

Toxoplazmová infekce centrálního nervového systému u nemocné v dlouhodobé remisi Hodgkinova lymfomu

Peter Turcsányi, Vít Procházka, Renata Urbanová, Tomáš Papajík, Luděk Raida

Hemato-onkologická klinika FN OL a LF UP v Olomouci

V naší kazuistice prezentujeme případ 45leté ženy s prodělaným Hodgkinovým lymfomem, 5 let v remisi po primární léčbě chemoterapií a radioterapií. Zdá se, že ani po této době se imunitní systém úplně nerestituoval a u pacientky byla diagnostikována aktivní toxoplazmová infekce s ne zcela typickými příznaky. Ta byla úspěšně přeléčena intenzivní antitoxoplazmovou terapií.

Klíčová slova: toxoplazmóza, Hodgkinův lymfom, imunitní systém, polymerázová řetězová reakce, serologie.

Toxoplasma infection of the central nervous system in a female patient in long-term remission of Hodgkin lymphoma

We present a case of 45 years old woman with Hodgkin's lymphoma, 5 years in complete remission, after primary chemo and radiotherapy. It seems that the immune system has not recuperated yet, and in the patient was diagnosed active toxoplasmosis with not quite typical symptoms. It was successfully treated with intensive antitoxoplasmosis therapy.

Key words: toxoplasmosis, Hodgkin's lymphoma, immune system, polymerase chain reaction, serology.

Onkologie 2009; 3(4): 251–253

Úvod

Toxoplazmóza je lidská parazitární nemoc způsobená parazitem *Toxoplasma gondii*. Osoby mohou být infikovány tím, že sní syrové maso nebo se dostanou do přímého kontaktu s kočičími výkaly. Vrozená toxoplazmóza je zvláštní forma onemocnění, u které je ještě nenarozené dítě nakažené přes placentu z organismu matky.

Přinejmenším jedna třetina světové populace může mít toxoplazmovou infekci, ale parazit zřídka vyvolává nějaké symptomy u jinak zdravých dospělých. Onemocnění probíhá většinou asymptomaticky, popř. s příznaky podobnými vleklé lehčí viróze s teplotami a únavou. Nápadné může být zvětšení mízních uzlin. Těžký průběh mívají infekce u imunokompromitovaných jedinců. Mozková toxoplazmóza představuje nejčastější oportunní parazitární infekci postihující CNS u těchto osob a zároveň je u nich nejčastější příčinou ložiskového poškození mozku (1, 2). Počátek onemocnění nastupuje v průběhu dní a nejčastějšími příznaky jsou bolesti hlavy, obvykle je od počátku přítomna také horečka a postupně se rozvíjejí fokální neurologické příznaky. Typickými projevy jsou podle lokalizace lézí v CNS poruchy hybnosti končetin, záchvaty křečí jacksonského typu, poruchy čítí a výpadky hlavových nervů. Neurologické projevy zahrnují širokou škálu příznaků – mohou být přítomné poruchy vědomí, chování a kognitivních funkcí, výpad-

ky zorného pole, dysmetrie, tremor, ataxie, hemichorea, parkinsonismus. Meningeální příznaky obvykle nebývají pozitivní. Mozková toxoplazmóza může probíhat také jako difúzní panencefalitida s disperzním neurologickým nálezem bez zřetelného fokálního poškození. Tato rychle se rozvíjející fulminantní forma je však u pacientů s HIV infekcí poměrně vzácná. Při poškození hypofýzy může být přítomen panhypopituitarismus nebo syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu. Vzhledem k obvykle multifokálnímu poškození CNS mohou při mozkové toxoplazmóze vznikat velmi pestré kombinace neurologických a neuropsychiatrických příznaků (3, 4). Poškození míchy není u toxoplazmózy časté a obvykle se projevuje jako transverzální léze či syndrom medulárního konu. Prakticky vždy je zároveň přítomná toxoplazmová encefalitida anebo chorioretinitida, izolovaná myelitida je extrémně vzácná. Extraneurální toxoplazmóza je poměrně vzácná a obvykle se vyskytuje současně s poškozením CNS. Nejčastější bývá toxoplazmové poškození oka s bolestmi a zhoršením vizu. Z ostatních orgánových manifestací se může vyskytnout zvláště pneumonitida charakterizovaná dlouhodobými febriliemi, dušností a kašlem, prakticky neodlišitelná od pneumocystové pneumonie. Ostatní formy onemocnění jako myokarditida či disseminovaná infekce s celkovými příznaky septického charakteru jsou vzácné (5).

