

Encefalitída nejasného pôvodu so suspektnou Epstein-Barrovej vírusovou etiológiou

MUDr. Anna Šefčíková, MUDr. Miloslav Dvorák, PhD.

Neurologické oddelenie NsP, Spišská Nová Ves

Predkladaná kazuistika opisuje prípad 50-ročnej pacientky dva roky po transplantácii obličky na trvalej imunosupresívnej liečbe, pri ktorej došlo k náhlemu rozvoju reverzibilného dementného syndrómu. Vzhľadom na pozitivitu 14-3-3 proteínu a anamnézu transplantácie orgánu od neznámeho darcu, bola okrem iného zvažovaná aj diagnóza prionovej infekcie. Následný zvrat v klinickom priebehu s pomerne náhlym ústupom symptomatiky podporil diagnózu atypicky prebiehajúcej neuroinfekcie bez dokázania etiologického agens. V ďalšom sledovaní u pacientky došlo po mesiaci k recidíve ťažkostí, pričom realizované zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia preukázali encefalitídu nejasného pôvodu, najpravdepodobnejšie Epstein-Barrovej vírusovú encefalitídu.

Kľúčové slová: encefalitída, Epstein-Barrovej vírus, 14-3-3 proteín.

Encephalitis of unclear origin with suspected Epstein-Barr virus aetiology

The present case report describes a 50-year-old female patient two years after kidney transplantation on permanent immunosuppressive therapy who suddenly developed reversible dementia syndrome. Given the 14-3-3 protein positivity and a history of organ transplant from an unknown donor, a diagnosis of prion infection was taken into consideration, among other things. The subsequent reversal of the clinical course with a relatively sudden abatement of symptoms supported the diagnosis of atypically proceeding neuroinfection without demonstration of the aetiological agent. During follow-up, the patient experienced recurrence of symptoms a month later, with imaging and laboratory testing performed showing encephalitis of unclear origin, most likely Epstein-Barr virus encephalitis.

Key words: encephalitis, Epstein-Barr virus, 14-3-3 protein.

Neurol. praxi 2015; 16(2): 108–110

Úvod

V súčasnosti poznáme 8 ľudských herpetických vírusov. Väčšina primoinfekcií prebieha v detskom veku a je asymptomatická. Ich charakteristickou vlastnosťou je schopnosť latentnej infekcie, a to predovšetkým v gangliách nervového systému, v lymfocytoch, monocytoch, bunkách kostnej drene a vývodoch slinných žliaz. K reaktivácii latentnej infekcie dochádza pri oslabení imunity. Väčšina týchto vírusov je neurotropná, ale len zriedkavo vyvolávajú závažné akútne a chronické ochorenia centrálneho a periférneho nervového systému, ktoré môžu mať monofázický, rekurentný alebo chronický priebeh (Gilden et al., 2007). Incidencia týchto ochorení však v poslednom čase narastá so stúpajúcim počtom imunokompromitovaných pacientov.

Jeden z najčastejších sa vyskytujúcich herpetických vírusov je ľudský herpesvírus 4, nazývaný aj Epstein-Barrovej vírus. Ide o lymfotropný vírus, ktorý atakuje B-lymfocyty a vedie k ich proliferácii a polyklonálnej aktivácii. Infekcia sa prenáša najčastejšie slinami, je možný aj prenos pri transplantácii, pri podaní krvnej transfúzie a transplacentárne. Inkubačný čas je 4–8 týždňov. Najbežnejšou klinickou manifestáciou infekcie týmto vírusom je infekčná mononukleóza s obrazom kataru horných dýchacích ciest, hnisavým zápalom tonzíl, zväčšením

krčných lymfatických uzlín, zväčšením sleziny a pečene, bolesťami brucha pri zväčšení mezenterických lymfatických uzlín, petechiami na podnebí (Holzelov príznak), opuchmi okolo očí (Bassov príznak). EBV môže pôsobiť aj ako kofaktor pri vzniku nádorových ochorení, napríklad Burkittovho lymfómu, nazofaryngeálneho karcinómu, B-bunkových lymfómov a potransplantačnom lymfoproliferatívnom ochorení.

