

Pszichiátriai osztályon diagnosztizált, AIDS talaján kialakult progresszív multifokális leukoencephalopathia

Lovig Csenge dr.¹ ■ Herold Róbert dr.¹ ■ Pál Endre dr.²
 Bóné Beáta dr.² ■ Faludi Béla dr.² ■ Albert Noémi dr.¹
 Dibusz Dominik dr.¹ ■ Hernádi Gabriella dr.³ ■ Péterfi Zoltán dr.⁴
 Sipos Dávid dr.⁴ ■ Tényi Tamás dr.¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
 Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Pécs

³Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
 Infektológiai Tanszék, Pécs

A progresszív multifokális leukoencephalopathiát a John Cunningham-vírus reaktiválódása okozza, amely szinte kizárólag immunhiányos betegeknél fordul elő. A betegség tüneteit elsősorban a demyelinisációs gócok lokalizációja határozza meg; a betegség a kezdeti szakaszban tüneteizegény lehet, és a neurológiai tünetek csak később jelennek meg. Diagnosztikájában elsősorban a képalkotó vizsgálatok és a vírus-DNS liquorból történő kimutatása játszik fontos szerepet. Specifikus terápiája nem ismert, a cél az immunrendszer működésének helyreállítása. Kazuistikánkban egy pszichiátriai osztályon észlelt páciens kórtörténetét ismertetjük, akinek esetében AIDS-hez köthető jobb féltekei progresszív multifokális leukoencephalopathia képe igazolódott. Korai differenciáldiagnosztikai nehézséget jelentettek a páciensnél észlelhető patológiás személyiségjegyek, illetve az élethelyzeti nehézségek és a párkapcsolati veszteség talaján kialakult krízisállapot. Esetünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet az immunhiányos betegeknél jelentkező pszichiátriai tünetek fontosságára.

Orv Hetil. 2024; 165(33): 1295–1302.

Kulcsszavak: progresszív multifokális leukoencephalopathia, JC-vírus, HIV, AIDS, progresszív multifokális leukoencephalopathia – immunrekonstitúciós szindróma

Case report and literature review of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed in a psychiatric department

Progressive multifocal leukoencephalopathy is caused by the reactivation of the John Cunningham virus, which occurs almost exclusively in immunocompromised patients. The symptoms of the disease are primarily determined by the localization of demyelinating lesions. In the early stages, the disease could be asymptomatic, and neurological symptoms appear later. Diagnostic methods primarily include imaging studies and the detection of viral DNA from cerebrospinal fluid. There is no specific therapy known; the goal is to restore immune system function. In our case study, we present the medical history of a patient observed in a psychiatric department, whose case was confirmed to be AIDS-related right hemispheric progressive multifocal leukoencephalopathy. Early differential diagnostic difficulties included pathological personality traits observed in the patient as well as a crisis state arising from situational difficulties and relationship loss. With this case, we aim to highlight the importance of psychiatric symptoms in immunocompromised patients.

Keywords: progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus, HIV, AIDS, progressive multifocal leukoencephalopathy – immune reconstitution inflammatory syndrome

Lovig Cs, Herold R, Pál E, Bóné B, Faludi B, Albert N, Dibusz D, Hernádi G, Péterfi Z, Sipos D, Tényi T. [Case report and literature review of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed in a psychiatric department]. Orv Hetil. 2024; 165(33): 1295–1302.

(Beérkezett: 2024. május 28.; elfogadva: 2024. június 14.)

Rövidítések

5-HT2A = 5-hidroxi-triptamin-2A; ADEM = akut disszeminált encephalomyelitis; AIDS = (acquired immune deficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CMV = cytomegalovírus; CT = (computed tomography) kumputertomográfia; DNS = dezoxiribonukleinsav; EBV = Epstein-Barr-vírus; FIKP = Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program; FLAIR = (fluid attenuated inversion recovery) folyadékgyengített inverziós helyreállítás; HAART = (highly active antiretroviral therapy) nagy aktivitású antiretrovirális kezelés; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HIV = humán immundeficiencia-vírus; JCV = John Cunningham-vírus; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képzés; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia; IRIS = (immune reconstitution inflammatory syndrome) immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma; PRES = (posterior reversible encephalopathy syndrome) posterior reverzibilis encephalopathia szindróma; RNS = ribonukleinsav; TINL = Transzlációs Idegtudományi Nemzeti Laboratórium; VZV = varicella-zoster vírus

Esetismertetés

Az 52 éves, holland állampolgárságú női páciens első alkalommal 2023 júliusában suicid intenciók és fokozódó szorongás miatt utalták be Klinikánkra. A beteg szomatikus anamnéziséből kiemelendő, hogy humán immundeficiencia-vírus (HIV-) fertőzöttség miatt korábban antiretrovirális terápiában részesült, amelyet 2021 áprilisában szakított meg. Hollandiában, 2000 és 2015 között, több alkalommal pszichiátriai kezelésben részesült depressziós állapot és suicid kísérletek miatt, ezenkívül addiktológiai szempontból a fiatalkori kokain- (2 évig tartó) és marihuánahasználat érdemel említést. Családi anamnézisében pszichiátriai betegségek nem szerepeltek. Felvételekor két felnőtt és egy kiskorú gyermeke volt, férjével rövid ideje külön háztartásban éltek.