Vlastní pozorování

Prezentujeme zde případ nemocné narozené v roce 1963, která byla od konce roku 2002 léčena pro Hodgkinův lymfom (histologický subtyp nodulární sklerózy), klinického stadia II A s velkou mediastinální masou nádoru. Pacientka byla léčena 3 cykly chemoterapeutického protokolu Stanford V (6). Tato chemoterapie byla doplněna cílenou radioterapií na poškozená pole o celkové dávce 30 Gy na oblast primární mediastinální masy. Primární léčba byla definitivně ukončena v září 2003. Kontrolní CT vyšetření ukazovalo stacionární obraz reziduální masy v mediastinu, avšak bez validní aktivity v této oblasti při vyšetření galliovou scintigrafií.

Dále byla pacientka ambulantně sledována, intermitentně se objevovaly jen bolesti kostí a kloubů, které časem postupně spontánně vymizely. Nemocná byla opakovaně léčena antibiotiky pro infekce dýchacích cest. V listopadu 2004 bylo provedeno kontrolní vyšetření pozitronovou emisní tomografií spojenou s výpočetní tomografií (¹⁸F-FDG PET/CT), kdy byla konstatována kompletní PET-negativní remise lymfomu. V září 2006 nemocná začala pozorovat hubnutí, nechutenství, zvýšené pocení – obtíže připisovala spíše psychickému stresu při rodinných neshodách. S ohledem na obtíže připomínající paraneoplastické projevy Hodgkinova lymfomu bylo indikováno opět ¹⁸F-FDG PET/CT vyšetření, kde ovšem nebyl prokázán relaps choroby. Pacientka byla v průběhu roku kom-

plexně laboratorně přešetřena, znaky zánětlivé aktivity (CRP, sedimentace erytrocytů) byly negativní, hodnoty nádorových markerů v séru nevykazovaly zřetelné abnormality. Vyloučena byla rovněž sideropenie, hypothyreóza a opakovaně i systémová onemocnění pojiva. Vyšetření sérových hladin protilátek k vyloučení herpesvirových a borreliových nákaz nepotvrdila aktivní infekci. Opakovaně byl proveden odběr sérových protilátek na toxoplazmu, kde byla zjištěna jen pozitivita protilátky IgG pomocí ELISA (index avidity 1,290), provedená komplement fixační reakce (KFR) byla negativní. V krevním obraze byla nápadná jen chronická lymfopenie (hodnoty pod $1,0 \times 10^9/l$). V lednu 2008 byla zjištěna hypercholesterolemie a laboratorně též hypothyreóza. Do léčby byla nasazena medikace statinem a substituce eltroxinem. V březnu 2008 nemocná prodělala akutní bronchitidu, pro kterou byla přeléčena cefprozolem. Sedmý den po nasazení přípravku byla přijata na interní oddělení okresní nemocnice pro 3 dny trvající urputné bolesti svalů a kloubů zejména horních končetin. V objektivním nálezu dominoval pouze lehký spastický poslechový nález. Komplexně byla vyšetřena laboratorně – renální parametry i jaterní enzymy byly v normě, CRP nízké, sedimentace erytrocytů nízká, titry ASLO nízké. Biochemicky byla vyloučena rhabdomyolýza při léčbě statinem. Krevní obraz až na lehkou trombocytózu a mírnou lymfopenii nevykazoval hrubší abnormality. Dále byla provedena zobrazovací vyšetření, předozadní rentgenový snímek srdce a plic a ultrazvuk břicha, která nezjistila žádný patologický nález. S ohledem na nejasné bolesti svalů a kloubů internista indikoval neurologické vyšetření, kde neurolog popsal hyperreflexii a hyperestezii končetin, zejména horních, ale bez topického nálezu. Po dvou dnech byla kontrola neurologem opakována, a to z důvodu progresu bolestí a jejich stěhování na dolní končetiny. Stav byl uzavřen jako postinfekční myalgie, doporučena byla analgetická terapie včetně opiátů. Ta však měla jenom přechodný efekt. Rovněž bylo indikováno vyšetření psychiatrem, které však nebylo přínosné. Pacientka odmítla další hospitalizaci v daném zařízení a po podepsání negativního reverzu přichází k dořešení stavu na naší kliniku. Zde byly provedeny kontrolní laboratorní odběry, nasazena kortikoterapie (parenterálně dexametazon 16 mg denně po 2 dny) a analgetická terapie. Tento léčebný zásah nevedl k pozitivnímu efektu, bolesti se nadále zhoršovaly. Proto byly indikovány další laboratorní vyšetření na systémové choroby pojiva onemocnění, vzaty sérové markery maligních nádorů, odběry

kultivací a sérových protilátek proti infekčním chorobám (borreliie, cytomegalovirus, Epstein-Baarové virus, chlamydie, mykoplasmata). Kromě hraniční positivity IgM protilátek na chlamydie byla všechna vyšetření negativní.