Je dôležité si uvedomiť, že EBV môže spôsobovať nespočetné množstvo neurologických ochorení aj bez toho, aby boli prítomné príznaky infekčnej mononukleózy (Connolly, DeWitt, 1994). Patogenéza infekcií nervového systému asociovaných s EBV nie je presne známa. Medzi najčastejšie neurologické komplikácie EBV infekcie patria meningitídy, encefalitídy, vzácne myelitídy, ktoré môžu viesť k transverzálnej miešnej lézii, izolované neuritídy nervus facialis a ďalších mozgových nervov, vrátane obrny mäkkého podnebia a jazyka, opísané boli aj radikulitídy, brachiálne plexitídy a ascendentné a descendentné polyradikuloneuritídy. EBV encefalitída sa najčastejšie prejavuje psychickými poruchami (dezorientáciou, nepokojom), kŕčmi polymorfného charakteru, pyramidovými, extrapyramidovými, vestibulárnymi a mozočkovými ložiskovými príznakmi (Doutlík, 1987).

V MRI náleze typicky nachádzame reverzibilné hyperintenzívne ložiská v T2 a FLAIR vážení

parieto-okcipitálne, u niektorých pacientov aj infracentoriálne v oblasti cerebela (Kalita et al., 2011). Efekt antivirových liečeb dosiaľ nebol dokázaný, no napriek tomu býva prognóza zväčša priaznivá.

Proteín 14-3-3 bol prvýkrát opísaný v roku 1967 Moorom a Pertzom. Nachádza sa vo všetkých eukaryotických bunkách a tvorí 1% proteínov mozgu. Poznáme sedem izotypových molekúl (beta, gama, delta, ypsilon, éta, sigma, zeta a tau). Prítomnosť β -podjednotky proteínu 14-3-3 v likvore je v súčasnosti jedným z hlavných diagnostických markerov sporadickej formy Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby a je súčasťou jej diagnostických kritérií (Matěj et al., 2008).

1. hospitalizácia na NRO 24. 1. 2013–29. 1. 2013

V našej kazuistike predstavujeme 50-ročnú pacientku, ktorá bola prijatá na naše oddelenie pre 4 dni trvajúcu miernu nešikovnosť ľavých končatín, sťaženú výslovnosť, intermitentné bolesti hlavy a podľa udania príbuzných aj krátkodobé prechodné stavy zmätenosti, bezradnosti a dezorientácie, s podozrením na náhlu cievnú mozgovú príhodu.

Z osobnej anamnézy sme sa dozvedeli, že v minulosti prekonala polyradikuloneuritídu, od roku 2001 bola sledovaná a od roku 2005 následne dialyzovaná pre chronickú glome-

Obrázok 1. Opis obrázku 1 – MRI nálezy; 19. 3. 2013 – v oboch hemisférach mozoka symetrické areály patologického signálu T2 a FLAIR hyperintenzívne, ktoré svedčili pre zápalový proces v zmysle obojstrannej cerebelitídy a encefalitídy, najskôr herpesvírusovej etiológie; 3. 4. 2013 – MR nález v regresii; 27. 5. 2013 – MR nález v kompletnej remisii



rulonefritídu IgA, zároveň bola sledovaná hematológom pre chronickú sekundárnu anémiu a trombocytopéniu. V roku 2010 jej bola transplantovaná oblička od mŕtveho darcu s primárnym nástupom funkcie štepu, následne prekonal kortikosenzitivnú akútnu celulárnu rejekciu. Od transplantácie užívala dlhodobo trojkombináciu imunosupresívnych liekov (takrolimus, prednizón a kyselinu mykofenolovú).

V objektívnom neurologickom náleze pri prijíme bola prítomná frustná ľavostranná hemiparéza, ľahká dysartria, spomalené psychomotorické tempo, bez známk meningeálneho syndrómu. CT mozgu a laboratórne výsledky až na chronickú anémiu a trombocytopéniu boli v norme.

