

## Centrinės nervų sistemos klinikiniai – radiologiniai ŽIV/AIDS pokyčiai ir jų diagnostika. AIDS demencija ir progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija. Du klinikiniai atvejai

---

**R. Kizlaitienė\***

**V. Budrys\***

**V. Uždavinienė\*\***

**S. Čaplinskas\*\***

**N. Valevičienė\*\*\***

\*VUL SK Neurologijos centras

\*\*Lietuvos AIDS centras

\*\*\*VUL SK Radiologijos centras

**Santrauka.** Straipsnyje aptariami žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcijos ir įgyto imuno deficito sindromo (AIDS) istoriniai bruožai, etiopatogenezė, epidemiologija, aktualumas pasaulyje ir Lietuvoje, pateikiama tarptautinė klinikinių apibrėžimų klasifikacija, jos principai, klinikinės AIDS išraiškos. Plačiai nagrinėjamos centrinės nervų sistemos ligos ŽIV/AIDS metu. Apibūdinami būdingi AIDS periferinės nervų sistemos pažeidimai, menigitai, galvos smegenų parenchimos ligos: AIDS demencija, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, virusinis ir toksoplazminis encefalitas sergant AIDS, pirminė smegenų limfoma. Aptiriamos šių susirgimų išsivystymui būtinos sąlygos, neurologinės klinikinės radiologinės bei laboratorinės išraiškos, pagrindiniai diferencinės diagnostikos principai. Aprašyti du nauji ŽIV infekcijos vėlyvos ligos stadijos atvejai (AIDS stadijos), kurie iki tol buvo neregistruoti Lietuvos AIDS centro duomenų bazėje. Pirmasis ligonis – L. M., 34 m. amžiaus, gydytas VUL Santariškių klinikose 2006 06 06 – 2006 06 08, kuriam buvo diagnozuota AIDS demencija, ir antrasis – I. J., 40 m. amžiaus, gydytas Santariškių klinikose 2006 08 18 – 2006 09 04, kuriam buvo diagnozuota progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija. Abiem atvejais ŽIV infekcijos diagnozė patvirtinta nustatius ŽIV antikūnus imunoblotu tyrimu serume. Neurologinis AIDS indikacinis susirgimas diagnozuotas, ekskludavus kitas, neurologinę patologiją sukeliančias ligas, įvertinus neurologinę simptomatiką, magnetinio rezonanso tyrimo vaizdus bei ląstelinio imuniteto supresijos išreikštumą. Atkreipiamas dėmesys į ŽIV problemos aktualumą, visuomenės ir medicinos personalo užsikrėtimo ŽIV prevenciją ir poekspozicinę ŽIV profilaktikos antiretrovirusiniais vaistais teisinę bazę Lietuvoje.

**Raktažodžiai:** žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, įgytas imuno deficito sindromas (AIDS), AIDS demencija, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija.

Neurologijos seminarai 2006; 10(30): 237–247

---

### ĮVADAS

Žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija – infekcija, sukeliama vieno iš dviejų retrovirusų (ŽIV-1 arba ŽIV-2) ir pasireiškianti įvairiomis ligomis – nuo besimptominio viruso nešiojimo iki fatalinių susirgimų (oportunistinių infekcijų ir navikų), išsivysčiusių dėl ryškaus ląstelinio imunodeficitu. AIDS – įgytas imunodeficitu sindromas (angl.

*acquired immune deficiency syndrome*) – paskutinė ŽIV infekcijos stadija, pasireiškianti oportunistinėmis infekcijomis, navikais, neurologine disfunkcija bei daugybe kitų sindromų [1].

### Istoriniai bruožai. Etiologija ir patogenezė

AIDS, kaip sindromas, pirmą kartą buvo aprašytas 1981 metais, kai Jungtinėse Amerikos Valstijose tarp iki tol sveikų homoseksualių vyrų buvo nustatytas pneumonijos, sukeltos *Pneumocystis carinii* ir Kaposi sarkomos protrūkis. Greitai tapo aišku, kad egzistuoja imunosupresinės ligos, kuri registruojama tarp homoseksualių vyrų, intraveninių narkomanų, hemofilikų ir kai kurių kitų grupių, epidemija. 1983 metais iš prancūzų kilmės paciento su limfa-

---

#### Adresas:

Rasa Kizlaitienė

VUL SK Neurologijos Centras

Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

El. paštas: rasa.kizlaitiene@santa.lt

denopatija buvo išskirtas retrovirusas, kuris buvo pavadintas su limfadenopatija asocijuotu virusu (LAV). Tuomet ir buvo sukurtas terminas „žmogaus T-ląstelių limfotropinis virusas“, kuris apėmė ir virusų, įskaitant leukemijos ir AIDS retrovirusų, šeimą. Išskirtasis virusas buvo įvardintas AIDS priežastimi ir galiausiai jam buvo priskirtas žmogaus imunodeficito viruso, ŽIV-1, pavadinimas. Antrasis retrovirusas su kai kuriais genominiiais skirtumais buvo išskirtas iš AIDS paciento Vakarų Afrikoje ir pavadintas ŽIV-2.