Proto jsme opakovali neurologické vyšetření, které shledává neurotopicky známky spinální ataxie, kvadruhyperreflexie, pyramidové jevy na LDK, dle klinického obrazu bylo vyjádřeno podezření na nitromíšní proces charakteru myelitidy s lézí zadních provazců a střední části míchy. Vyšetření magnetickou rezonancí krční míchy však zobrazilo fyziologický nález míšních struktur. Elektromyografické vyšetření nevykazovalo rovněž hrubší patologii. Dále byla provedena lumbální punkce s odběrem vzorků širokého spektra infekčních agens (vyšetření polymerázovou řetězovou reakcí – PCR – a vyšetření protilátek). Likvor byl vyšetřen též biochemicky a bakteriologicky. Z nálezů zachycena pouze hraniční proteinorachie, jinak byly opět všechny výsledky negativní. Doplněno vyšetření PCR periferní krve k detekci toxoplazmy a teprve zde byla nalezena jednoznačná pozitivita reakce na toxoplazmu. Proto bylo opakováno i vyšetření protilátek na toxoplazmu v séru a nově byla zachycena pozitivita KFR. K vyloučení případné cerebrální formy toxoplazmózy provedena magnetická rezonance mozku, kde až na záchyt ojedinělých postischemických hyperintenzivních ložisek v paraventrikulární oblasti nevybočoval nález z fyziologického obrazu CNS struktur. S ohledem na pozitivitu PCR a KFR na toxoplazmu a přítomnost klinických symptomů onemocnění jsme stav uzavřeli jako velmi pravděpodobnou aktivní toxoplazmovou infekci a zahájili protiinfekční léčbu. Byla nasazena kombinace pyrimethaminu 50 mg denně, klindamicinu 600 mg 4× denně, sulfamethoxazolu a trimethoprimu 960 mg 2× denně. Do 48 hodin od zahájení této aktivní léčby došlo k výraznému klinickému zlepšení a odeznění veškerých potíží. V aktivní antitoxoplazmové terapii jsme pokračovali celkem 6 týdnů. Za měsíc bylo opakováno vyšetření mozku magnetickou rezonancí, kde nález nevykazoval žádné změny. Pacientka v průběhu dalšího sledování byla již zcela bez potíží. 12 měsíců po skončení antitoxoplazmové léčby je bez potíží a nadále v kompletní remisi Hodgkinova lymfomu.

Diskuze

V běžné klinické praxi jsou u imunokompetentních pacientů základem diagnostiky toxoplazmózy především serologické metody (stanovení protilátek, KFR) a vyšetřování se ři-

dí standardní doporučenou metodikou (7, 8), u imunodeficitních pacientů mají však tyto testy omezenou senzitivitu, a proto je ke stanovení správné diagnózy nutno pečlivě posoudit celý komplex klinických projevů a výsledků laboratorních vyšetření (5). Na možnost mozkové toxoplazmózy upozorní především fokální neurologický nález u pacienta s hlubokým imunodeficitem, jednoznačným potvrzením správné diagnózy je pak úspěšný terapeutický pokus (5). Diagnózu významně podpoří i anamnestická přítomnost IgG protilátek, která svědčí pro proběhlou primoinfekci. Specifické protilátky třídy IgM nejsou u imunodeficitních pacientů obvykle přítomné vůbec a také vyšetření avidity protilátek je nespolehlivé (9, 10). Na zobrazovacím vyšetření mozku jsou obvykle přítomné hypodenzní léze s postkontrastně se sytícím prsténčitým lemem („ring enhancing“), typicky obklopené rozsáhlou zónou perifokálního edému, často expanzivního charakteru (11). Tyto léze jsou obvykle mnohočetné (≥ 2), v průměru měří většinou méně než 4 cm, často jsou lokalizovány bilaterálně. Vyskytují se především v hemisférách v oblasti kortikomedulární hranice. Postižení ostatních oblastí CNS, jako jsou bazální ganglia a mozkový kmen, je méně časté a lokalizace lézí v periventrikulární oblasti či pouze v míše bez současného postižení mozku je vzácné (12, 13). V případě úspěšné léčby záhy dochází k ústupu rentgenologického nálezu a ložisko se hojí gliovou jizvou. V základním vyšetření likvoru je obvykle jen nespecifický nález zvýšené bílkoviny a mírné lymfocytární pleocytózy, mnohdy ale bývá nález normální. V moku lze sice s vysokou specificitou ($> 95\%$) prokazovat přítomnost DNA *T. gondii* pomocí PCR, senzitivita tohoto vyšetření je však nízká (kolem 50%). Rovněž vyšetření intratékální produkce specifických protilátek nemá vzhledem k jejich nepravidelné tvorbě u pacientů s imunodeficitem v praxi velký význam (12, 14). Průkaz nukleové kyseliny *T. gondii* pomocí PCR v krvi je metoda vysoce specifická i dobře senzitivní (detekční limit 1–5 kopií DNA/ml) a v diferenciálně diagnosticky obtížných případech s izolovanou extraneurální manifestací představuje toto vyšetření přínosnou diagnostickou metodu (5). Vzhledem k tomu, že spolehlivé definitivní potvrzení reaktivace infekce *T. gondii* je obtížné a se zahájením léčby nelze ve většině případů váhat, používá se v praxi potvrzení diagnózy empiricky metodou tzv. terapeutického pokusu. Indikace k zahájení tohoto terapeutického pokusu se považuje za dostatečně odůvodněnou, je-li u pacienta s hlubokým imunodeficitem ($CD4+ T$ lymfocyty $< 100/\mu l$),