Első vizsgálatunk során a páciensnél mélyenfekvő hangulatot, enyhén feszült viselkedést észleltünk, de együttműködő és irányítható pszichés állapotban volt, összességében a pszichopatológia hátterében párkapcsolati veszteség (felvételét megelőzően férje elköltözött otthonukból) és a saját anyai szerepében történő elakadás (depressziós tünetei miatt lánya is a férjéhez költözött) talaján kialakult krízisállapot körvonalazódott. Neurológiai és belgyógyászati vizsgálata során eltérést nem tapasztaltunk. A laborvizsgálatban enyhén csökkent összefehérsejt- (3,600 G/l) és abszolút lymphocytaszám (0,92 G/l) volt. Pregabalin- és alacsony dózisú kvetiapinmedikáció mellett a páciens hangulata stabilizálódott, szorongása mérséklődött, alvászavara rendeződött. Elbocsátásakor pszichés statusában nem meghatározott személyiségzavar tünetei voltak megfigyelhetők. További gondozás céljából, tekintettel az anamnézisben szereplő szerhasználatra, az Addiktológiai Ambulanciára

irányítottuk, illetve javasoltuk infektológiai gondozásba vételét is.

24 nappal később jelentkezett ismét Klinikánkon a férje kíséretében, dezorganizált viselkedéssel, parasuicidalis tendenciákkal, szorongás és kognitív hanyatlás tüneteivel. Felvételekor a neurológiai vizsgálat során a bal oldali felső végtag közepes fokú monoparesisét észleltük, majd az ezt követő napokban jobb féltekei tünetei progressziót mutattak, bal oldali centrális facialis paresis, bal oldali felső végtag hangsúlyú súlyos hemiparesis és bal oldali piramisjelek alakultak ki. Pszichés statusából parciális dezorientáció, a megjegyző és a megőrző emlékezés zavara, szorongás és enyhe fokú pszichomotoros nyugtalanság emelhető ki. Pszichiátriai szempontból kvetiapin-, haloperidol- és klonazepámmedikációban részesült.

Tekintettel a neurológiai tüneti progresszióra, akut, kontrasztanyaggal kiegészített koponya-MRI készült, amelyen AIDS-hez köthető jobb féltekei progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) képe igazolódott. Elsősorban a jobb oldalon frontálisan, de parietálisan is megjelenő subcorticalis fehérállományi T2- és FLAIR-hiperintenzitás került leírásra, amely az oldalkamrák felé követve inkább gócos, punctiform jellegű (milky way sign) volt, illetve az ellenoldalon frontálisan volt észlelhető egy-egy apró, T2- és FLAIR-hiperintenz góc, a posztkontrasztos képeken halmozás nem mutatkozott.

Infektológiai konzíliumot követően a páciens az Infektológiai Osztályra helyeztük át, ahol a HIV-RNS-kópiaszám meghatározása és rezisztenciavizsgálat történt. A CD4+ T-lymphocytaszám (50 lymphocyt/μl) alapján HIV-betegség, AIDS stádiuma igazolódott, majd antiretrovirális terápiát (emtricitabin/tenofovir, dolutegravir) kezdtek. A szerológiai vizsgálatok HCV, HBV irányában negatív eredményt adtak, korábbi EBV-, CMV- és *Toxoplasma*-fertőzések mellett. A differenciáldiagnosztikai szempontból felmerült *Pneumocystis*-pneumonia lehetőségét a mellkasi képalkotó eredménye, a normáltartományban lévő laktátdehidrogenáz és a klinikai kép nem támogatta.

A beteg pszichiátriai kezelésében irodalmi adatok alapján a PML-re tekintettel – a HAART támogatásaként – mirtazapin került beállításra, így a korábban alkalmazott kvetiapin dózist csökkenteni lehetett, állapotára tekintettel a haloperidol dózisának csökkentése mellett a klonazepám elhagyására került sor [1]. A liquorvizsgálat során a cukor- és laktátszint, valamint a lymphocytaszám a normáltartományban volt, míg az összefehérsejtszint mérsékelten volt emelkedett. A liquormintából végzett multiplex PCR-vizsgálat a John Cunningham-vírusra (JCV) pozitív eredményt adott, ezzel a PML definitív diagnózisa felállítható volt.