Po 4 dňoch, dňa 28. 1. 2013, sa u pacientky rozvinuli subfebrility do 37,5 °C, pacientka začala byť výrazne dezorientovaná, apatická, negativistická, rezonančná. Objektívne bola prítomná dezorientácia časom a miestom, dysartria, dyslexia, dysgrafia, agnózia prstov, apraxia horných a dolných končatín bez stranovej prevahy, apraxia chôdze. V krvných odtokoch bola zistená ľahká elevácia CRP (11,47 mg/l), v EEG zázname difúzna prímes pomalých vln s maximom nad prednými kvadrantmi, na MRI mozgu boli opísané ojedinelé drobné demyelinizačné lézie mikroangiopatickej povahy v úrovni okcipitálnych a frontálnych

rohov a klenby postranných mozgových komôr. Následne bola realizovaná lumbálna punkcia s nálezom hyperproteinorachie 1,34 g/l (norma 0,15 – 0,45 g/l), 56 leukocytov v 1 ml (91 % mononukleárov, 9% polymorfonukleárov).

Pacientka bola dňa 29. 1. 2013 po konzultácii s infektológmi preložená na infekčnú kliniku s diagnózou suspektnej vírusovej encefalitídy.

Vzhľadom na rýchly rozvoj dementného syndrómu u mladšej pacientky po transplantácii obličky od neznámeho mŕtveho darcu sme v rámci širšej diferenciálnej diagnostiky mysleli aj na možnosť prionového ochorenia, konkrétne iatrogénnej, respektíve sporadickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby a likvor sme odoslali aj na vyšetrenie do Národného referenčného centra pre prionové ochorenia a pomalé vírusové neuroinfekcie v Bratislave.

Hospitalizácia na klinike infektológie a cestovnej medicíny 29. 1. 2013–8. 2. 2013

V objektívnom náleze pri prijíme na infekčnú kliniku bola opisovaná dezorientácia, dysartria a psychomotorický nepokoj, v laboratórnych parametroch ďalšia elevácia CRP (47,44 mg/l), ostatné zápalové markery v norme. Likvor bol vyšetrený kultivačne a mikroskopicky s negatívnym nálezom,

protiľátky proti kliešťovej encefalitíde, borelióze, HSV 1 a 2 v likvore boli taktiež negatívne.

Pacientka bola 7 dní liečená i. v. acyklovirom, ktorý bol po doručení negatívneho výsledku PCR HSV z liečby vysadený.

7. 2. 2013 boli doručené výsledky z Národného referenčného centra, kde mutácia prionového génu E200K na kodóne 200 nebola prítomná, polymorfizmus prionového génu na kodóne 129 bol metionín/valín, a zároveň bola dokázaná prítomnosť proteínu 14–3–3 v likvore.

2. hospitalizácia na NRO 8. 2. 2013–16. 2. 2013

8. 2. 2013 bola pacientka v celkovo zlepšenom stave, bez subjektívnych ťažkostí preložená späť na naše oddelenie s diagnózou suspektnej Creutzfeldtovo-Jakobovej choroby. Objektívne bolo pri prijíme prítomné len mierne spomalené psychomotorické tempo, laboratórne ľahká anémia a elevácia CRP (13,3 mg/l). V kontrolnom EEG zázname theta, menej delta aktivita.

Vzhľadom na kompletný ústup neuropsychiatrickej symptomatiky sme boli pri prepúšťaní pacientky v diagnostickom závere opatrnejší a pacientka bola napokon prepustená s diagnózou suspektnej prekonaná atypická encefalitída bez potvrdeného etiologického agens.

3. hospitalizácia na NRO 17. 3. 2013–6. 4. 2013

Presne o mesiac bola táto pacientka opäť prijatá na naše oddelenie pre tri dni trvajúce výrazné bolesti hlavy s vegetatívnym sprievodom, sťažujúcu výslovnosť a závraty. V objektívnom náleze bola prítomná dysartria a meningeálny syndróm. Laboratórne parametre a CT mozgu boli v norme, preto sme opäť realizovali lumbálnu punkciu s nálezom hyperproteinorachie 0,81 g/l, 21 leukocytov v 1 ml (90% mononukleárov, 10% polymorfonukleárov), početných erytrocytov. Vzhľad likvoru bol xantochrómny a spektrofotometricky bol prítomný oxyhemoglobín, preto sme v rámci diferenciálnej diagnostiky zvažovali aj hemoragickú formu zápalu alebo subarachnoidálne krvácanie, CT angiografickým vyšetrením nebol zistený zdroj krvácania.

