Reumatologia 2008; 46, 2: 91–94

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia a leczenie biologiczne

Progressive multifocal leukoencephalopathy and biological treatment

Leszek Szczepański[1], Anna Szczepańska-Szerej[2]

[1]„Gabinety Profesorów" w Lublinie, kierownik prof. dr hab. med. Leszek Szczepański

[2]Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Zbigniew Stelmasiak

Słowa kluczowe: postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, leczenie biologiczne, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, natalizumab.

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, biological treatment, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematodes, natalizumab.

Streszczenie

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy* – PWL) jest rzadką chorobą demielinizacyjną mózgu wywoływaną przez wirus *polyoma* JC (JCV) z rodziny *Papovaviridae*. Przyjmuje się, że zakażenie tym wirusem przebyło blisko 80% ogółu populacji światowej. Aktywacja latentnego JVC prowadzi do uszkodzenia funkcji i zmniejszenia liczby limfocytów T-*helper*. Choroba niszczy istotę białą mózgu. Zwykle tworzy wiele rozsianych ognisk demielinizacyjnych, doprowadzając do zgonu w krótkim czasie. Na zachorowania narażeni są głównie chorzy na AIDS oraz choroby limfoproliferacyjne. Ostatnio pojawiają się doniesienia o zagrożeniu nią chorych leczonych niektórymi lekami biologicznymi.

Nieoczekiwanie PWL obserwowano w 3 przypadkach spośród 3000 osób leczonych blokerem $\alpha 4\,\beta 1$ integryny, natalizumabem. Dwie z tych osób było leczonych tym lekiem z powodu stwardnienia rozsianego, jedna z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna. Na początku 2005 r. zadecydowano o wycofaniu tego leku z produkcji i badań klinicznych.

Leki biologiczne w znacznym stopniu ingerują w układ odpornościowy. Można oczekiwać, że stworzą one ryzyko zachorowań na inne rzadkie, poważne, podobne infekcje.

Summary

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is severe, rare disease of the brain. It is caused by polyoma virus JVC that belongs to the Papovaviridae family. Mechanism of the disease is the involvement and the impairment of T-helper cells. Numerous focal plaques of demyelinisation develop in central nervous system white matter after the reactivation of JVC virus. The most cases of PML occurred among patients infected by HIV or with lymphoproliferative diseases. Lastly some reports of PML development during biological therapy of SM and Crohn disease were reported.

PML was unexpectedly observed in 3 among 3000 cases treated with natalizumab the drug blocking alpha4beta1 integrins in bone marrow and spleen. Natalizumab was withdrawn from clinical studies in early 2005.

Biological drugs cause deep perturbation in the immune system. Administration of the drug can be accompanied with PML or similar, severe infections. A high state of vigilance will be required during the treatment by these agents.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Leszek Szczepański, „Gabinety Profesorów", ul. Krucza 5, 20-022 Lublin, tel. +48 81 532 71 77, faks +48 81 534 28 49, +48 81 534 81 89, e-mail: leszekszczepanski@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła: 1.02.2008 r.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PWL) jest groźną chorobą istoty białej mózgu, występującą sporadycznie. Pierwszy szczegółowy opis tej choroby ukazał się w literaturze anglojęzycznej w 1958 r. [1].

Od tej pory do 1984 r. opisano tylko 230 przypadków takiej leukoencefalopatii. Wywoływana jest ona przez wirus *polyoma JC* (JVC), który należy do rodziny *Papovaviridae*. DNA tego wirusa można wykryć w limfocytach B krwi krążącej u ponad 90% chorych na PWL. Wirus ten jest rozpowszechniony na całym świecie. Tylko nieliczne, izolowane społeczności nie są narażone na zakażenia. W niemal każdym kraju zakażenie nim przebyła ponad połowa ludności, w niektórych krajach zakażonych zostało ponad 95% osób. Po infekcji latentny JVC osiada w tkankach szpiku kostnego, migdałków, nerek i śledziony. Wśród chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu można go wykryć w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej u 18–38% badanych. Rzadko wykrywa się go u osób zdrowych [2]. Podczas PWL wirus rozwija się w komórkach glejowych – oligodendrocytach – odpowiedzialnych za wytwarzanie mieliny w ośrodkowym układzie nerwowym. W istocie białej mózgu tworzą się liczne, rozsiane ogniska demielinizacyjne. Warunkami zachorowania na PWL są:

- zakażenie wirusem JCV,
- przejście wirusa w stan latencji,
- odpowiedni gen wirusa warunkujący jego neurotropizm,
- reaktywacja i osiedlenie JCV w mózgu,
- osłabienie funkcji głównych narzędzi walki z wirusem w środowisku zakażonym, jakim są cytotoksyczne limfocyty T [3].