A beteg állapota kezdetben nem mutatott érdemi változást. Bronchitisre jellemző tünetek miatt, tekintettel az immunszuppresszív állapotra és a nosocomialis eredetű fertőzés gyanújára, empirikus meropenemkezelést ka-

pott, amely mellett tünetei mérséklődtek. A szemészeti konzultáció során CMV-retinitisre utaló jelek nem voltak azonosíthatók, lokális kezelés mellett a conjunctivitisre szanálódott. Kezelésének harmadik hetében a beteg lázas lett, neurológiai tünetei progrediáltak, a korábbi bal alsó végtagi paresise plegiává fokozódott, beszéde súlyosan dysarthriássá vált. A progresszió hátterében felmerült a PML-progresszió vagy a PML-IRIS lehetősége, ennek differenciálására kontrasztanyag adásával kiegészített koponya-MRI készült, amely kontrasztanyag-halmozást nem igazolt, a PML kiterjedésének progresszióját mutatta. Fizikális statusa alapján novum infekciós góc nem merült fel; tekintettel a korábbi negatív CMV-PCR-eredményre, a vizsgálatot megismételtük, amely jelzetten pozitív lett, így kezelését ganciklovirral egészítettük ki.

A ganciklovirkezelés ellenére a beteg tartósan lázas maradt, egyéb infekcióforrás továbbra sem igazolódott; az ismételt vizsgálatok a HIV-vírus kópiaszámának gyors csökkenését és a CD4+ T-lymphocyták számának emelkedését mutatták, ezért láza hátterében IRIS-t valószínűsítettek. Tekintettel a páciens progrediáló tüneteire és az oki terápia hiányára, irodalmi adatok alapján, az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet engedélyének birtokában pembrolizumabkezelést indítottak. A HAART, mirtazapin- és pembrolizumabkezelések ellenére a beteg állapota tovább romlott, verbális kontaktusba nem volt vonható, majd tudati vigilanciája is csökkent. Az ismételt koponya-MRI gyulladásos eltérést továbbra sem igazolt, így a kezelést folytatták. A későbbi bronchitises tünetek és emelkedett gyulladásos markerek miatt ismételt mikrobiológiai vizsgálatokat végeztek, ezek azonban nem mutattak ki kórokozót, így *ex juvantibus* terápiáját újból meropenemmel egészítették ki. Az alkalmazott kezelés ellenére a beteg állapota tovább hanyatlott, bronchitises tünetei progrediáltak, és légzési elégtelenség következtében exitált (1. táblázat).

Megbeszélés

A PML ritka és gyakran halálos demyelinisatós, központi idegrendszeri betegség, amelyet egy polyomavírus, a JCV okoz [2].

A vírust 1971-ben izolálták egy Hodgkin-lymphomában szenvedő, J. C. (John Cunningham) monogramú páciensből, akinél PML-t diagnosztizáltak [3].

A JCV-vel gyermekkorban történő primer infekció általában tünetmentes, vagy enyhe légúti tünetekkel jelentkezik. Felnőttkorra a populáció körülbelül 80%-a megfertőződik a JCV-vel [4].

A legtöbb esetben a JCV latens fázisban perzisztál a vesékben és a nyirokszervekben, de a celluláris immunrendszer jelentős defektusa esetén a vírus – genetikai átrendeződések segítségével – reaktiválódhat, és a központi idegrendszerben a myelint alkotó oligodendrocyták lyticus fertőzését idézheti elő [5].

A PML szinte kizárólag immunhiányos betegeknél fordul elő, ezért a következő állapotok növelik a betegség kialakulásának kockázatát: malignitás (lymphoproliferatív, myeloproliferatív betegségek), HIV-fertőzés, szervtranszplantáció, immunmoduláló terápia (natalizumab), autoimmun betegségek és primer immundeficiencia-betegségek [5–11].

A klinikai formák közé tartozik a klasszikus PML, a gyulladásoz PML (PML-IRIS), a JCV-encephalopathia, a JCV-meningitis és a JCV által okozott cerebelláris granuláris sejt neuronopathia [12].

A klasszikus PML általában szubakut neurológiai tünetekkel kezdődik, a leggyakoribbak közé tartoznak a motoros tünetek, a járászavar, a látótérdefektus, a beszédzavar és a koordinációzavar (végtag- és törzsataxia). Érzékszavar, epilepsziás roham, fejfájás és kettős látás ritkábban jelentkezik. Kognitív és viselkedési tünetek az AIDS-asszociált PML akár 36%-ában megjelenhetnek.

1. táblázat | A gyógyszerelés összefoglalása

Gyógyszer	Időszak	Indikáció	Megjegyzés
Antiretrovirális terápia		HIV-fertőzés	2021. áprilisig
Pregabalin	2023. július–augusztus	Szorongás, alvászavar	2 × 75 mg
Kvetiapin	2023. július–augusztus	Szorongás, hangulatstabilizálás	Az első felvételtkor este 50 mg, a második alkalommal este 150 mg
Haloperidol	2023. augusztus	Pszichotikus tünetek	2 × 5 mg
Klonazepam	2023. augusztus	Szorongás, nyugtalanság	2 × 0,5 mg
Antiretrovirális terápia	2023. augusztus–október	HIV-fertőzés (AIDS-stádium)	Emtricitabin/tenofovir, dolutegravir
Mirtazapin	2023. augusztus–október	PML kezelése	A HAART támogatásaként
Meropenem	2023. szeptember	Bronchitis, nosocomialis fertőzés gyanúja	
Ganciklovir	2023. szeptember	CMV-fertőzés	
Pembrolizumab	2023. szeptember–október	PML-IRIS gyanúja	Az Országos Gyógyszerészeti Intézet engedélyével

AIDS = szerzett immunhiányos tünetegyüttes; CMV = cytomegalovírus; HAART = nagy aktivitású antiretrovirális kezelés; HIV = humán immundeficiencia-vírus; IRIS = immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia

A nervus opticus érintettsége igen ritka, a vizuális tünetekért általában a radiatio optica érintettsége felelős. Postmortem vizsgálatok során gerincvelői érintettséget néhány esetben írtak le, gerincvelői tünetek észleléséről azonban eddig nincs említés az irodalomban [13–15]. A betegség korai diagnosztikáját megnehezíti, hogy kezdeti stádiumban tünetmentes is lehet.

