

Případ závažného průběhu HIV-1 meningoencefalitidy a lues secundaria

A Case of Severe Progression of HIV-1 Meningoencephalitis and Lues Secundaria

Souhrn

Akutní meningoencefalitida objevující se několik týdnů až měsíců po nákaze lidským virem imunodeficiency (HIV) může mít těžký průběh. Kazuistika popisuje neobvyklý případ 40letého pacienta, u kterého byla při vyšetřování horečnatého stavu a hepatorenálního selhání zjištěna akutní HIV infekce a lues secundaria. Dva dny po sdělení diagnózy HIV infekce a syfilis u pacienta došlo k hyperventilaci, křečím a bezvědomí, pro které musel být intubován. Tato závažná afektivní reakce vzbudila podezření na současně probíhající akutní neuroinfekci. Analýza likvoru, která prokázala mírnou lymfocytární pleocytózu a vysokou hladinu HIV-1 RNA, vedla ke stanovení diagnózy HIV-1 meningoencefalitidy. Současně byla vzhledem k nepřítomnosti intratékální syntézy antitreponemových protilátek vyloučena neurosyfilis. Následně zavedená kombinovaná antiretrovirová terapie, neurologická a psychiatrická léčba i psychoterapeutická podpora vedly k významnému zlepšení neuropsychického stavu nemocného. Terapií betalaktamovými antibiotiky pak byla zvládnuta lues secundaria, což se projevilo normalizací jaterních i ledvinových funkcí. Kazuistika dokumentuje podle našich znalostí dosud v literatuře nepopsaný těžký průběh akutní HIV-1 meningoencefalitidy se současně probíhající komplikovanou lues secundaria.

Abstract

Acute meningoencephalitis manifesting itself within weeks to months after infection with the human immunodeficiency virus (HIV) and may have severe course. We present an uncommon case of a 40-year-old male newly diagnosed with acute HIV infection and secondary syphilis after he was examined for fever and hepatorenal failure. Two days after the patient was informed about his HIV and syphilis diagnosis he developed hyperventilation, seizures and coma for which he had to be intubated. The reaction raised suspicion of an ongoing acute neuroinfection. Subsequent cerebrospinal fluid analysis revealed mild lymphocytic pleocytosis and high level of HIV-1 RNA leading to diagnosis of HIV-1 meningoencephalitis. Absence of intrathecal synthesis of antitreponemal antibodies excluded neurosyphilis. Treatment with a combination of antiretroviral therapy, neurological and psychiatric medication and supportive psychotherapy led to significant improvement of patient's neuropsychological condition. In addition, therapy with betalactam antibiotics cured syphilis and resulted in normalization of liver and renal functions. To our knowledge, no case study of severe HIV-1 meningoencephalitis with concomitant complicated secondary syphilis with hepatorenal failure has thus far been reported in the literature.

Poděkování patří MUDr. Haně Zákoucké a RNDr. Vratislavu Němečkovi, CSc. (SZÚ Praha) za pomoc při interpretaci laboratorních nálezů.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**M. Zlámal¹, P. Smejkal¹, T. Tyll²,
R. Havlíček³, P. Navrátil⁴,
M. Holub¹**

¹ Klinika infekčních nemocí

1. LF UK a ÚVN Praha

² Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

1. LF UK a ÚVN Praha

³ Neurologické oddělení, ÚVN Praha

⁴ Psychiatrické oddělení, ÚVN Praha



prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí

1. LF UK a ÚVN Praha

U Vojenské nemocnice 1200

169 02 Praha

e-mail: michal.holub@uvn.cz

Přijato k recenzi: 22. 4. 2016

Přijato do tisku: 24. 5. 2016

Klíčová slova

HIV-1 meningoencefalitida – lues secundaria – životohrožující afektivní porucha – hepatorenální selhání – kombinovaná antiretrovirová terapie – interdisciplinární péče

Key words

HIV-1 meningoencephalitis – secondary syphilis – life-threatening affective reaction – hepatorenal failure – combination antiretroviral therapy – multidisciplinary care