Objawy kliniczne PWL pojawiają się stopniowo i nie są charakterystyczne. Należą do nich zaburzenia orientacji, zaburzenia wzrokowe, ogólne osłabienie, bóle głowy, a także napady padaczkowe, oczopląs, zaburzenia mowy, chodu i czucia [4, 5].

Istotne dla rozpoznania są badania obrazowe – tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny, które ujawniają liczne ogniska demielinizacji w istocie białej mózgu – zniszczenia przypominające „zjedzenie przez mole" [6]. Diagnozę potwierdza badanie histopatologiczne punktatu z mózgu. W obrazie mikroskopowym widoczna jest demielinizacja oraz powiększenie jąder i cytoliza oligodendrocytów. Rozpoznanie może zostać potwierdzone mikroskopowym lub immunocytochemicznym wykryciem wirusa JVC.

Rokowanie w PWL jest złe. Wcześniej szacowano, że średni czas przeżycia wynosi 3,5 mies., ostatnio okres ten jest dłuższy [7, 8], niemniej jednak duża część chorych umiera w pierwszym miesiącu choroby. Od czasu wprowadzenia do leczenia AIDS metody HAART (*highly active antiretroviral therapy*) średni czas przeżycia chorych ze współistnieniem PWL wyraźnie się wydłużył. Jeden rok przeżywa ponad połowa tak leczonych chorych.

Uczynnienie i namnażanie JVC jest ściśle związane z odpornością komórkową i funkcją limfocytu T. Zmniejszona liczba limfocytów CD4 i CD8 predysponuje do zasiedlania i pozostawania tego wirusa w ustroju, a także prawdopodobnie do rozwoju objawów PWL. Wykazano, że przebieg i rokowanie są tym lepsze, im więcej w organizmie znajduje się limfocytów T wykazujących specyficzną JVC-cytotoksyczność. Przyjmuje się, że limfocyty te zmniejszają liczbę JVC w płynie mózgowo-rdzeniowym poprzez eliminację zainfekowanych oligodendrocytów [3].

Obecnie leczenie PWL pozostaje w fazie eksperymentów. Pewną nadzieję budzi stosowanie arabinozy cytozyny, która ma zdolność hamowania replikacji JVC *in vitro*. Wyniki wstępnych badań klinicznych są zachęcające. Próbuje się także stosować w leczeniu PWL interleukinę 2, kamptotecynę, topotekan, cydofowir i interferony.

Na PWL zapadają głównie osoby dotknięte już wcześniej zaburzeniami immunologicznymi. W latach 1958–1984 opisano 230 przypadków tej rzadkiej choroby [9]. Ponad połowę stanowili chorzy leczeni z powodu chorób limfoproliferacyjnych. Do innych czynników ryzyka zalicza się różne stany niedoborów immunologicznych, gruźlicę i sarkoidozę, przeszczep szpiku, długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, leczenie immunosupresyjne, chemioterapię oraz choroby mieloproliferacyjne. Jednakże wraz z pandemią AIDS z każdym rokiem przybywa także liczba chorych na PWL. Szacuje się, że obecnie 88% przypadków PWL dotyczy chorych na AIDS [10].

Ostatnio okazało się, że do grupy czynników ryzyka zachorowania na PWL można również zaliczyć stosowanie leków biologicznych (przeciwciał monoklonalnych) podawanych w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Wśród 3417 chorych leczonych natalizumabem zanotowano 3 udokumentowane przypadki tej choroby [3, 11–13]; lek ten stosowano u 2 osób z powodu stwardnienia rozsianego, a u 1 z powodu choroby Leśniowskiego i Crohna. Liczba ta nie jest duża, niemniej jednak spostrzeżenie pozwala na wyciągnięcie wniosku o dużym prawdopodobieństwie związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem natalizumabu a zachorowaniami na PWL.

Natalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko integrynie $\alpha 4\,\beta 1$. Ta cząsteczka adhezyjna ma zdolność wiązania z cząsteczką adhezyjną komórek naczyniowych (*vascular cell adhesion molecule* – VCAM) [14]. Interakcja pomiędzy tymi cząsteczkami ułatwia wnikanie komórek biorących udział w procesie zapalnym do tkanki mózgowej, a także pośredniczy w procesie zasiedlania i pozostawania limfocytów w szpiku kostnym i śledzionie. Natalizumab

przeciwdziała temu wnikaniu i zasiedlaniu limfocytów. W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na stwardnienie rozsiane, leczonych natalizumabem, zmniejsza się liczba limfocytów T CD4 i CD8, limfocytów B CD19 i plazmocytów CD138.