který neužívá profylaxi, přítomen následující soubor příznaků: fokální neurologické projevy, charakteristický nálezy při vyšetření zobrazovacími metodami a případně i pozitivita sérových protilátek (5). Dojde-li po 1–2 týdnech útočné léčby ke klinickému zlepšení a po 3–4 týdnech k ústupu rentgenologického nálezu, považuje se diagnóza mozkové toxoplazmózy za prokázanou (5, 15, 16).

Závěr

V kazuistice jsme chtěli upozornit na neobvyklou manifestaci toxoplazmové infekce CNS téměř pět let po úspěšné léčbě Hodgkinova lymfomu, která navodila jeho kompletní remisi. Avšak i přes dlouhodobou absenci aktivního lymfoproliferativního onemocnění a časový odstup od protinádorové léčby nedošlo k úplné normalizaci buněčné imunity, a tak se mohla u nemocné reaktivovat neočekávaná, obtížně diagnostikovatelná oportunní infekce *T. gondii*.

Literatura

1. Del Valle L, Pina-Oviedo S. HIV disorders of the brain; pathology and pathogenesis. *Front Biosci*. 2006; 11: 718–732.
2. Zelman I, Mossajkovski M. Opportunistic infections of the central nervous system in the course of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Morphological analysis of 172 cases. *Folia Neuropathol*. 1998; 36: 129–144.
3. Brew B. Toxoplasmosis. In: Brew B, ed. *HIV Neurology*. Oxford: Oxford University Press, INC, 2001.
4. Subauste C, Wong S, Remington J. AIDS-associated toxoplasmosis. In: Sande M, Volberding P, eds. *The Medical Management of AIDS*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1997.
5. Machala L, Kodym P, Rozsypal H, Staňková M, Sedláček D. Doporučený postup diagnostiky a terapie toxoplazmózy u osob s HIV infekcí. *Klin mikrobiol inf léc* 2007; 13(6): 248–252.
6. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 630–637.
7. Kodym P, Tolarová V. Návrh standardních diagnostických metodik: schémata postupů vyšetřování na toxoplazmózu. *Zprávy CEM* 1997; 6: 27–28.
8. Kodym P, Tolarová V. Vyšetřování na toxoplazmózu a interpretace výsledků: komentář k návrhu standardních metodik. *Zprávy CEM* 1997; 6: 26–29.
9. Masur H, Kaplan J, Holmes K. 2001 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. www.cdc.gov, 2001.
10. Mechain B, Garin Y, Robert-Ganganeux F, et al. Lack of utility of specific immunoglobulin G antibody avidity for serodiagnosis of reactivated toxoplasmosis in immunocompromised patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000; 7: 703–705.
11. Bohutová J, Štřof J, Staňková M. Postižení mozku u nemocných a HIV/AIDS v CT obraze. *Čes. Radiol*. 2001; 55: 351–355.
12. Brew B. Less common complications causing spinal cord disease in advanced HIV infection. In: Brew B, ed. *HIV Neurology*. Oxford: Oxford University Press, Inc, 2001.
13. Sell M, Sander B, Klingebiel R. Ventriculitis and hydrocephalus as the primary manifestation of cerebral toxoplasmosis associated with AIDS. *J Neurol*. 2005; 252: 234–236.
14. Borges A, Figueiredo J. Evaluation of intrathecal synthesis of specific IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* in the diagnosis assessment of presumptive toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004; 37: 480–484.
15. Bartlett J, Gallant J. *Medical management of HIV infection*. Baltimore: John Hopkins Medicine Health Publishing Business Group, 2004.
16. Gildenberg P, Gathe J, Kim J. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 491–499.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR No. NR/9502-3
a VZ MŠM 619 895 9205.

MUDr. Peter Turcsányi

Hemato-onkologická klinika FN OL
a LF UP v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 775 20 Oomouc
peter.turcsanyi@fnol.cz