A klinikai tünetekre általánosságban jellemző, hogy azok a laesiók központi idegrendszeri elhelyezkedésétől függenek, ezért változatosak lehetnek. A gócek általában a hemisphaeriumokban jelennek meg először, majd az agy más régióiba terjedhetnek. Az izolált agytörzsi érintettség atípiának számít [16].

Corticalis érintettség esetén a tünettant epilepsziás rohamok megjelenése is színezhethet [17, 18].

Egyes betegeknél, akiknél az immunszuppresszió oka reverzibilis, gyulladásos reakció fejlődhet ki a laesiókban, amely új tünetek megjelenésével vagy a klinikai kép progressziójával járhat. Ezt a jelenséget PML-IRIS-nek nevezzük, diagnosztikájában az MR-képeken a laesiókban megjelenő kontrasztanyag-halmozás segíthet.

A PML-IRIS főként olyan HIV-fertőzött betegeknél fordul elő, akik antiretrovirális terápiában részesülnek, és akiknél jelentős mértékű növekedés figyelhető meg a CD4+ T-sejtek számában, valamint csökkenés a HIV plazmakoncentrációjában, ami az immunrendszer helyreállítására utal [19].

Sclerosis multiplexben szenvedő és natalizumabterápiában részesülő betegeknél is kifejlődhet PML, majd a natalizumab felfüggesztését követően PML-IRIS [20].

A „leukoencephalopathia” terminológia azt sugallja, hogy a betegség elsősorban a fehérállományt érinti, a nemzetközi irodalmi adatok azonban arra engednek következtetni, hogy a PML-asszociált demyelinisatio a subcorticalis fehérállományt és a cortexet is érintheti [21].

A PML tipikus megjelenésére – a neuroradiológiai vizsgálatok során – jellemzőek a diszkrét, egyedülálló vagy többszörös aszimmetrikus demyelinisációs fehérállományi gócek, amelyek nem köthetők egy ér ellátási területéhez, és sem tömeghatást, sem kontrasztanyag-halmozást nem mutatnak. A PML-laesiók általában a parietooccipitalis vagy frontális lebenyek subcorticalis fehérállományában kezdődnek, de érintőlegesen kiterjedhetnek a corpus callosumra, az agytörzsre, a piramispályákra és a cerebellumra is. CT-vizsgálaton a PML laesiói foltos vagy összefüggő hypodens fehérállományi eltérésként jelennek meg. MR-vizsgálaton a gócek T1-súlyozott képeken hipointenzíven, míg T2- és FLAIR-szekvenciákon hiperintenzíven ábrázolódnak, és a kontrasztanyag-halmozás nem jellemző rájuk (1. ábra) [22]. Továbbá a T2-súlyozott képeken a nagyobb méretű laesiókon belül punctiform jellegű elváltozások is megfigyelhetők (milky way sign) [23].

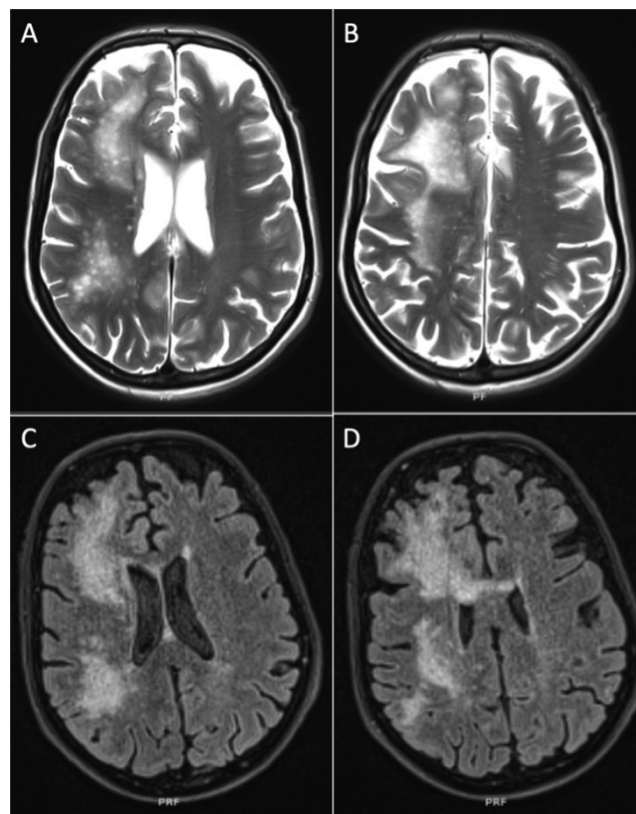
Az Amerikai Neurológiai Akadémia 2013-ban megjelent, konszenzuson alapuló diagnosztikai ajánlása a tüneteket, illetve a képalkotó és a liquorvizsgálatok eredményét veszi figyelembe. A diagnosztikai algoritmus

