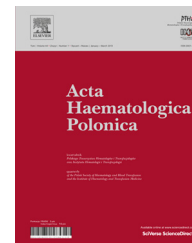




Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Diagnostyka i leczenie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii



Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy

Monika Kulma-Kreft¹, Krzysztof Leśniewski-Kmak^{1,2},
Jan Maciej Zaucha^{1,2,*}

¹ Oddział Radioterapii i Onkologii Klinicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Kierownik: dr med. Krzysztof Leśniewski-Kmak, Gdynia, Polska

² Zakład Propedeutyki Onkologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Janusz Kruszeński, Gdańsk, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 09.12.2014

Zaakceptowano: 16.02.2015

Dostępne online: 26.02.2015

Słowa kluczowe:

- postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
- PML
- rytuksymab

Keywords:

- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- PML
- Rituximab

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare but a very serious complication associated inter alia with the use of new biological and immunomodulatory agents that cause long-lasting immunosuppression. This also applies to rituximab, commonly used for treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) patients. PML may develop during, as well as after, completion of treatment with rituximab. Diagnosis of PML is not easy and poses a significant challenge for the clinician due to similarity of symptoms that occur with lymphoma infiltration of central nervous system (CNS). The paper summarizes the most recent information on the epidemiology, clinical course and treatment of PML with particular attention to patients with NHL. It also discusses recommendations of the American Academy of Neurology, published in April 2013, on the diagnosis and detection of PML in the context of their use in everyday clinical practice.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML) jest rzadko występującą chorobą związaną z reaktywacją poliomawirusa JC (JCV), zwykle towarzyszącą stanom przebiega-

jącym z immunosupresją. Najczęstszą jej przyczyną pozostaje nadal nabyty zespół upośledzenia odporności w przebiegu infekcji wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*). Jednak wskutek wprowadzania do użytku nowych leków biologicznych powodujących głęboką immunosupresję, takich jak rytuksymab, natalizumab czy efalizumab,

* Adres do korespondencji: Gdyńskie Centrum Onkologii, ul. Powstania Styczniowego 1, 81-519 Gdynia, Polska.

Adres email: jzaucha@gumed.edu.pl (J.M. Zaucha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.003>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

w leczeniu m.in. chorób reumatologicznych czy hematologicznych zaczęły pojawiać się doniesienia o przypadkach zachorowań na PML także u osób niezakażonych wirusem HIV. Ocenia się, że częstość występowania PML wynosi około 2–2,89 przypadka na 100 tys. pacjentów leczonych rytuksymabem (R) na rok, ale dane te są trudne do jednoznacznego określenia [1]. Częstość występowania PML podana w charakterystyce produktu mabthera® jest określana na <1:10 000 (należy pamiętać, że są to zarówno chorzy z chorobami rozrostowymi, jak i pacjenci leczeni z powodu chorób reumatologicznych). W piśmiennictwie brakuje danych dotyczących epidemiologii PML. Nie jest dostępny globalny rejestr zachorowań, stąd nie ma jednoznacznych danych, ile stwierdzono przypadków PML u chorych z NHL, HIV-negatywnych, leczonych rytuksymabem. Początkowo znaczny odsetek prac na temat PML stanowiły opisy przypadków, które trudno było zweryfikować. W pierwszej pracy retrospektywnej García-Suárez i wsp. oceniono 46 przypadków zawartych w piśmiennictwie w latach 1958–2004 [2]. Kolejne prace przedstawiały przegląd dostępnych baz danych – np. *US Department of Veteran's Affairs* w latach 1999–2012, gdzie stwierdzono pięć przypadków PML w opisanym wcześniej populacji [3]. Carson i wsp. przeprowadzili analizę 57 przypadków z lat 1997–2008, które uzyskali przez ocenę piśmiennictwa, danych FDA (*Food and Drug Administration, USA*), producenta leku oraz przypadków z 12 centrów onkologicznych i ośrodków akademickich [4]. Na podstawie powyższych danych, ostatecznie trudno jest jednoznacznie ocenić częstość występowania tego powikłania w trakcie leczenia R. Biorąc jednak pod uwagę liczbę leczonych chorych rytuksymabem, wydaje się być ono niezwykle rzadkie.

Do początku 2014 roku w Polsce nie donoszono o wystąpieniu tego powikłania. Nie jest jasne, czy wynikało to z faktu niewystąpienia ani jednego takiego przypadku, czy też nie został on rozpoznany jako działanie niepożądane R z uwagi na niejednoznaczny obraz kliniczny. Celem niniejszej pracy jest omówienie epidemiologii, przebiegu klinicznego, leczenia, a w szczególności rozpoznawania PML w oparciu o zalecenia Amerykańskiej Akademii Neurologii z kwietnia 2013 roku.