Úvod

Infekce lidským virem imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus; HIV) je závažná chronická choroba, která neléčena vede ke smrti infikovaného jedince. Je dobře známo, že HIV infekci provází široké spektrum komplikací, jejichž výskyt koreluje se stadii onemocnění (tab. 1). První projevy HIV infekce se mohou objevit již 2–4 týdny po nákaze (v rozmezí 6 dnů až 12 týdnů), a to přibližně u 50–90 % infikovaných osob [1]. Toto klinicky manifestní stadium nazývané akutní retrovirový syndrom (Acute Retroviral Syndrome; ARS) se nejčastěji projevuje syndromem infekční mononukleózy, chřipkovitým onemocněním s morbilliformním exantémem a soorem. Přibližně 8 % infikovaných osob má jako hlavní příznak ARS neurologické postižení projevující se jako akutní polyradikuloneuritida nebo serózní meningoencefalitida. Zatímco polyradikuloneuritida má prognózu nejistou, u serózní meningoencefalitidy (rovněž nazývané HIV-1 meningoencefalitida) se předpokládá lehký prů-

běh [1,2]. V protikladu k tomuto předpokladu byla v kohortě 13 HIV pozitivních nemocných s neuroinfekcí v rámci ARS zaznamenána poměrně často agitovanost a zmatenost [3]. Velmi podobné příznaky může mít také časná neurosyfilis objevující se do 12 měsíců po nákaze, což bylo popsáno u HIV pozitivních mužů majících sex s muži (Males having Sex with Males; MSM) [4]. Neuroinfekce by proto měly být u pacientů s nově diagnostikovanou syfilis a HIV infekcí vždy zvažovány.

Kazuistika

Čtyřicetiletý pacient byl přijat v říjnu 2015 na Kliniku infekčních nemocí (KIN) pro bolesti kloubů a svalů, horečku až 39 °C, zvětšené uzliny na krku a vyrážku, která byla nejdříve patrná na obličej a později se rozšířila na celé tělo. Praktickým lékařem byl nemocný od konce září léčen penicilinem pro podezření na tonzilitidu, léčbu si však vysadil kvůli její neúčinnosti. V anamnéze uvedl apendektomii pro flegmonózní apendiciti-

tidu před 20 lety, asi 15 cigaret denně a profesní kontakt se zvířaty. Ve zdravotnickém zařízení, kde byl prvotně vyšetřen, byly zjištěny vysoké sérové koncentrace prokalcitoninu, transamináz, obstrukčních jaterních enzymů, bilirubinu, urey i kreatininu. Nejvyšší zjištěné patologické hodnoty jsou uvedeny v tab. 2.

Při přijetí k hospitalizaci byl u nemocného patrný ikterus, exantém po celém těle, konjunktivitida a v dutině ústní byl pozorován soor. Specifická pracovní anamnéza, horečky, exantém a hepatorenální selhání nás vedly k podezření na leptospirózu (Weilovu chorobu), a nemocný byl proto zajištěn ceftriaxonem, pro soor byl léčen fluconazolem. Pacient dodatečně uvedl rizikové pohlavní styky s muži a byly doplněny sérologie syfilis a HIV, jejichž následná pozitivita byla potvrzena konfirmačními testy. Národní referenční laboratoř (NRL) pro AIDS hodnotila HIV infekci jako akutní a NRL pro syfilis uzavřela nálezy jako lues secundaria. Po sdělení pozitivních výsledků byl nemocný mírně depresivní, další den byl neklidný, intenzivně plakal. Následující den náhle začal hyperventilovat, opakovaně měl tonicko-klonické křeče celého těla bez poruchy vědomí. V laboratoři byly patrné známky respirační alkalózy (tab. 2), hladina kalcia v krvi byla opakovaně v normě. Protože příznaky vzbuzovaly podezření na herpetickou meningoencefalitidu, byla zahájena parenterální léčba aciclovirem. Přivolaný psychiatr stav naopak hodnotil jako hysteroidní reakci a nemocný dostal antidepresivum sertralin ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a benzodiazepinové anxiolytikum bromazepam. Další noc došlo k náhlému bezvědomí, pacient nereagoval na oslovení ani bolestivý podnět, měl hypotenzi a lapavě dýchal. Nemocný byl proto zaintubován a přeložen na lůžko Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Neurologem byl stav hodnocen jako kombinace generalizovaných tonicko-klonických a psychogenních záchvatů a byla nasazena léčba levetiracetamem. Na KARIM byla provedena lumbální punkce s nálezem mírné lymfocytární pleocytózy, zvýšeného proteinu a laktátu (tab. 3). Vyšetření likvoru pomocí polymerázové řetězové reakce (Polymerase Chain Reaction; PCR) prokázalo $1,4 \times 10^5$ kopií HIV RNA/ml a současně vyloučilo infekci Herpes simplex virem typ 1 i 2. Vyšetření likvoru v NRL pro syfilis vyloučilo na základě nepřítomnosti intratékální syntézy antitreponemových protilátek neurosyfilis. Vzhledem k ná-

Tab. 1. Stadia HIV infekce podle Centers for Diseases Control – CDC (1993).