Kuo daugiau ŽIV infekcijos atvejų buvo registruojama, tuo aiškiau buvo konstatuojama, kad ŽIV infekuotieji gali turėti lengvus prodrominius imunodeficito sindromus, persistuojančią generalizuotą limfadenopatiją (PGL) ir simptominę ŽIV infekciją, kuri įvairiu laiko periodu gali progresuoti iki išreikšto, „žydinčio“, AIDS. Ribos, skiriančios šiuos sindromus, palaipsniui tapo neryškios, sumažėjo ir prognostinių faktorių svarba. Dabar pripažįstama, kad ŽIV infekcija pakenkia imuninės sistemos atsaką, dėl ko liga progresuoja nuo pradinių stadijų, kai nėra jokių klinikinių simptomų, iki išreikštų stadijų, kai vystosi oportunistinės infekcijos, piktybiniai navikai ir kiti susirgimai, vadinamasis „žydintis“ AIDS sindromas.

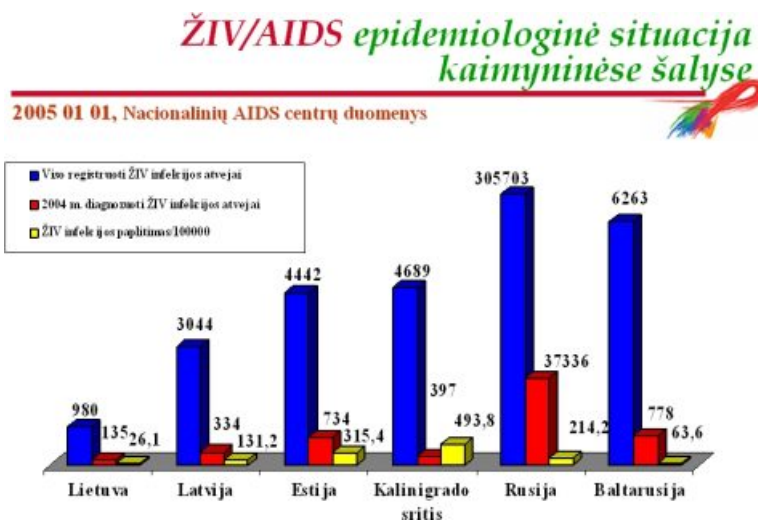
Po užsikrėtimo ŽIV vystosi pirminė ŽIV infekcija. Virusas per CD4 receptorių prikimba prie T limfocitų ir makrofagų ir juose vyksta aktyvi replikacija. Pasibaigus pirminės ŽIV infekcijos periodui, įvyksta serokonversija, t. y. organizmas pradeda gaminti antikūnus prieš virusą. Tuomet kliniškai yra stebima ramybės stadija, trunkanti metais, kai virusas replikuojasi, o CD4 ląstelių skaičius mažėja. Kai pastarųjų ląstelių sumažėja iki pavojingos ribos, pagreitėja viruso replikacija, imunitetas silpnėja, pasireiškia oportunistinės infekcijos ir piktybiniai procesai, stebimi „žydinčio“ AIDS metu. Šios fazės pasirinktinai gali koreliuoti su CD4 ląstelių skaičiumi. Pirminės ŽIV infekcijos stadija, kai CD4 skaičius normalus, su serokonversija stebima savaitėmis po užsikrėtimo. Ramybės arba besimptominės ŽIV infekcijos fazė, kai CD4 ląstelių skaičius išlieka per 500/mm<sup>3</sup>, gali tęstis metų metais. Mažėjant CD4 ląstelių skaičiui, vystosi simptominė ŽIV infekcija (diagnozuojama burnos kandidozė, herpes zooster infekcija ir kt.), o kai CD4 sumažėja žemiau 200/mm<sup>3</sup> ribos, pasireiškia daugelis oportunistinių infekcijų. Veiksniai, turintys įtakos AIDS pasireiškimui ir išsivystymo dažniui, nėra visiškai aiškūs. Juos sudaro viruso virulentiškumas ir agresyvumas, konkurentinių virusinių infekcijų, tokių kaip citomegalo virusinės infekcijos (CMV), Epstein-Barro viruso (EBV), herpes virusų, buvimas, kurios gali palengvinti ŽIV virusų patekimą į ląsteles. Taip pat svarbi ir genetinių veiksnių visuma. Nustatyta, kad kai kurie asmenys, kuriems, nepaisant jų aukštos rizikos ir ilgalaikės ekspozicijos, neišsivystė ŽIV infekcija, turi homozigotinę CCR5 receptoriaus deleciją ir dėl to jų ląstelės yra mažiau imlios ŽIV. Taikant šiuolaikinių modernų gydymą,