Mechanizm prowadzący do zachorowań na PWL wśród chorych leczonych natalizumabem jest przedmiotem dyskusji. Wysoce prawdopodobny wydaje się wpływ leku na obniżenie liczby limfocytów T, w tym istotnych dla prewencji namnażania się patogenu specyficznych JVC-cytotoksycznych limfocytów T. Podanie natalizumabu utrudnia wnikanie tych komórek ochrony przed JVC do tkanki mózgowej, a prawdopodobnie również do szpiku kostnego, śledziony i nerek. Ponadto blokada integryny $\alpha 4\ \beta 1$ prowadzi do uwalniania ze śledziony i szpiku limfocytów B zawierających latentną postać JVC [3].

Natalizumab ukazał się w sprzedaży w Stanach Zjednoczonych w listopadzie 2004 r., a już 3 mies. później, w lutym 2005 r., na skutek doniesień o zachorowaniach na PWL, został wycofany z rynku. Nie przypuszcza się, aby krótkotrwale leczeni chorzy, którzy uzyskali lek z wolnej sprzedaży, zostali narażeni na zachorowania na PWL. Wydaje się bowiem, że warunkiem zachorowania jest dłuższe stosowanie tego leku. Czas leczenia w 2 z 3 zaobserwowanych przypadków PWL wynosił 24 i 31 mies., w trzecim przypadku czas ten był krótszy, ale chory otrzymywał jednocześnie leki immunosupresyjne i miał limfopenię jeszcze przed zastosowaniem natalizumabu [3].

Jak dotychczas nie pojawiły się doniesienia o zachorowaniach na PWL wśród osób leczonych infliksymabem, etanerceptem, anakinrą, adalimumabem czy innymi środkami antycytokinowymi. Nie zanotowano również przypadku tej choroby wśród chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych rytuksymabem.

Znane są jednak dość liczne przypadki PWL wśród osób stosujących ten lek z powodu chorób limfoproliferacyjnych [16, 17]. Do niedawna zgłoszono 23 przypadki infekcji wirusowych mózgu. Wśród nich rozpoznano 10 przypadków PWL. Oceniając te spostrzeżenia, należy zdać sobie sprawę, że rytuksymab jest już w użyciu od kilkunastu lat i że leczonych było już nim setki tysięcy chorych na chłoniaki. Co więcej, chorzy ci byli poważnie zagrożeni innymi czynnikami predysponującymi. Wszyscy chorowali na choroby limfoproliferacyjne, co stwarzało stan wybitnego zagrożenia zachorowania na PWL, wszyscy również byli jednocześnie leczeni wysokimi dawkami leków immunosupresyjnych, część była po transplantacji szpiku. Obliczono, że chorobowość na PWL wśród osób leczonych z powodu chorób limfoproliferacyjnych rytuksymabem była mniejsza niż wśród chorych, u których nie stosowano tego leku. Zaobserwowano również, że dodatkowe dołączenie rytuksymabu do leczenia chorych na procesy rozrostowe układu limfatycznego i jednocześnie PWL łagodzi objawy i przedłuża życie chorych [18]. Ostatnio stwierdzono również całkowitą remisję po zastosowaniu rytuksymabu u chorego na chłoniaka złośliwego [19]. Być może można nawet mówić o zapobieganiu PWL, stosując rytuksymab u chorych na chłoniaki.

Nieco niepokoju wzbudziło opublikowanie trzech opisów przypadków tocznia rumieniowatego uogólnionego (TRU) leczonego rytuksymabem [20]. Pierwszy dotyczył 70-letniej kobiety chorej na TRU z zajęciem nerek, o ciężkim przebiegu, leczonej wcześniej m.in. cyklofosfamidem i azatiopryną. W drugim opisano 45-letnią kobietę z oporną na leczenie trombocytopenią, leczoną cyklofosfamidem. W trzecim, opublikowanym w listopadzie 2007 r., przedstawiono 45-letnią kobietę z TRU o 23-letnim przebiegu, z fotosensybilizmem, rumieniem twarzy, objawem Raynauda, neutropenią, trombocytopenią, ciężkim krwotocznym zapaleniem pęcherza moczowego (być może wywołanego przez JVC) i zapaleniem płuc. Zastosowanie w tym przypadku rytuksymabu przyniosło radykalną i dłuższą remisję, po której rozwinęły się objawy PWL [21].

