

LEUCOENCEFALOPATIA
MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

LA PACIENȚII HIV-POZITIVI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ana PAȘNIN¹, Tiberiu HOLBAN²,
 Angela NAGĂȚI¹, Ina BĂȘTRIȚCHI¹, Irina BUNESCU²
¹IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Toma Ciorbă,
²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală,
 USMF Nicolae Testemițanu

Summary**Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-positive patients in Republic of Moldova**

This study was performed at the Clinical Hospital of Infectious Disease "T. Ciorba" during the years 2008-2011. Were examined 15 cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS, with the age of 29 to 61 years, which evolved on the background of pronounced immunodeficiency (CD4 < 200 c/mm). In 12 cases of 15 the disease has evolved to death despite initiation of antiretroviral therapy, only 3 cases obtained a stabilization of the neurological process.

Key words: multifocal leukoencephalopathy, AIDS, immunodeficiency, CD4, antiretroviral therapy.

Резюме**Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия у ВИЧ-положительных пациентов в Республике Молдова**

Исследование было проведено в инфекционной больнице «Т. Чорбэ» в 2008-2011.

Были изучены 15 случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у больных СПИД-ом, чей возраст колебался от 29 до 61 года. Болезнь развивалась на фоне выраженного иммунодефицита. В 12-ти случаях из 15-ти болезнь прогрессировала до летального исхода, несмотря на антиретровирусную терапию. В 3-х случаях достигнута стабилизация неврологического процесса.

Ключевые слова: мультифокальная лейкоэнцефалопатия, иммунодефицит, антиретровирусная терапия, СПИД, CD4.

Actualitatea temei

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o maladie demielinizantă progresivă rară, de obicei fatală, a SNC, asociată cu stările de imunosupresie [1]. Morfopatologic se caracterizează prin arii de demielinizare multiple în SNC [5]. Este cauzată de virusul JC (o tulpină de poliomavirus) [1].

Virusul JC e destul de răspândit în populație (80% din adulți fiind expuși), dar de obicei se află în formă latentă, stocat în rinichi [2].

Un rezervor de VJC e posibil sa fie creierul (oligodendrocitele, astrocitele și neuronii stratului granular din cerebel) [8]. Reactivarea virusului are loc doar la persoane cu imunodeficiență severă: în limfoame, leucemii, persoane care primesc tratament imunosupresor – citostatice, anticorpi monoclonali – natalizumab și efalizumab folosite în scleroza multiplă și psoriazis [2, 5].

În legatură cu emergența infecției HIV, LMP se întâlnește frecvent la persoane HIV-pozitive, cu CD4 < 100 c/mm, dar la 7-25% CD4 poate fi > 200 c/mm.

Înainte de era HAART, LMP făceau de la 1% la 5% din pacienți HIV infectați [3]. Tabloul clinic este caracterizat prin dereglări de gândire, progresând spre demența severă, pareză progresivă, dereglări de vorbire, hemianopsie (50%), convulsii (nu sunt caracteristice, dar se întâlnesc, fiind un semn de implicare a substanței cenușii). Febra și cefaleea se întâlnesc rar, fiind mai caracteristice pentru toxoplasmoza cerebrală [6].

Trăsăturile neuroimagistice ale LMP sunt: leziuni multifocale, asimetrice confluențe, hipodense în substanța albă, care nu se intensifică la mărirea contrastului, fără efect de masă sau edem perilezional [5, 7]. Localizarea mai frecventă: periventricular, în centrul semioval, regiunea parietooccipitală, cerebel. Tabloul clinic poate fi în general mult mai sugestiv decât cel evidențiat la RMN [2].

Investigația LCR la virus JC prin PCR are sensibilitatea 80% și specificitatea 95% [1]. Biopsia creierului stabilește diagnosticul definitiv, dar din cauza riscului, atât pacienții, cât și medicii preferă să o evite.

TARV mărește supraviețuirea de 4 ori. Au fost încercate cidofovirul și interleukinele, fără a fi dovedită eficiența lor [1]. În iunie 2010 a fost raportat primul caz de tratament cu succes al LMP cu meflochin. De asemenea, s-a încercat tratamentul cu antidepresantul mirtazapin [6].

Conform unor date, inițierea în stadiul de debut al LMP a tratamentului antiretroviral combinat din 5 antiretrovirale (dintre care enfuvirtid în primele 6 luni) a îmbunătățit pronosticul [9]. Pronostic: durata medie de viață după apariția primelor simptome este de 1-6 luni.

Obiective: studierea particularităților clinice și evoluției factorilor ce influențează prognosticul în LMP.