galima sumažinti virusų kiekį ir prailginti išgyvenamumą. Užsikrėtus infekcija, daugumai pacientų vystosi imuninis atsakas, kurio metu gaminasi antikūnai prieš viruso struktūrinius baltymus. Daugelis standartinių serologinių testų nustato ŽIV antikūnus. ŽIV RNR gali būti nustatoma kiekybiniu būdu naudojant polimerazės grandininę reakciją (PGR). Dabar įmanoma atidžiai stebėti virusų kiekį, kuris koreliuoja su ligos aktyvumu ir su atsaku į anti - retrovirusinį gydymą.

ŽIV dažniausiai užsikrečiama per infekuotus organizmo skysčius ar audinius, dažniausiai kraują ar spermą, lytinių santykių metu, per intraveninius narkotikus, transfuzijas ar kraujo produktus, jis gali būti perduodamas perinataliniu iš motinos vaisiui laikotarpiu (nėštumo, gimdymo metu ir maitinant krūtimi). ŽIV infekcijos epidemiologija keičiasi. Anksčiau buvusi vyrų homoseksualų ir narkomanų liga, vėliau žmonių, kurie buvo užkrėsti kraujo produktais, liga, dabar ŽIV pasaulyje plinta heteroseksualių santykių keliu, ir ypač sparčiai Afrikos ir Azijos šalyse [2, 3].

### Paplitimas. Epidemiologija

Šiuo metu pasaulyje ŽIV ir AIDS aktualumas ne mažėja, bet, priešingai, didėja. Nuo ŽIV atsiradimo pradžios juo užsikrėtė 65 milijonai, o nuo AIDS mirė 25 milijonai žmonių. Vien 2005 metais pasaulyje ŽIV užsikrėtė apie 4,9 mln., o nuo AIDS mirė 3,1 mln. žmonių. 2005 metų pabaigoje pasaulyje su ŽIV/AIDS gyveno 40,3 mln. žmonių, iš jų 17,3 mln. moterų ir 2,3 mln. vaikų iki 15 metų amžiaus. Vakarų Europoje 2005 metais užsikrėtusiųjų ŽIV/AIDS skaičius siekė 710 tūkstančių, vien 2005 metais naujai užsikrėtusiųjų buvo 22 tūkstančiai ir mirčių nuo AIDS – 12 tūkstančių atvejų [4]. Lietuvos AIDS centro duomenimis, ŽIV/AIDS epidemiologinė situacija Lietuvoje ir kaimyninėse šalyse pateikiama 1 pav. Pirmasis infekuotas ŽIV pacientas Lietuvoje buvo užregistruotas 1988 metais. Iki 1995 metų Lietuvoje kasmet buvo diagnozuojama iki 10 naujų ŽIV atvejų, nuo 1997 iki 2000 metų vidutinis naujai diagnozuotųjų skaičius išaugo iki 50–70 per metus, 2002 metais dėl užsikrėtimo protrūkio Alytaus koloni-



1 pav. ŽIV/AIDS epidemiologinė situacija kaimyninėse šalyse.



2 pav. ŽIV Lietuvos teritorijoje.

joje padaugėjo iki 397 atvejų, 2003–2005 metais buvo užregistruota iki 135 naujų ŽIV/AIDS atvejų per metus, pernai diagnozuota 120 naujų ŽIV infekcijos atvejų.