MRI-vel kezdődik, s amennyiben ennek eredménye PML-re jellemző, liquorvizsgálat elvégzése javasolt a JCV DNS-ének PCR-rel történő kimutatására. Pozitív eredmény esetén a definitív PML diagnózisa felállítható. Negatív PCR-vizsgálat esetén más betegség (vasculitis, PRES, VZV-encephalitis, ADEM, alacsony gradusú glioma) merül fel, illetve a PCR-teszt megismétlendő. Bizonyos esetekben (a lymphoma kizárására) a biopsziás mintavétel is végezhető.

A JCV-PCR mellett a liquor rutinvizsgálata is szükséges (sejtszám, fehérje és glükózkoncentráció); ezenkívül javasolt liquorcitológia, áramlási citometria (a lymphoma kizárására), HIV-szám-ellenőrzés, *Cryptococcus*-antigén kimutatása (HIV-szeropozitivitás esetén), valamint EBV, VZV, CMV, herpes simplex vírus-1 és -2 okozta fertőzés irányában PCR elvégzése.

A PML hisztopatológiai képre jellemző triász a demyelinisatio, a bizarr kinézetű astrocyták és a megnagyobbodott oligodendrogliamagok (2. és 3. ábra) [15].

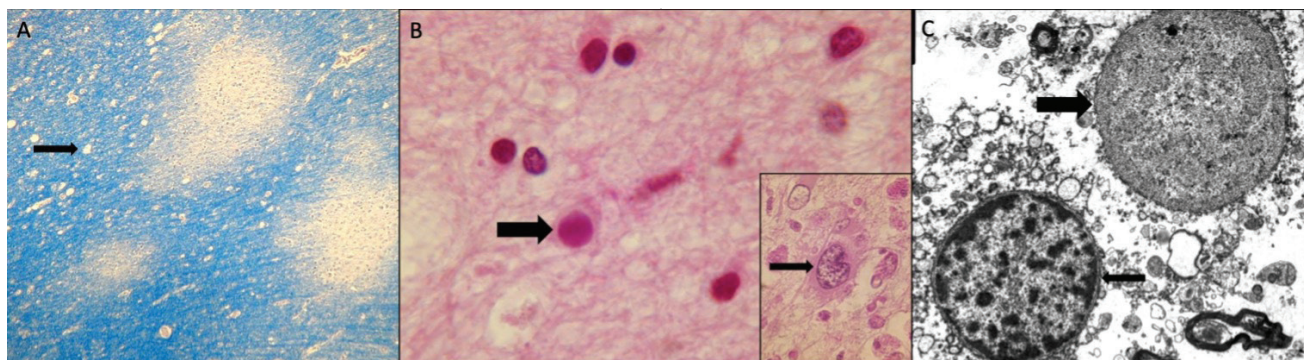
A HIV-fertőzött betegeknél differenciáldiagnosztikai nehézséget a HIV-encephalopathia és a primer központi idegrendszeri lymphoma jelent [22]. Nem HIV-fertőzött immunszupprimált egyéneknél akut disszeminált encephalomyelitis, primer központi idegrendszeri lymphoma, PRES, központi idegrendszeri vasculitis,