CD4 ⁺ T lymfocyty (počet/ μ l)	Asymptomatický průběh nebo ARS	Symptomatický průběh, ale ne stadia A či C	AIDS definující nemoci
≥ 500 / μ l	A1	B1	C1
499–200 / μ l	A2	B2	C2
≤ 200 / μ l	A3	B3	C3

ARS – akutní retrovirový syndrom (manifestní akutní HIV infekce).

Tab. 2. Nejvyšší patologické hodnoty laboratorních vyšetření.

Parametr (jednotky)	Hodnota	Referenční meze
leukocyty (10^9 /l)	15,3	4,0–10,0
CRP (mg/l)	228	0–5
prokalcitonin (μ g/ml)	9,8	0–0,5
ALT (μ kat/l)	6,8	0,1–0,83
AST (μ kat/l)	9,5	0,1–0,85
GGT (μ kat/l)	30,8	0,17–1,14
ALP (μ kat/l)	25,2	0,67–2,15
bilirubin celkový (μ mol/l)	191	5,0–21,0
kreatinin (μ mol/l)	254	63,0–104,0
urea (mmol/l)	19	2,8–8,0
HCO ₃ (mmol/l)	31,1	22–26
SBC (mmol/l)	30,2	22–26

SBC – standardizovaný bikarbonát, CRP – C reaktivní protein.

lezu vysokého počtu kopií HIV RNA v likvoru, vysoké viremii ($4,8 \times 10^6$ kopií HIV RNA/ml) a sníženému počtu $CD4^+$ T lymfocytů v krvi (270 buněk/ μ l) byla zahájena kombinovaná antiretrovirová terapie (combined Antiretroviral Therapy; cART) tenofovirem, emtricitabinem a lopinavirem s ritonavirem. Během 14denní hospitalizaci na KARIM došlo ke stabilizaci oběhu a úpravě renálních i jaterních parametrů. Opakovaně se vyskytly záchvaty křečí, EEG vyšetření epileptickou aktivitu nezachytilo a MR mozku bylo pouze s nálezem prostornějšího komorového systému. Od třetího dne hospitalizace na KARIM byl nemocný již bez křečové aktivity, s obnoveným vědomím a normálním neurologickým nálezem a bylo možné jej extubovat. Průběh hospitalizace na KARIM zkomplikovala katérová sepse, nozokomiální bronchopneumonie a flegmóna levé horní končetiny, pro které byla nasazena cílená antibiotická terapie. S antimikrobiální léčbou došlo k poklesu zánětlivých parametrů a pacient byl ve stabilizovaném stavu přeložen k další péči na jednotku intenzivní péče neurologického oddělení. Během dvoudenního pobytu na tomto pracovišti byl nemocný zcela stabilizován, přetrvávala pouze hyperreflexie na horních končetinách a pacient byl předán péči na standardní oddělení KIN. V průběhu následné 13denní hospitalizace na KIN došlo k rozvoji povrchové tromboflebitidy vena basilica vpravo po proběhlé katérové sepši, a byla proto nasazena plná antikoagulace. Pacient byl vyšetřen angiologem a po konzultaci s hematologem nebyly indikovány testy trombofilních stavů. U pacienta se posléze objevila palčivá bolest v prstech dolních končetin. Neurolog nález hodnotil jako HIV polyneuropatii. Elektromyografické vyšetření dolních končetin atypicky prokázalo dominantně pokles amplitud s prodlouženou distální motorickou latencí nebo lehce zpomaleným vedením pouze v motorickém neurogramu; vyšetření nervus suralis bylo naopak bez patologie. Do medikace byl proto zaveden pregabalin, derivát kyseliny γ -aminomáselné, který modulaci kalciového kanálu redukuje uvolňování neurotransmiterů glutamátu, norepinefrinu a substance P. Hospitalizace na KIN byla komplikována sekundárními depresivními stavy, pro které byly opakovaně provedeny podpůrné psychoterapeutické pohovory, a psychiatrem byla nastavena medikace. Pacient byl po celkové 30denní hospitalizaci propuštěn ve stabilizovaném stavu domů a byl ponechán v dispenzarizaci HIV ambulance KIN. Při kon-

Tab. 3. Cyto-biochemický nález v likvoru.