Lietuvos teritorijos 2006 m. sausio mėnesio ŽIV žemėlapis pavaizduotas 2 pav. Dauguma užsikrėtusiųjų yra jauno, vidutinio amžiaus (20–29 metų yra 471 asmuo, 30–39 metų grupėje yra 368 asmenys, 40–49 metų grupėje yra 143 asmenys), tačiau net 51 ŽIV/AIDS pacientas yra iki 19 metų amžiaus. Dauguma jų ŽIV užsikrėtė intraveniniu būdu (78,7%), 10,4% užsikrėtė heteroseksualių santykių metu, 6,4% – homoseksualių santykių metu ir 4,5% užsikrėtimo būdas liko nepatikslintas. Lietuvos 2006 01 01 duomenimis, 87,7% ŽIV/AIDS sudaro vyrai ir 12,2% – moterys.

Kadangi 2005 metais pasaulyje naujai infekuotųjų ŽIV ir mirčių nuo AIDS atvejų užregistruota daugiau nei bet kada anksčiau, verčia susimąstyti apie ligos aktualumą, prisiminti užsikrėtimo būdus, ŽIV ir AIDS ligos diagnostikos ir diferencinės diagnostikos klausimus bei būtinumą apsaugoti save ir pacientus nuo užsikrėtimo šia klastinga ir nepagydoma infekcija. Prieš metus aštuonios šalys pasirašė dokumentų paketą dėl ŽIV prevencijos ir gydymo, iškeldamas sau tikslą, kad iki 2010 metų gydymas būtų prieinamas visiems ŽIV infekuotiems. Tam reikalingos didesnės kaip 18,1 milijardo JAV dolerių 2007 metais ir 22,1 milijardo JAV dolerių 2008 metais išlaidos. Priešingu atveju, daug milijonų žmonių dėl šios ligos mirs arba bus paveikti katastrofiškų šios ligos pasekmių [5].

## KLINIKINIŲ APIBRĖŽIMŲ KLASIFIKACIJA IR KLINIKINĖS AIDS IŠRAIŠKOS

Labai efektyvus antiretrovirusinis gydymas (LAARG) (angl. HAART – highly active antiretroviral therapy) iš esmės pakeitė infekuotųjų ŽIV perspektyvą. Gdomiems pacientams oportunistinės infekcijos, įskaitant ir tas, kurios pasireiškia CNS, sutinkamos vis rečiau. Tačiau ŽIV infe-

kuotiems ir negydomiems ligoniams jos išlieka aktualios ir neurologai turėtų jas išmanyti [6].

Pagal 1993 m. Ligų kontrolės centro klasifikaciją (CDC Centers for Disease Control, JAV) nustatytos 25 AIDS indikacinės ligos. Keletas iš jų pažeidžia nervų sistemą: AIDS demencija (ŽIV sukelta encefalopatija), smegenų toksoplazmozė, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL), pirminė smegenų limfoma (PSL), kriptokokinis, kokcidiomikozinis, histoplazminis meningitai, tuberkuliozinis meningitas, citomegalijos viruso (CMV) sukeltas encefalitas, herpes simplex viruso (HSV) encefalitas, Kaposi sarkoma. JAV AIDS stadija nustatoma, kai CD4 ląstelių (T limfocitų helpierių) skaičius yra mažesnis nei 200/mm<sup>3</sup>. Lietuvoje taikomas Europos AIDS priežiūros centro 1993 m. AIDS apibrėžimas, pagal kurį

ŽIV užsikrėtusiajam asmeniui AIDS diagnozuojama, kai nustatoma bent viena AIDS indikacinė liga, tačiau neatsižvelgiama į CD4 ląstelių skaičių [2, 7].

Nervų sistema gali būti pažeidžiama ne tik AIDS stadijoje, bet ir ūmios pirminės ŽIV infekcijos metu: būdingas virusinis meningitas, virusinis encefalitas, galvinių nervų neuropatijos. Diagnozė nustatoma, vertinant klininius simptomus, anamnezę, neuroanatominę pažeidimų lokalizaciją (PNS, CNS), simptomų išsivystymo greitį (pvz., toksoplazmozės atveju, simptomai išsivysto per kelias dienas, PSL paprastai vystosi lėčiau – nuo vienos iki kelių savaičių, PDL vystosi dar lėčiau – nuo kelių savaičių iki kelių mėnesių) ir imunosupresijos laipsnį [8].