1. ábra

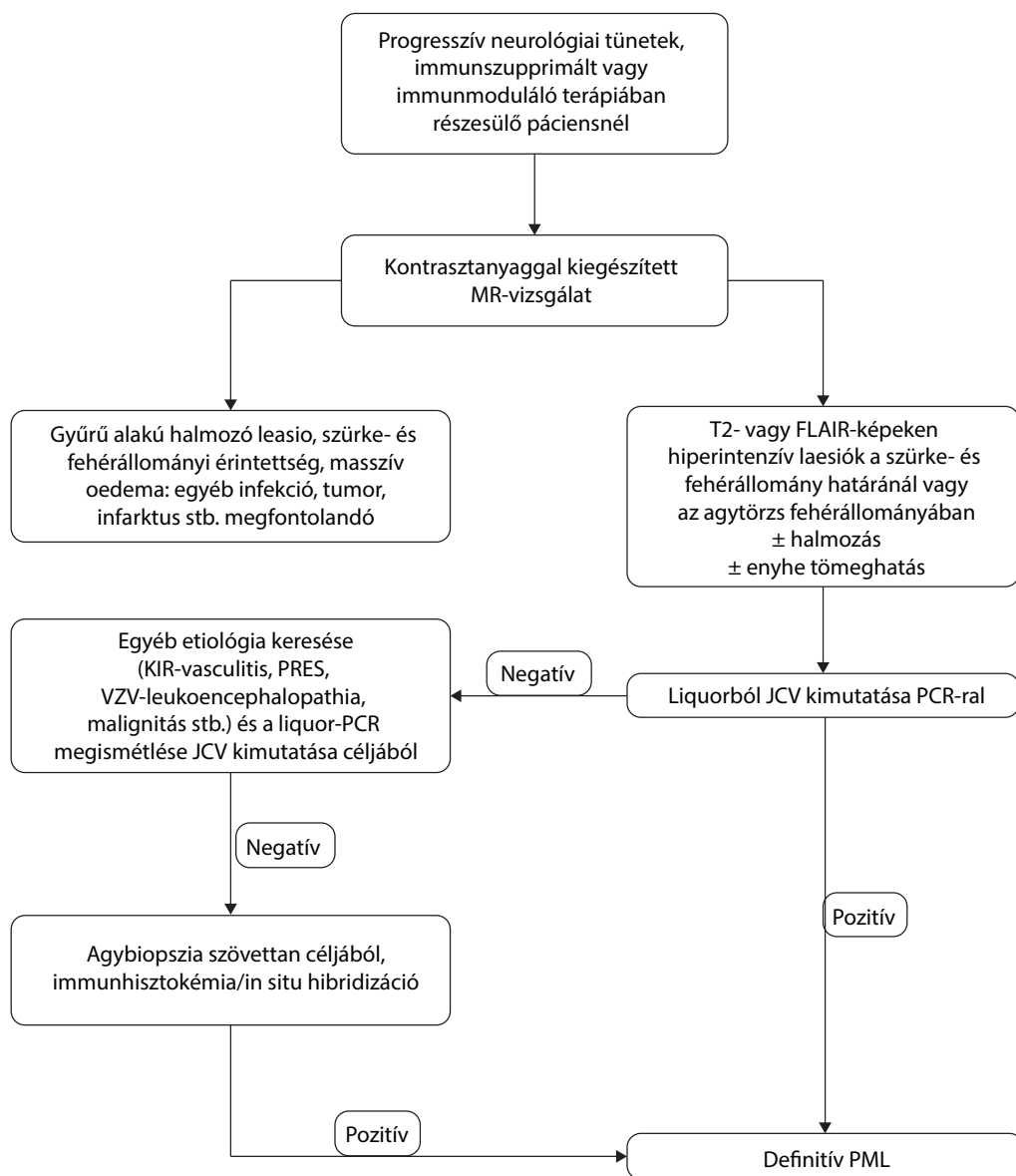
Mágnesesrezonancia-képalkotás. A) és B) T2, hiperintenzív laesiók a jobb oldali hemisphaeriumban. C) és D) Háromdimenziós FLAIR, hiperintenzív laesiók a jobb oldali hemisphaeriumban

FLAIR = folyadékgyengített inverziós helyreállítás



2. ábra

A) Fehérállományi demyelinisatio: LFB- (Luxol fast blue) festés. Kis gócok (vastag nyíl), ahol a myelinfestődés hiányzik. B) HE- (hematoxinil-eozin) festés, fehérállomány. Az oligodendrocyták magjában eosinophil zárvány (vastag nyíl). 'Giant' astrocyták (vékony nyíl). C) Elektronmikroszkóp. Mind az oligodendrocyták (vastag nyíl), mind az astrocyták (vékony nyíl) magjában vannak vírusok, de az oligodendrocyták magját szinte teljesen kitöltik



3. ábra

Diagnosztikai algoritmus az Amerikai Neurológiai Akadémia ajánlása alapján [14]

FLAIR = folyadékgyengített inverziós helyreállítás; JCV = John Cunningham-vírus; KIR = központi idegrendszer; MR = mágneses rezonancia; PCR = polimeráz-láncreakció; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia; PRES = posterior reverzibilis encephalopathia szindróma; VZV = varicella-zoster vírus

VZV-encephalitis és magas gradusú glioma diagnózisa merülhet fel [15, 22, 24].

Sclerosis multiplexben szenvedő és natalizumabterápiában részesülő betegeknél irodalmi adatok szerint fokozott PML-kockázat áll fenn, a klinikai és a radiológiai kép alapján nehéz megkülönböztetni az alapbetegség miatti relapsust a PML okozta tünetektől [25].

A PML-nek jelenleg nincs specifikus terápiája, ezért az elsődleges cél a beteg adaptív immunválaszának rekonstrukciója, amely az eddigi adatok alapján meghosszabbítja a túlélést. Ennek stratégiáját a klinikai helyzet határozza meg. HIV-fertőzött betegek esetében javasolt a hatékony antiretrovirális terápia bevezetése vagy optimalizálása, HIV-fertőzésben nem szenvedő betegek esetében pedig az immunszuppresszív gyógyszerek felfüggesztése (amennyiben lehetséges). Natalizumabhoz kapcsolódó PML esetében javasolt a terápia terminálása, továbbá megfontolandó plazmaferézis megkezdése, amelynek hatékonysága kérdéses [26–31].