Trudno jest uznać te spostrzeżenia za alarmujące, świadczące o zagrożeniu stosowania rytuksymabu. Chorzy na TRU mają poważne zaburzenia odpowiedzi immunologicznej i sam ten stan usposabia do zachorowania na PWL. Dotychczas opublikowano 16 przypadków PWL wśród chorych na TRU, nieleczonych rytuksymabem [22, 23]. Ponadto wszyscy ci chorzy byli poddawani intensywnej immunosupresji. Wreszcie nie bez znaczenia jest dotychczasowa duża liczba chorych na TRU, którzy otrzymywali rytuksymab. Producent (Genentech) ocenia, że było ich ok. 10 tys., mimo że oficjalnie wskazania do leczenia TRU rytuksymabem nie zostały jeszcze ogłoszone.

Czy można ustrzec się przed zachorowaniem na PWL, wykonując testy na zainfekowanie JVC przed decyzją o leczeniu biologicznym? Istnieją testy, które określają, czy doszło do zainfekowania JVC. Nie ma jednak testów, których wynik pozwalałby na przewidywanie, czy pacjent zachoruje na PWL, czy też nie.

Stanowisko FDA w sprawie leczenia rytuksymabem TRU i RZS nie budzi wątpliwości. Jest to lek cenny i nie ma powodów, by ograniczać jego stosowanie. Pozostaje jednak apel do wszystkich, którzy stosują rytuksymab i inne leki biologiczne, o prowadzenie wnikliwej diagnostyki w każdym przypadku niejasnych, niecharakterystycznych objawów neurologicznych.

Jest prawdopodobne, że wszystkie leki, których stosowanie prowadzi do istotnych zaburzeń w okładzie odpornościowym, mogą stworzyć zagrożenie PWL lub podobnymi rzadkimi infekcjami. Świadomość tego niebezpieczeństwa powinni mieć wszyscy, którzy stosują takie środki.

Piśmiennictwo

1. Astrom KE, Mancall, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. Brain 1958; 82: 93-111.
2. Berger JR, Koralnik U. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab – unforeseen consequences. N Engl J Med 2005; 353: 414-416.
3. Berger JR. Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Rheum Dis 2006; 65 (suppl. III): iii48-iii53.
4. Brookes BR, Walker DR. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Clin 1984; 2: 299-313.
5. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome – associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 1988; 44: 341-349.
6. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients; neuroimaging with clinical and pathological correlation. Radiology 1993; 187: 233-240.
7. Tassie JM, Gasnault J Bentata M, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. AIDS 1999; 13: 1881-1887.
8. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. J Neurovirol 1998; 4: 59-68.
9. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Clin 1984; 2: 780-782.
10. Selik RM, Karon JM, Ward JW. Effect of the human immunodeficiency virus epidemic on mortality from opportunistic infections in the United States in 1993. J Infect Dis 1997; 176: 632-636.
11. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353: 362-368.
12. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 2005; 353: 375-381.
13. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta 1α for multiple sclerosis. N Engl J Med 2004: 353: 369-374.
14. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2003, 348: 15-23.
15. Matteucci P, Magni M, Di Nicola M, et al. Leukoencephalopathy and papavavirus infection after treatment with chemotherapy and anti CD20 monoclonal antibody. Transplantation 2003; 100: 1104-1105.
16. Steurer M, Clausen J, Gotwald T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic stem cell transplantation and posttransplantation rituximab. Transplantation 2003; 76: 435-436.
17. Goldberg SL, Pecora AL, Alter RS, et al. Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. Blood 2002; 99: 486-488.
18. García-Suárez J, de Miguel D, Krsnik I, et al. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. Am J Hematol 2005; 80: 271-281.
19. Freim-Wahl SG, Folvik MR, Torp SH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. Clin Neuropathol 2007; 26: 68-73.
20. Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 224-225.
21. Gibofsky A, Paget SA, Fields TR, Markenson JA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in two lupus patients treated with rituximab. Available at: http://www.hss.edu/professional-conditions_15265.asp.
22. Vandecasteele SJ, Maes B, Claes K, et al. High anti-double--stranded DNA antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1246-1247.
23. Itoh K, Kano T, Nagashio C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2006; 54: 1020-1025.