Periferinės nervų sistemos pažeidimas AIDS metu gali vystytis įvairiose stadijose ir pasireikšti įvairia periferine neuropatija. Ankstyvoje ligos stadijoje galimas Guillain-Barre sindromas ir lėtinė demielinizuojanti neuropatija. Vėlesnėje ligos stadijoje gali vystytis simetrinės distalinės sensorinės neuropatijos, kurias jau reikia diferencijuoti nuo neuropatijų, sukeltų antiretrovirusinių preparatų, taikomų gydyti. Galimos greitai progresuojančios daugiažidininės motorinės ir sensorinės poliradikulopatijos dėl citomegalio viruso ar infiltracinės limfocitozės. ŽIV infekuotiems aprašomos ir nekrozinės arteriitinės neuropatijos. Visuomet, esant nepatikslintos etiologijos polineuropatijai, reikėtų prisiminti ŽIV infekcijos tikimybę [3].

Dažniausios, židinius smegenų pažeidimus sukeliančios ligos AIDS sergantiems pacientams: progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL), smegenų toksoplazmozė, pirminė smegenų limfoma (PSL). Nustatant diagnozę, daugiausia problemų sukelia šių ligų diferenciacija [9].

Norint nustatyti infekuoto ŽIV paciento CNS ligos diagnozę, iš pradžių būtina apibrėžti vyraujančią klinikinį sindromą, t. y. meninginę, nežidininę ar židininę neurologinę simptomatiką, atkreipti dėmesį į rizikos laipsnį, laboratorinių kraujo, radiologinių tyrimų išvadas ir ligos išraišką ne centrinėje nervų sistemoje (1 lentelė) [6].



1 lentelė. ŽIV infekuoto paciento CNS ligos diagnostika.

Neurologiniai simptomai	Dažniausia etiologija	Reikšmingi faktoriai
Meninginiai simptomai	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i>	CD4 ląstelių skaičius Profilaktinis gydymas Laboratoriniai tyrimai: PPD, CXR, CrAg, RPR
Nežidininiai simptomai	HIV demencija CMV encefalitas	CD4 ląstelių skaičius Retinitas
Židininiai simptomai	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Mycobacterium tbc</i> Pirminė CNS limfoma (EBV) PML	CD4 ląstelių skaičius Profilaktinis gydymas Laboratoriniai tyr.: <i>Toxoplasma</i> serologija, radiologiniai tyrimai

2 lentelė. Neurologiniai susirgimai ir ŽIV infekcija.

CD4 ląstelių skaičius/mm <sup>3</sup>	Ligos
1000–500	Ūmus retrovirusinis sindromas – meningitas, encefalitas, periferinė neuropatija
500–400	<i>Herpes zoster</i> <i>Mononeuritis multiplex</i>
< 200	AIDS demencija
200–100	Kokcidiomikozinis ir histoplazmozinis meningitas
< 100	Kriptokozė, toksoplazmozė
< 50	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL) Pirminė smegenų limfoma (PSL) CMV neuritas, encefalitas
Esant bet kokiam CD4 ląstelių skaičiui	Aseptinis ŽIV meningitas Bakteriniai meningitai: <i>s. pneumoniae</i> , <i>h. influenzae</i> , <i>n. meningitidis</i> Tuberkuliozinis meningitas CNS sifilis Kitos su ŽIV infekcija nesusijusios priežastys

Kadangi ŽIV infekcijos patogenezės pagrindą sudaro CD4 ląstelių skaičiaus mažėjimas, priklausomai nuo CD4 ląstelių skaičiaus galimi tam tikri neurologiniai susirgimai. CD4 ląstelėms sumažėjus iki tam tikros ribos, pasireiškia oportunistinės infekcijos ir navikai, pažeidžiantys nervų sistemą (2 lentelė) [7].

## CENTRINĖS NERVŲ SISTEMOS LIGOS ŽIV/AIDS METU

### Meningitai

Meningitai ŽIV infekuotiesiems gali būti įvairios etiologijos, tačiau dažniausi etiologiniai veiksniai yra *cryptococcus neoformans*, *m. tuberculosis*, ir *treponema pallidum*.