Az immunrendszer sikeres helyreállítása gyakran jár PML-IRIS kialakulásával, ennek jele a neurológiai tünetek progressziója. Agyoedema kialakulása és herniatio veszélye esetén nagy dózisú glükokortikoid adása javasolt [32–34].

A HIV-pozitív betegek egyéves túlélése az antiretrovirális terápia bevezetésének köszönhetően 9–23%-ról 50–63%-ra emelkedett [35, 36].

Megfigyelték, hogy a JCV a sejtekbe való bejutáshoz az 5-HT_{2A}-receptort használja, ezért felmerült, hogy azok a gyógyszerek, amelyek versengenek az ehhez a receptorhoz való kötődésért, megakadályozhatják a vírus terjedését. A sejtekbe való bejutást csökkentő terápiákat önmagukban vagy a vírus replikációját gátló szerekkel együtt is kipróbálták, különböző eredményekkel, nagy esetszámú vizsgálatok azonban nem történtek. Bizonyos szerotoninreceptorokra ható szerek (zipraszidon, olanzapin, riszperidon) *in vitro* gátolják a JCV-fertőzést, ezt azonban vizsgálatok nem tudták igazolni egyértelműen [37]. Az esettanulmányok és az elméleti előnyök ellenére a riszperidon sem tudta megakadályozni a JCV-fertőzést a gliasejtekben *in vitro* vizsgálatok során [38]. A mirtazapin, amely csökkentheti a JCV-nek a sejtekbe való bejutását, ígéretes eredményeket mutatott, ám meg kell jegyezni, hogy a kezelés korai megkezdése néhány esetben pozitív prognosztikai tényezőként szerepelt [39, 40]. Egy beszámoló a mirtazapin és a nukleozidanalóg citozin-arabinozid kombinációjáról is kedvező eredményt írt le [41]. Ennek ellenére az esettanulmányok eddig csak kevés anekdotikus bizonyítékot szolgáltatottak; az 5-HT_{2A}-blokkolás változó eredményeit magyarázhatja, hogy a JCV a sejteket az 5-HT_{2A}-receptortól függetlenül is megfertőzheti [42]. Ez a tény azt jelentheti, hogy a PML sikeres kezeléséhez olyan gyógyszerekre le-

het szükség, amelyek a JCV-fertőzés útvonalának több pontján is megszakíthatják a folyamatot [1].

A hazai szakirodalmat áttekintve, kevés esetet [42–45] publikáltak; közülük egy 15 éves HIV-fertőzött fiú esetét emelnénk ki, akinél több hónapig tartó fáradtság után apátia, motoros apraxia, kettős látás és bizonytalan járás jelentkezett. MR-vizsgálat során nagy méretű, a cerebellum jobb oldalát és középső részét érintő, kontrasztanyagot nem halmozó, hiperintenzív laesio ábrázolódott. A gerincvelői folyadékból JCV-DNS volt igazolható. A beteg négy hónapos progresszió után ex-tált [45]. Nemrégiben Zeynep és mtsai publikálták egy PML-ben szenvedő 54 éves nő ritka esetét, akinél többéves követés során sem igazolódott malignitás vagy immunszuppresszió a háttérben [46].

Következtetés

Esetünkben az Amerikai Neurológiai Akadémia diagnosztikus kritériumai közül a személyiségváltozás, a viselkedési, majd a későbbiekben jelentkező neurológiai tünetek, a koponya-MRI-n látott eltérések és a gerincvelői folyadékból kimutatott JCV-DNS teljesült. Korai diagnosztikai nehézséget jelentettek a páciensnél észlelhető patológiás személyiségjegyek, illetve az élethelyzeti nehézségek és a párhuzamos veszteség talaján kialakult krízisállapot. A betegség progressziójának háttérben felmerült a PML-IRIS lehetősége, az MR-képeken azonban nem jelent meg kontrasztanyag-halmozás, amely atípiaként értékelhető.

A klinikai pszichiátriai gyakorlatban a PML lehetőségére kell gondolnunk azoknál az immunszuppresszált vagy immunmoduláló terápiában részesülő betegeknél, akiknél subcutan személyiségváltozás, viselkedési vagy neurológiai tünetek alakulnak ki.