Následne bolo opäť realizované MRI vyšetrenie, kde boli opísané v oboch hemisférach mozoka a v úrovni temporálnych a okcipitálnych rohov oboch postranných komôr v oblasti hipokampálnej a parahipokampálnej symetrické areály patologického signálu T2 a FLAIR hyperintenzívne, ktoré svedčili pre zápalový proces v zmysle obojstrannej cerebelitídy a encefalitídy, najskôr herpesvírusovej etiológie. V rámci dife-

renciální diagnostiky by mohlo ísť aj o difúzny lymfóm, pre ktorý však nesvedčil symetrický nález v oboch hemisférach mozgu a mozočka.

Sérologicky boli vysoko pozitívne titre IgG protilátok proti HSV 1 a 2, CMV a VZV. IM test na prítomnosť heterofilných protilátok bol negatívny a protilátky proti nukleárnemu, kapsidovému a včasnému antigénu Epstein-Barrovej vírusu (anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-EBNA IgM, anti-EBNA IgG a anti-EA IgG) boli pozitívne, čo svedčilo pre symptomatickú reaktiváciu infekcie.

Likvor bol mikroskopicky a kultivačne negatívny. PCR vyšetrením bolo dokázaných 52 200 kópií Epstein-Barrovej vírusového genómu v 1 ml likvoru. Zrealizované boli všetky dostupné vyšetrenia likvoru, pričom prítomnosť DNA HSV 1 a 2, CMV, VZV, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Chlamydia trachomatis* nebola dokázaná. Dostupnými vyšetreniami nebola potvrdená ani intratekálna tvorba protilátok proti *Borrelia* spp., VZV a HSV 1 a 2.

Pacientka bola naďalej liečená symptomaticky na našom oddelení, boli podávané analgetiká, amantadínsulfát, prechodne aj manitol a pre psychomotorický nepokoj antipsychotiká. Pri kontrolnej lumbálnej punkcii dňa 25. 3. 2013 bolo zaznamenané zlepšenie, už len hraničná proteinorachia 0,52 g/l, 10 leukocytov v 1 ml. PCR vyšetrením bola opäť potvrdená prítomnosť 10 200 kópií Epstein-Barrovej vírusového genómu v 1 ml likvoru, prítomnosť DNA ostatných patogénov nebola opakovane dokázaná. Na kontrolnom MRI mozgu boli opísané nevýrazné, neostro ohraničené, približne symetrické T2 hyperintenzné areály neexpanzívnej povahy infratentoriálne v oboch hemisférach mozočka a supratentoriálne v periventrikulárnej bielej hmote v úrovni okcipitálnych rohov postranných komôr, v porovnaní s predchádzajúcim MR vyšetrením z 19. 3. 2013 podstatne zmenšené, MR nález v regresii. Po 20 dňoch, dňa 6. 4. 2013, bola pacientka v celkovo zlepšenom stave, bez subjektívnych ťažkostí, bez objektívnych neuropsychiatrických príznakov prepustená domov s diagnózou suspektná prekonaná Epstein-Barrovej vírusová encefalitída.

S odstupom 2 mesiacov, dňa 27. 5. 2013, sme ešte realizovali kontrolné MRI mozgu, kde ložiská patologického signálu v opisovaných lokalitách už neboli viditeľné, MR nález v kompletnej remisii (obrázok 1).