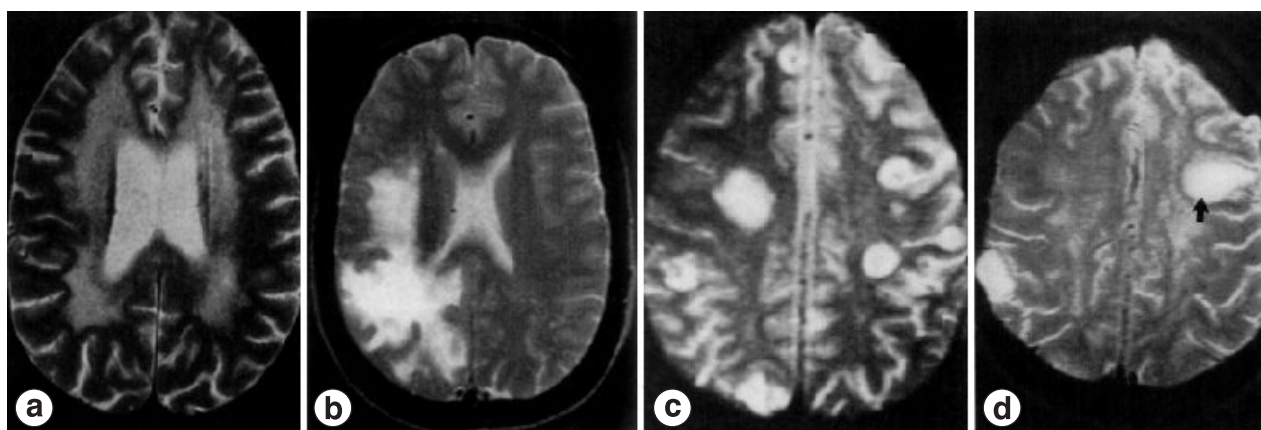
**Kriptokokinis meningitas.** *Cryptococcus neoformans* įgyjamas iš aplinkos ir iš žmogaus žmogui nepersiduoda. Iki LAARG laikotarpio kriptokokinis meningitas buvo stebimas apie 7% ligonių su AIDS, tačiau besivystančiose šalyse, tarp negaunančių antiretrovirusinio gydymo jis išlieka dažniausia neurologine komplikacija, pvz., Tailandė jis sudaro 44%, Indijoje – 11% visų neurologinių AIDS komplikacijų. Kliniškai jis pasireiškia karščiavimu, galvos skausmu, pykinimu ir vėmimu, kognityvine disfunkcija. Meninginiai simptomai ir fotofobija mažiau būdingi, lyginant su neinfekuotais ŽIV. Nors liga gali prasidėti ūmiai,

dažniau ji yra lėtinė, užmaskuota. Gydant ūmiu periodu taikomas amfotericinas, o palaikomajam – flukonazolis. Naudojant LAARG, mirtingumas siekia 5,5% per pirmas dvi gydymo savaites ir 3,9% – per kitas aštuonias savaites. Deja, negaunant gydymo, kur amfotericinas neprieinamas, mirtingumas gali siekti nuo 35% iki 100%.

**Tuberkuliozinis meningitas.** Suaugusiesiems vystosi dėl buvusios TBC infekcijos reaktyvacijos. Dažnesnis endeminėse vietose, o Jungtinėse Amerikos Valstijose dažnesnis tarp imigrantų. Klinikinis laboratorinis jo vaizdas beveik nesiskiria nuo neinfekuotųjų ŽIV TBC meningito. Pacientai ilgiau negaluoja, dažnesni galvinių nervų pažeidimai. Tačiau kai kuriems ligoniams pradžia gali būti staigi, labiau primenanti bakterinį meningitą. Dažnai, bet ne visada, galima aptikti TBC pasireiškimus kitose sistemose (pvz., plaučiuose) [2].

### Galvos smegenų parenchimos ligos

ŽIV infekuotiesiems galvos smegenų infekcijos gali pasireikšti židininiais ir nežidininiais simptomais. Dažniausias nežidininis simptomų pasireiškimas yra AIDS demencija – tai lėtinis progresuojantis kognityvinis sutrikimas, kuris dažnai painiojamas su encefalitu. Tačiau, norint diagnozuoti ŽIV encefalitą, reikalingos tam tikros sąlygos. Encefalitą ligoniams su ŽIV infekcija gali sukelti žmogaus *cytomegalo* virusas. Dažniau nei išsivysčiusiose šalyse,



3 pav.

- a) AIDS demencija: MRT T2 difuziniai baltosios medžiagos pakitimai: hiperintensinis signalas periventrikuliariai;  
b) Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL): MRT T2 hiperintensinis židinytis dešinėje;  
c) CNS toksoplazmozė: MRT T2 daugybiniai išsibarstę ovalūs hiperintensiniai židiniai;  
d) Pirminė smegenų limfoma (PSL): MRT T2 hiperintensinis židinytis kairėje frontalinėje srityje (rodyklė), nėra masės efekto; stebimas difuzinis vidutinio intensyvumo signalas centrum semiovale, dešinėje – potrauminis židinytis.