Anyagi támogatás: T. T. és H. R. a FIKP-IV. és a TINL projektek támogatásával dolgoznak. A többi szerző a jelen közlemény megalkotásához anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: L. Cs.: A vonatkozó szakirodalmat áttekintése, a kézirat és az ábrák elkészítése. T. T., H. R.: A szakmai tartalom ellenőrzése, a kézirat szövegének áttekintése és véleményezése. P. E.: A szövettani ábrák rendelkezésre bocsátása, a kézirat szövegének áttekintése és véleményezése. B. B., F. B., A. N., D. D., P. Z., S. D. és H. G.: A kézirat szövegének áttekintése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Williamson EM, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 961–973.
- [2] Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17: 37–51.
- [3] Padgett BL, Zurhein GM, Walker DL, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 297: 1257–1260.
- [4] Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis*. 1973; 127: 467–470.
- [5] Kartau M, Sipilä JO, Auvinen E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2019; 9: 109–121.
- [6] Power C, Gladden JB, Halliday W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology* 2000; 54: 743–746.
- [7] Joly M, Conte C, Cazanave C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain* 2023; 146: 349–358.
- [8] Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol*. 2011; 70: 305–322.
- [9] Zerbo CS, Marciano BE, Katial RK, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in primary immune deficiencies: Stat1 gain of function and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2016; 62: 986–994.
- [10] Zóka A, Gönczi M, Baráth A, et al. Controversies, difficulties and changes in serological confirmatory testing. [A szerológiai konfirmáló vizsgálatok ellentmondásai, nehézségei és változásai.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 2065–2073. [Hungarian]
- [11] Maródi L. COVID-19 in patients with primary immunodeficiency. [COVID-19 primer immunhiányos betegekben.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 166–170. [Hungarian]
- [12] Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: has the disease outgrown its name? *Ann Neurol*. 2006; 60: 162–173.
- [13] Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol.* 1998; 4: 59–68.
- [14] Bernal-Cano F, Joseph JT, Koralnik IJ. Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *J Neurovirol.* 2007; 13: 474–476.
- [15] Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430–1438.
- [16] Breville G, Koralnik IJ, Lalive PH. Brainstem progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol*. 2021; 28: 1016–1021.
- [17] Lima MA, Drislane FW, Koralnik IJ. Seizures and their outcome in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2006; 66: 262–264.
- [18] Miskin DP, Herman ST, Ngo LH, et al. Predictors and characteristics of seizures in survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2016; 22: 464–471.
- [19] Sainz-de-la-Maza S, Casado JL, Pérez-Elías MJ, et al. Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol*. 2016; 23: 919–925.
- [20] Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061–1067.
- [21] Wüthrich C, Dang X, Westmoreland S, et al. Fulminant JC virus encephalopathy with productive infection of cortical pyramidal neurons. *Ann Neurol*. 2009; 65: 742–748.
- [22] Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 1060–1069.
- [23] Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al. Punctate pattern: a promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 2016; 86: 1516–1523.
- [24] Wijburg MT, Warnke C, Barkhof F, et al. Performance of PML diagnostic criteria in natalizumab-associated PML: data from the Dutch-Belgian cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 44–46.
- [25] Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012; 72: 779–787.
- [26] Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLOS ONE* 2011; 6: e20967.
- [27] Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2015; 21: 632–636.
- [28] Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017; 82: 697–705.
- [29] Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 425–437.
- [30] Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015; 8: 255–273.
- [31] Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2021; 90: 865–873.
- [32] Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458–1464.
- [33] Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2015; 21: 632–636.
- [34] Berger JR. Steroids for PML-IRIS: a double-edged sword? *Neurology* 2009; 72: 1454–1455.
- [35] Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis*. 2009; 199: 77–83.
- [36] Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1459–1466.
- [37] Altschuler EL, Kast RE. The atypical antipsychotic agents ziprasidone (correction of ziprasidone), risperidone and olanzapine as treatment for and prophylaxis against progressive multifocal leukoencephalopathy. *Med Hypotheses* 2005; 65: 585–586.
- [38] Chapagain ML, Sumibcay L, Gurjav U, et al. Serotonin receptor 2A blocker (risperidone) has no effect on human polyomavirus JC infection of primary human fetal glial cells. *J Neurovirol.* 2008; 14: 448–454.
- [39] Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol*. 2009; 66: 255–258.
- [40] Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E, et al. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med*. 2009; 17: 35–37.
- [41] Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1079–1082.

- [42] Marshall LJ, Major EO. Molecular regulation of JC virus tropism: insights into potential therapeutic targets for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010; 5: 404–417.
- [43] Gallai M, Eckhart S, Ambrózy Gy. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with Hodgkin's disease. [Progresszív multifokális leukoencephalopathia Hodgkin-kórhoz társuló esete.] *Ideggyógy Szle.* 1962; 15: 257–264. [Hungarian]
- [44] Pál E, Aschermann Zs, Gömöri E, et al. Progressive multifocal encephalopathy. [Progresszív multifokális leukoencephalopathia.] *Ideggyógy Szle.* 2007; 60: 263–268. [Hungarian]
- [45] Liptai Z, Papp E, Barsi P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an HIV-infected child. *Neuropediatrics* 2007; 38: 32–35.
- [46] Zeynep Ö, Serap TR, Burcu Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with a benign prognosis in an immunocompetent patient – a case report. *Ideggyógy Szle.* 2024; 77: 60–64.

(Lovig Csenge dr.,
Pécs, Rét u. 2., 7623
e-mail: lovig.csenge@pte.hu)



Szotar.net
Mindig van egy jó szavunk

14 NYELV TÖBB MINT 40 SZÓTÁR LEKTORÁLVA

- általános és szaknyelvi szóincs
A1 szinttől C2 szintig
- 2 órás próbaverzió minden
szótárhoz
- asztali gépen, tableten
és mobilapplikációban



AKADÉMIAI KIADÓ

www.szotar.net

Online. Bárhon. Bármikor.



A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)