Patomechanizm PML

Uważa się, że PML wynika z reaktywacji zakażenia wirusem polyoma JC (JCV). Wirusy polyoma należą do rodziny mającej mały, okrągły genom zawierający podwójną nić DNA. Po raz pierwszy zostały wykryte w 1953 roku u gryzoni, kiedy powiązano je z tworzeniem mnogich guzowatych zmian – stąd też wywodzi się ich nazwa – „polyoma”, co oznacza „wiele guzów”. Wirusy z tej rodziny występujące u człowieka, BK oraz JC, opisano po raz pierwszy w latach 70. ubiegłego wieku, nadając im nazwy wywodzące się od inicjałów pacjentów, u których je wykryto [5]. Do chwili obecnej opisano około 10 różnych typów wirusów polyoma występujących u ludzi. Wirusy te mają duże znaczenie w patologii z dwóch względów. Po pierwsze, po zwykle bezobjawowym zakażeniu może dojść w określonych warunkach do rozwoju specyficznej patologii narządowej związanej z działalnością wirusa, np. destrukcja komórek produkujących mielinę. Po drugie, wirusy

te mogą powodować zmiany w ludzkim genomie, co prawdopodobnie prowadzi do rozwoju zmian nowotworowych – najsilniej dowiedziono tego w przypadku *Merkel cell polyomavirus* ściśle powiązanego z rakiem neuroendokrynnym z komórek Merkla – niezwykle agresywnym nowotworem skóry [6].

Polyomavirus JC

JCV jest wirusem DNA po raz pierwszy wyizolowanym w 1971 roku z mózgu pacjenta o inicjałach JC (John Cunningham), zmarłego wskutek PML w przebiegu chłoniaka Hodgkina. Pierwszy kontakt człowieka z JCV następuje we wczesnym dzieciństwie i prowadzi do rozwoju wirerii, która zostaje dość szybko opanowana przez układ odpornościowy. Zwykle zakażenie ma przebieg łagodny lub bezobjawowy. Wrota zakażenia nie są do końca jasne, sugeruje się, że mogą to być migdałki podniebienne lub układ trawienny. Wirus nie jest jednak usuwany w całości z organizmu i przechodzi w stan latentny. Nie jest jednak do końca jasne, jakie komórki organizmu stanowią jego rezerwuuar. JCV może być wykrywany w obrębie nerek, (gdzie może podlegać okresowo replikacji bez cech procesu chorobowego), migdałków, mózgu oraz obwodowych leukocytów we krwi, mimo że nie powoduje żadnych zmian patologicznych [5]. Uważa się, że obecność wirusa JC w mózgu stanowi jego prawdziwie latentną formę, w której wykrywana jest tylko obecność materiału genetycznego wirusa przy nieobecności jego białek. Przyczyny reaktywacji wirusa i jego aktywnej replikacji powodującej określone zmiany patologiczne nie są do końca jasne. Z całą pewnością niezbędne do tego są zaburzenia układu odpornościowego. Prawdopodobnie jednak również inne przyczyny, takie jak: osobnicze predyspozycje związane z obecnością wirusa w obrębie różnych tkanek, wiek chorego, choroby dodatkowe, mają na to istotny wpływ [7].

Uszkodzenie CUN w przebiegu reaktywacji JCV

Reaktywacja JCV w komórkach produkujących mielinę powoduje ich stopniową destrukcję. Początkowo uszkodzenia widoczne są tylko na poziomie mikroskopowym, jednak w miarę postępu procesu dochodzi do powstawania obszarów demielinizacji, które można zaobserwować w badaniach obrazowych. W naturalnym przebiegu PML wirus JC wpływa na funkcję oraz wygląd pozostałych składowych tkanki mózgowia, m.in. pojawiają się nieprawidłowe astrocyty zwane „dziwacznymi” oraz powiększone jądra oligodendrogleju [8]. Z powyższego wynika, że sama obecność materiału genetycznego wirusa w tkance nerwowej nie jest wystarczająca do rozpoznania PML, niezbędne jest wykazanie, że mamy do czynienia z aktywną replikacją wirusa, a nie tylko z jego formą latentną.

Rytuksymab

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z antygenem CD20, który jest obecny w ponad 90%

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328086>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328086>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)