besivystančiose šalyse *cytomegalo* viruso infekcija gali būti aptinkama ir kitose sistemose, pvz., tinklainėje. Židininis smegenų pažeidimus su masės efekto ir edemos požymiais dažniausiai sukelia *t.gondii* ir *m.tuberculosis*. Toksoplazmos sukelti encefalitai išsivysčiusiose šalyse yra dažni ir yra antroje vietoje po pirminės smegenų limfomos (PSL). PSL besivystančiose šalyse sutinkama rečiau. Kadangi ji yra susijusi su *Epstein Barro* virusine infekcija, dažnai traktuojama kaip smegenų oportunistinė infekcija. Dažniausia židininis pažeidimų be masės efekto ir edemos priežastis yra progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL), kurią sukelia *polyoma* virusas, dar kitaip vadinamas JC virusu [6].

### AIDS demencija (ŽIV sukelta encefalopatija)

Su ŽIV asocijuota demencija (ŽAD) dar kitaip vadinama AIDS demencijos kompleksu (ADK). Iki atsirandant ŽIV ligos gydymui, AIDS demencija, arba subklinikiniai kognityviniai sutrikimai, išsivystydavo iki 60% ŽIV infekuotų pacientų. Taikant LAARG, AIDS demencija sutinkama retai, tik 1% ligonių. Tačiau ŽIV infekuotiesiems, bet kartu gydomiems ligoniams gyvenant ilgai, AIDS demencijos išsivystymo dažnis gali didėti. Tokiems pacientams dažniau, net iki 20%, gali būti sutinkami labiau subtilūs kognityviniai sutrikimai, vadinami lengvais kognityviniais motoriniais sutrikimais [10]. Lengvą kognityvinį motorinį sutrikimą reikėtų išskirti kaip atskirą, kadangi jis ne visada progresuoja iki AIDS demencijos. ŽIV patekimas į centrinę nervų sistemą sudaro ilgalaikį viruso rezervuarą smegenyse, tai sukelia neurologinius disfunkcijos simptomus, kliniškai pasireiškiančius AIDS demencija, kompleksu (ADK). ADK patogenezė galimai yra daugiapakopis procesas, kuris prasideda, kai ŽIV per hematoencefalinį barjerą patenka į CNS. Tuomet vystosi lėtinis uždegimas, kuris gali sukelti neuronų ir astrocitų disfunkciją, pasibaigiančią apoptotiniu jų žuvimu. Svarbų vaidmenį, pereinant ŽIV per hematoencefalinį barjerą, vaidina monocitai ir makro-

fagai, kurie gali produkuoti atspalaidavimo neurotoksinus faktorius [11].

Su ŽIV susijusi demencija jau iš pat pradžių buvo vadinama AIDS demencijos kompleksu, kadangi buvo norėta pabrėžti kognityvinių, motorinių ir elgesio sutrikimų simptomų triadą, kuri dažnai stebima šios patologijos metu [12]. Iš pradžių ligoniai skundžiasi užuomaršumu ir koncentracijos stoka, apatija, socialine dezadaptacija ir dirglumu, taip pat blogėja pusiausvyra ir progresuoja kojų silpnumas. Neurologiškai apžiūrint ligonius, stebimas žodinio ir motorinio atsako sulėtėjimas, labai dažnai primenantis neurologinius Parkinsono liga sergančiojo apžiūros duomenis. Ne visiems pacientams su AIDS demencija visi bruožai būna išreikšti vienodai. Kai kurių autorių nuomone, kuo ilgiau gyvena infekuotasis ŽIV, tuo sunkiau nustatyti tik su ŽIV susijusį kognityvinį sutrikimą, kadangi atsiranda gretutinių ligų, tokių kaip Alzheimerio, kraujagyslių ligų, diferenciacijos būtinybė [10].

ADK dažniausiai diagnozuojama atmetimo principu ir yra paremta būdingų kognityvinių sutrikimų, lydimų motorikos ir elgesio patologijos, diagnostika, kai atmetamos kitos priežastys, tokios kaip smegenų toksoplazmozė, kriptokokinis meningitas ar neurosifilis. Būtina atlikti neurovizualinius tyrimus (MRT ar KT) ir likvoro tyrimą. MRT ir KT parodo galvos smegenų atrofijos požymius, MRT stebimi baltosios medžiagos pakitimai, lokalizuoti labiau periventrikulinėse srityse ir centrum semiovale. Priešingai nei MRT pakitimai progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos metu, ADK baltosios medžiagos pakitimai yra hiperintensiniai T2 vaizduose, bet izointensiniai T1 vaizduose. Antra vertus, galvos smegenų atrofija ir baltosios medžiagos pokyčiai gali būti stebimi ir be kognityvinių sutrikimų (3 pav., a) [13, 14].

