widoczne są typowe wtręty Cowdry'ego typu A, tak jak u opisanej pacjentki.

## Podsumowanie

Przedstawiony przypadek sprawił duże trudności diagnostyczne w związku z podobieństwem przebiegu klinicznego PML i HSE oraz z powodu negatywnego wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność wirusa opryszczki. Dopiero badanie histopatologiczne biopsji mózgu umożliwiło ustalenie rozpoznania HSE. Choroba pozostaje obecnie pod stałą opieką poradni reumatologicznej oraz neurologicznej. Obserwowana stopniowa poprawa stanu neurologicznego i neuropsychologicznego, jak również regresja zmian ogniskowych OUN w kolejnych badaniach MRI potwierdziły rozpoznanie HSE.

## Piśmiennictwo

1. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 1: i2-36.
2. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-2571.
3. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-1145.
4. Askling J, Forde CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339-1344.

5. Winthrop KL, Furst DE. Rheumatoid arthritis and herpes zoster: risk and prevention in those treated with anti-tumour necrosis factor therapy *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1735-1737.
6. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 96-100.
7. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 Suppl 3: 2-22.
8. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-2179.
9. Imperato AK, Smiles S, Abramson SB. Long-term risks associated with biologic response modifiers used in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 199-205.
10. Simsek I, Erdem H, Pay S, et al. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1255-1258.
11. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2006; 355: 704-712.
12. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
13. Berger JC. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 Suppl 3: 48-53.
14. Warnatz K, Peter HH, Schumacher M. Infectious CNS disease as a differential diagnosis in systemic rheumatic diseases: three case reports and a review of literature. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 50-57.
15. Calabrese LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 Suppl 3: 64-65.
16. Poliszuk-Siedlecka M, Wojaczyńska-Stanek K, Jamroz E i wsp. Opryszczkowe zapalenie mózgu u dzieci. *Wiad Lek* 2004; LVII: 9-10.
17. Kulczycki J, Tarasów E. Choroby zapalne ośrodkowego układu nerwowego. W: *Postępy w neuroradiologii*. Walecki J (red.). Wyd. PFUN, Warszawa 2007.
18. Stabler A. *Radiologia – ćwiczenia praktyczne. Głowa i szyja*. Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2007.
19. Hosten N, Liebig T. *Tomografia komputerowa głowy i kręgosłupa*. Wyd. Medipage, Warszawa 2009.