Materiale și metode

Au fost studiate retrospectiv 15 cazuri de LMP, din 2008 până în 2011, la o populație de 3500 de pacienți HIV infectați, care sunt monitorizați la instituția dată. Sunt caracterizate particularitățile clinice, imagistice și evolutive. Au fost folosite metode clinice, moleculare, serologice, imunologice și imagistice.

Rezultate și discuții

Au fost identificați 15 pacienți cu LMP. În 2008 au fost înregistrate 2 cazuri, în 2009 – 3 cazuri, în 2010 – 7 cazuri, în 2011 – 3 cazuri. Limitele de vârstă sunt cuprinse între 29 și 61 de ani, vârsta medie a pacienților cu LMP – 40 ani. Intervalele de vârstă: 29-40 ani – 9 pacienți, 41-50 ani – 3, mai mult de 51 ani – 3 pacienți. Repartizarea după sex este următoarea: femei – 7 (46,66%), vârsta medie fiind de 44,7 ani; bărbați – 8 (53,33%), vârsta medie fiind de 36,0 ani.

La 7 persoane primele semne clinice ale LMP au apărut înaintea stabilirii diagnosticului HIV. La 8 pacienți LMP a apărut după stabilirea infecției HIV (la 2 – în mai puțin de 1 an, la 2 – peste 1-2 ani, la 2 – peste 2-5 ani, și la 2 – mai mult de 5 ani). Timpul mediu de la stabilirea diagnosticului HIV până la apariția LMP a fost de 27 luni.

LMP a fost prima manifestare a infecției HIV la 7 pacienți (46,66%). Din 15 pacienți, 4 (26%) au fost utilizatori de droguri.

Tabloul clinic al LMP a fost următorul: astenie generală pronunțată a fost evidențiată în toate 15 cazuri, hemi- și tetrapareze – în 14 (93,33%) cazuri, dereglări cognitive și de personalitate – în 13 (86,66%), tulburări de conștiință – în 10 (66,66%) cazuri, dizartrie sau afazie – în 10 (66,66%), febră și cefalee – în 8 (53,33%) cazuri, convulsii – în 7 (46,66%) cazuri, dereglări cerebelare – în 6 (40%), dereglări bulbare – în 5 (33,33%), pareza n. cranieni, semne meningiene, tulburări de vedere, tulburări sfincteriene au fost înregistrate în câte 3 (20%) cazuri.

Nivelul CD4 la momentul stabilirii diagnosticului LMP a fost în 4 cazuri în limitele valorilor 5-25, în 3 cazuri – 26-50, în 2 cazuri – 51-100, în 3 – 101-200 c/mm și 1 caz cu CD4 mai mare de 200 c/mm. În 2 cazuri CD4 nu s-a efectuat din motive tehnice. Limitele valorilor CD4 au fost între 5 și 620 c/mm, media – 105 c/mm. Valoarea ARN a fost în limitele 87 – 3 700 000 c/ml.

În 7 cazuri ARN-HIV nu a fost efectuat din motive tehnice. Până la 1000 c/ml încărcătură virală a fost în 2 cazuri, de la 1000 până la 10 mii – 1 caz, 10 – 100 mii – 1 caz, și mai mult de 100 mii – 2 cazuri.

LMP a fost asociat cu *wasting sindrom* în 7 cazuri, cu candidoză esofagiană – 6 cazuri, infecția generalizată cu citomegalovirus – 1 caz, toxoplasmoza cerebrală – 3 cazuri, tuberculoza pulmonară în remisie incompletă – 1 caz, pneumonie – 4 cazuri. Au fost înregistrate 2 cazuri de sindrom de reconstituire a imunității.

Au fost efectuate următoarele investigații pentru confirmare a LMP și diagnosticul diferențial: RMN – la 10 pacienți, TC – la 2 pacienți, puncția lombară – la 5, antitoxo- și anti-CMV IgM și IG G – la 14, consultația neuropatologului – la 13 pacienți.

Tabloul radiologic descris la RMN: infiltrații hiperintense în T2 și hipointense în T1 – în 7 cazuri, aspecte de demielinizare și de structurare neuronală – 5 cazuri, focare fără edem perilezional și fără efect de masă – în 2 cazuri, administrarea contrastului nu atestă accentuarea patologică a semnalității în 2 cazuri, lărgirea spațiului subarahnoidian – 2 cazuri, atrofie corticală – 2 cazuri, focare hiperintense infiltrative – 1 caz, focare circumscrise masive cu zonă de lichiefiere centrală – 1 caz, edem perilezional fără efect de masă – 1 caz, infiltrații tip gliotic – 1 caz, leziuni de focar cu răspuns gadolinofil – 1 caz, focare hemoragice (CMV) – 1 caz, dilatare hidrocefalică a sistemului ventricular – 1 caz.