Parametr (jednotky)	Nálezy	Referenční meze
bílkovina (g/l)	1,244	0,2–0,45
albumin (g/l)	0,7	0,1–0,3
glukóza (mmol/l)	2,59	2,2–4,2
chloridy (mmol/l)	126	110–132
laktát (mmol/l)	4,23	1,2–2,1
polymorfonukleáry (buněk $\times 10^6/l$)	0	0–4
mononukleáry (buněk $\times 10^6/l$)	17	0–8
erytrocyty (buněk $\times 10^6/l$)	100	0–100

trolách se cítil výrazně lépe a měsíc po propuštění z nemocnice se vrátil do zaměstnání. Po třech měsících cART došlo k vzestupu $CD4^+$ T lymfocytů na 320 buněk/ μ l a k poklesu viremie na 61 kopií HIV RNA/ml. Nasazená antiepileptika si nemocný svévolně vysadil, záchvaty se ale již neopakovaly. Pro trvání bolesti dolních končetin proběhlo kontrolní EMG s nálezem středně těžké smíšené axonálně-demyelinizační motorické polyneuropatie a nemocný je ponechán na léčbě pregabalinem.

Diskuze

K projevům HIV infekce patří četné neurologické a psychiatrické komplikace, které mohou mít velmi závažný průběh. U našeho pacienta nebyly neuropsychologické příznaky po přijetí okamžitě patrné, avšak demaskovaly se po sdělení pozitivivity testů na syfilis a HIV infekci. Následná afektivní porucha měla velmi těžký průběh a vedla k nutnosti intenzivní péče. Kromě psychologických mechanismů se na psychopatologické problematice podílela i přítomná neuroinfekce, která je charakteristická změnami v afektivitě a sklony k nadměrným reakcím. Odborná literatura uvádí, že kolem 22 % HIV pozitivních pacientů trpí klinickou depresí, přičemž jedním ze spouštěčů závažné deprese může být právě sdělení pozitivivity testu na HIV [5]. Současně je dobře známo, že HIV může přímo způsobit postižení CNS [2]. Předpokládá se, že virus vstupuje do CNS poté, co infikuje cirkulující monocyt, které následně přecházejí hematoencefalickou bariérou [6]. V souvislosti s mechanismem průniku HIV do CNS se používá přirovnání k trojskému koni. V mozku HIV infikuje buňky glie, které později mohou produkovat neurotoxiny poškozující nebo dokonce usmrcující neurony [7]. Přítomnost HIV v CNS

našeho pacienta byla potvrzena vysokým počtem kopií HIV RNA v likvoru, který byl o logaritmus nižší než počet kopií HIV RNA v krvi, což bývá u neléčených HIV pozitivních pacientů častý nález [3,8]. Nález jsme hodnotili jako HIV-1 meningoencefalitidu a z tohoto důvodu byly zvoleny cART přípravky s dobrým průnikem do CNS, což je v souladu s doporučeným standardem péče pro HIV pozitivní pacienty [9]. Na doplnění je vhodné uvést, že poměrně vysoká koncentrace bílkoviny i mírně zvýšená koncentrace albuminu v likvoru svědčily pro poruchu hematoencefalické bariéry, zatímco vysoký laktát nejspíše odrážel prodělané křečové stavy [10].

Zvyšující se výskyt sexuálně přenosných nemocí nás nutí stále častěji zvažovat jejich diagnózu. Epidemiologická situace v České republice je v poslední několika letech charakteristická rychlým šířením HIV mezi MSM. Jen v roce 2015 tak z rekordních 266 nových případů HIV infekce více než 80 % patřilo právě do této skupiny [11]. Současně je tento nepříznivý trend provázen zvýšeným výskytem syfilis, kdy podle posledního zveřejněného hlášení Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku bylo v roce 2012 hlášeno 696 případů syfilis [12]. Pozitivní sérologie syfilis u našeho pacienta společně s neurologickými příznaky vedla k podezření na časnou neurosyfilis. Tato zahrnuje asymptomatickou neurosyfilis, akutní syfilitickou meningitidu, oční syfilis a otosyfilis a je důvodem, proč je nutné u pacientů s nově diagnostikovanou syfilis provést pečlivou analýzu likvoru [13]. Za nejspolehlivější metodu pro diagnostiku neurosyfilis se v současné době považuje vyšetření intratékální syntézy antitreponemových protilátek, které však nemusí být vždy spolehlivé [14]. Proto je lepší v případech negativity tohoto testu a při trvajícím klinickém pode-

zření na neurosyfilis zvolit 10–14denní terapii intravenózním penicilinem nebo případně ceftriaxonem [15]. Pacient byl od počátku hospitalizace léčen ceftriaxonem pro podezření na Weilovu chorobu jako na nejpravděpodobnější příčinu hepatorenálního selhání, což je současně efektivní léčba lues secundaria zahrnující i postižení CNS. V této souvislosti je vhodné připomenout, že syfilis je rovněž spirochetóza, která se vzácně může manifestovat jako Weilova choroba [16,17].