O tom, že prípad našej pacientky nie je ojedinelý, svedčia ďalšie prípady publikované v dostupnej zahraničnej literatúre, pričom najväčšou skupinou bolo 32 pacientov s Epstein-Barrovej vírusovou encefalitídou v sledovaní Helsinskej centrálnej univerzitnej nemocnice, pričom 26 z nich (81 %) bolo imunokompromitovaných: u 11 bola anamnéza alogénnej transplantácie krvotvorných buniek, u 7 transplantácia orgánov, u 5 HIV, respektíve AIDS a 5 pacientov nemalo imunodeficit. U 8 pacientov (25 %) bola dokázaná okrem EBV aj prítomnosť iného patogénu v likvore: *M. tuberculosis* (2), *T. gondii* (2), *Aspergillus* (1), *Herpes simplex virus* 1 (1), *C. neoformans* (1) and *Human herpesvirus* 6 (1). Zo 7 pacientov po transplantácii orgánov mal len 1 pacient normálny MRI nález. U ostatných sa našla jedna alebo viac kontrastných reverzibilných lézií. V likvore bolo dokázaných od 186 do 76 800 kópií Epstein-Barrovej vírusového genómu v 1 ml, pričom počet bol najvyšší u pacientov s potransplantačným lymfoproliferatívnym ochorením. U väčšiny pacientov bola vyšetrením protilátok v plazme zistená reaktivácia infekcie EBV (Martelius et al., 2011). Vyšetrenie likvoru na prítomnosť 14–3–3 proteínu nebolo u týchto pacientov realizované.

Záver

V diferenciálnej diagnostike u našej pacientky prichádzalo do úvahy postupne viacero diagnóz od náhlej cievnej mozgovej príhody, prionového ochorenia, cez atypicky prebiehajúcu encefalitídu a subarachnoidálne krvácanie. Pozitívny výsledok proteínu 14–3–3 ovplyvnil infektológov natoľko, že aj počas tretej hospitalizácie na našom oddelení, keď sme už mali k dispozícii MRI a likvorový nález svedčiaci o herpesvírusovej encefalitíde najpravdepodobnejšie EBV etiologie, naďalej trvali na diagnóze Creutzfeldt-Jakobovej choroby.

Preto považujeme za nutné zdôrazniť, že proteín 14–3–3 je nešpecifickým markerom neuronálneho rozpadu. Jeho zvýšené hodnoty v likvore boli opakovane opisované pri širokom spektre neurologických ochorení – typicky pri mozgových hemorágiách, tumoroch CNS, encefalitídach, rozsiahlejších ischemiách mozgového tkaniva, menej často pri paraneoplastickom syndróme, transverzálnej myelitíde, Hashimotovej encefalitíde a sclerosis multiplex (Matěj et al., 2008). Jeho stanovenie v likvore má praktický význam iba pri rýchlo progredujúcej demencii s neurologickými príznakmi na potvrdenie podozrenia na sporadickú formu Creutzfeldt-Jakobovej choroby podľa WHO kritérií a v tejto indikácii je jeho senzitivita 92 % a špecifita 80 % (Muayqil, Gronseth a Camicioli, 2012).

Poznámka: Pacientka dala autorom publikácie souhlas s uverejnením konkrétnych dát týkajúcich sa jej liečby.

Literatúra

1. Connolly KP, DeWitt LD. Neurologic complications of infectious mononucleosis. *Pediatr Neurol.* 1994; 10(3): 181–184.
2. Douthik S. Infekce a nervová soustava. Praha: Avicenum; 1987: 110–113.
3. Gilden DH, Mahalingam R, Dohra RJ, Tyler KL. Herpesvirus Infections of the Nervous System. *Nat Clin Pract neurol.* 2007; 3(2): 82–94.
4. Kalita J, Maurya PK, Kumar B, Misra UK. Epstein Barr virus encephalitis: Clinical diversity and radiological similarity. *Neurol India.* 2011; 59: 605–607.
5. Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11: 281.
6. Matěj R, Nováková J, Fiala J, Koukolík F, Rusina R. Vyšetřování proteinu 14–3–3 v mozkomíšním moku – klinicko-patologická korelace. *Cesk Slov Neurol N.* 2008; 71/104 (6): 695–699.
7. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14–3–3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of American Academy of neurology. *Neurology.* 2012; 79(14): 1499–1506.

Článek doručen redakci: 21. 10. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2014

MUDr. Anna Šefčíková

Neurologické oddelenie NsP

Špišská Nová Ves, a. s.

Jánskeho 1, 052 01 Špišská Nová Ves

ankas@gmail.com