Repartizarea focarelor a fost următoarea: în nucleii bazali – 7, substanța albă – 4, subcortical – 4, punte – 4, trunchi cerebral – 3, pedunculi cerebrali – 3, la nivel parietooccipital – 3, strat cortico-medular – 2, putamen – 1, talamus – 1, implicarea girurilor postcentrale bilaterale – 1, periventricular – 1, fronto-parieto-temporo-occipital – 1, fronto-parietal – 1, temporal – 1, cerebel – 1.

În concluzie, se descriu următoarele: leucoencefalopatie multifocală progresivă – 6 cazuri, leucoencefalopatie multifocală progresivă în debut – 2 cazuri, semne de afectare a SNC pe fond de imunosupresie – 1 caz, aspect de encefalomielită acută diseminată – 1 caz.

Nu s-au putut efectua teste pentru JCV-ADN.

Tratamentul antiretroviral a fost inițiat până la apariția LMP la 5 pacienți, 7 au inițiat TARV după apariția LMP și 3 nu au primit TARV. 80% din pacienți (33,33%) au inițiat TARV până la apariția LMP, 46,67% – după apariția LMP). 12 pacienți cu LMP au decedat. Durata de timp de la apariția semnelor de boală până la deces a fost de la 3 până la 28 săptămâni, în medie 11 săptămâni.

Din 15 cazuri se înregistrează 3 supraviețuitori: femei – 2, bărbați – 1. CD4 la momentul diagnosticului LMP a fost cuprins între 50 și 100 c/mm. TARV în 2 cazuri fusese inițiat cu 1-2 ani înainte de apariția LMP, dar în ambele cazuri a fost abandonat (1 caz de nea-

derență, 1 caz de efecte adverse). Toți supraviețuitorii au fost diagnosticați cu HIV cu 1-4 ani până la apariția LMP. Durata de viață de la stabilirea diagnosticului LMP până în prezent: 7 luni – 32 luni. La RMN a fost descris LMP în debut la 2 pacienți.

După inițierea TARV a avut loc stabilizarea tabloului clinic neurologic, cu regresia unor simptome.

Concluzii

1. Tabloul clinic în LMP e dominat de dereglări motorii – hemi- și tetrapareze, astenie generală pronunțată, dereglări intelectual-mnezice și de personalitate, tulburări de conștiință.
2. Diagnosticul de LMP în majoritatea cazurilor s-a stabilit pe baza RMN, tabloul radiologic fiind caracterizat de focare hiperdense în T2 și hipodense în T1, aspecte de demielinizare și de structurare neuronală.
3. 92% din cazurile de LMP au apărut la valoarea CD4 mai mică de 200 c/mm, majoritatea având valoarea mai mică de 100, asociindu-se cu alte semne de imunodepresie severă: wasting sindrom, candidoză esofagiană.
4. Pacienții la care pe RMN s-a descris tabloul de LMP în debut și a fost inițiat TARV a avut loc o stabilizare în tablou neurologic, cu regresia unor simptome.
5. La utilizatorii de droguri cu semne neurologice, chiar și cu valorile CD4 mai mari de 200, trebuie de luat în considerație diagnosticul de LMP.

Bibliografie

1. Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, *Клинические аспекты ВИЧ инфекции*, Издательство Университета Джона Хопкинса, 2007, p. 436-437.
2. *Infectia cu virusul imunodeficientei umane. Aspecte clinico-terapeutice*. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hatieganu”, Cluj-Napoca, 2001, p. 149.
3. Кристиан Хоффман, Юрген К. Рокштро, *Лечение ВИЧ инфекции*, 2009, с. 364-366.
4. Н.А. Яковлев, Н.М. Жулев, Т.А. Слюсарь, *Нейро-СПИД. Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции-СПИДе*. Медицинское информационное агенство, с. 64-65
5. *INFECTIOUS DISEASES: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention*. Central Nervous System Diseases Due to Slow Viruses and Prions, (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
6. *HUMAN VIROLOGY: 3.2. Progressive multifocal leukoencephalopathy* (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
7. OXFORD TEXTBOOK OF MEDICINE – 5th Ed. (2010) Section 24 Neurological disorders 24.11. *Infections of the central nervous system* (<http://online.statref.com> , accesat 23.10.2011).
8. *Frequency and Large T (LT) Sequence of JC Polyomavirus DNA in Oligodendrocytes, Astrocytes and Granular Cells in Non-PML Brain*. Bayliss J., Karasoulos T., McLean. C.A. Department of Medicine, Monash University. Anatomical Pathology, Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia.
9. *Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy*. Gasnault J., Costagliola D., Hendel-Chavez H., Dulioust A., Pakianather S., Mazet A.A., de Goer de Herve M.G., Lancar R., Lascaux A.S., Porte L., Delfraissy J.F., Taoufik Y.; ANRS 125 Trial Team.