Popsaný případ v literatuře nezaznamenané kombinace těžkého průběhu HIV-1 meningoencefalidy a lues secundaria dobře dokumentuje složitost problematiky těchto pohlavně přenosných nákaz a rovněž dokládá nutnost úzké spolupráce četných medicínských specializací při jejich řešení.

Literatura

1. Staňková M. Infekce vyvolané retroviry. In: Beneš J a kol (eds). Infekční lékařství. 1. vyd. Praha: Galén 2009:147–61.
2. Černý R, Machala L. Neurologické komplikace HIV/AIDS. 1. vyd. Praha: Karolinum 2007.
3. del Saz SV, Sued O, Falcó V, et al. Acute meningoencephalitis due to human immunodeficiency virus type 1 infection in 13 patients: clinical description and follow-up. *J Neurovirol* 2008;14(6):474–9. doi: 10.1080/13550280802195367.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptomatic early neurosyphilis among HIV-positive men who have sex with men – four cities, United States, January 2002–June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(25):625–8.
5. Orlando M, Burnam M, Beckman R, et al. Re-estimating the prevalence of psychiatric disorders in a nationally representative sample of persons receiving care for HIV: Results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Int J Methods Psychiatr Res* 2002;11(2):75–82. doi: 10.1002/mpr.125.
6. Lawrence DM, Major EO. HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes Infect* 2002;4(3):301–8.
7. Clifford DB. AIDS dementia. *Med Clin North Am* 2002;86(3):537–50.
8. Letendre SL, van den Brande G, Hermes A, et al. Lopinavir with ritonavir reduces the HIV RNA level in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2007;45(11):1511–7.
9. Snopková S, Rozsypal H, Aster V, et al. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. [online]. Dostupné z URL: <http://www.infekce.cz/DoporART16.htm>.
10. Brooks BR, Adams RD. Cerebrospinal fluid acid-base and lactate changes after seizures in unanesthetized man. I. Idiopathic seizures. *Neurology* 1975;25(10):935–42.
11. Němeček V, Malý M, Zákoucká H. Trendy vývoje a výskyt HIV/AIDS v ČR v roce 2015. [online]. Dostupné z URL: <http://www.szu.cz/tema/prevence/zprava-o-vyskytu-a-sireni-hiv-aids-za-rok-2015>.
12. ÚZIS ČR. Infekční nemoci v České republice 2010–2012. Aktuální informace 2013(33):1–11.
13. Salavec M, Boštíková V, Vaňásková Z, et al. *Treponema pallidum*, subspecies *pallidum* – původce neurosyphilis. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2013;62(3):91–9.
14. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sex Transm Dis* 2012;39(4):291–7. doi:10.1097/OLQ.0b013e31824c0e62.
15. Janier M, Hegyi V, Dupin N, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(12):1581–93. doi: 10.1111/jdv.12734.
16. Crum-Cianflone N, Weekes J, Bavaro M. Syphilitic hepatitis among HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 2009;20(4):278–84. doi: 10.1258/ijsa.2008.008324.
17. Yoshikawa K, Aida Y, Seki N, et al. Early syphilitic hepatitis concomitant with nephrotic syndrome followed by acute kidney injury. *Clin J Gastroenterol* 2014;7(4):349–54. doi: 10.1007/s12328-014-0499-x.



NADAČNÍ FOND
PRO NEUROVĚDY

I. INFORMACE

SEKCE KLINICKÉ NEUROIMUNOLOGIE A LIKVOROLOGIE ČNS ČLS JEP
A NADAČNÍ FOND IMPULS

připravují

18. JEDLIČKOVY DNY

které se budou konat ve dnech **26. - 27. 5. 2017**

Kaiserštejnský palác

Malostranské náměstí 23/37, 110 00 Praha 1

www.imuno.neurologiefnhk.cz | www.nfimpuls.cz | info@nfimpuls.cz | www.neurovedy.eu