Likvoro tyrimas ADK patologijai diferencijuoti nėra labai informatyvus. Smegenų skystyje gali būti padidėjęs leukocitų skaičius, baltymo koncentracija, tačiau šie pakitimai gali būti ir ankstyvosios ŽIV infekcijos metu, kai kognityvinės disfunkcijos simptomų dar nėra. Taikant

LAARG gydymą, neopterino, beta2 mikroglobulino ir ŽIV RNR biomarkerių padidėjimas reikšmingos diagnostinės vertės nebeturi [15]. Taip pat ADK patvirtinama atliekant neuropsichologinius testus. Būdinga tai, kad tokie ligoniai blogai atlieka tuos testus, kuriems reikalingos motorinės funkcijos, dėmesys ir koncentracija, nukenčia informacijos apdorojimo greitis ir vizualinė konstrukcinė atmintis. Tačiau ADK įrodymų, remiantis vien tik blogai ar gerai atliktais testais, nepakanka. ADK prognozė nuo 11,9 mėnesio negydant prailgėjo iki 48,2 mėnesio gydant LAARG. Tačiau yra įrodymų, kad LAARG gydomų ligonių su ADK mirtingumas didesnis, nei neturinčių ADK [6].

### Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

Progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL), kaip lėtinės leukozės ir Hodžkino ligos komplikaciją, 1958 m pirmą kartą aprašė K. E. Astrom. Liga dažnesnė esant imuninės sistemos deficitui. PDL yra AIDS žymintis susirgimas (1993 m. CDC ŽIV klasifikacija ir Europos AIDS apibrėžimas), kuris nustatomas nuo 1,2% iki 5% visų ŽIV užsikrėtusiųjų ir jo dažnis išsivysčiusiose ir besivystančiose šalyse panašus [6]. Autopsijoje tarp mirusių nuo AIDS PDL nustatoma iki 8%. Tai oportunistinė infekcija, kurią sukelia JC virusas (JCV), pavadintas pagal šia liga sirgusio paciento inicialus. Tai *polyoma* virusas, priklausantis *Papovaviridae* šeimai. Po užsikrėtimo, kuris plačiai paplitęs tarp suaugusiųjų, JC virusas lieka latencijos būklėje periferiniame kraujyje, inkstuose ir galbūt smegenyse. Imunosupresijos sąlygomis jis reaktyvuojasi, pažeidžia oligodendrocitus ir sukelia demielinizaciją. Patanomiškai nustatomi daugybiniai demielinizacijos židiniai. Oligodendrocitai turi didelius, tamsiai besidažančius branduolius, dauguma branduolių su intarpais (virionai). Stebima reakcinė astrocitozė: būdingi milžiniški astrocitai, panašūs į multiforminės glioblastomos astroцитus. ŽIV infekcijos atveju būdingi dideli, susilieję židiniai su ryškia nekroze ir perivaskuliniais uždegiminiais infiltratais. Apie 70% suaugusiųjų turi humoralinį imunitetą prieš šį virusą [6, 9].

Pirmieji klinikiniai simptomai nėra žinomi. Vienintelė žinoma klinikinė PDL manifestacija – nervų sistemos pažeidimas. Jai būdinga lėta pradžia ir neurologinės disfunkcijos progresija, be karščiavimo ir galvos skausmų. Pirmiausia pažeidžiama baltoji smegenų medžiaga, tačiau pažeidimas gali išplisti ir į pilkąją smegenų medžiagą. Klinika priklauso nuo proceso lokalizacijos: smegenų pusrutuliuose, kamiene ir / arba smegenėlėse. Priklausomai nuo židinių lokalizacijos, būdingi įvairūs klinikiniai simptomai: galūnių parėzės arba hemiparėzės ir / arba jutimo, eisenos ir regos sutrikimai. Galimas protinės veiklos sutrikimas. Liga greitai progresuoja, per kelias savaites išsivysto difuziniai pakitimai, procesas apima smegenų kamieną, pakenkiami galviniai nervai, žmogų ištinka koma. Diagnostika remiasi klinika, radiologiniais tyrimais (KT, MRT) ir laboratorine diagnostika. Diagnozė patvirtina JCV nustatymas ir kitų oportunistinių infekcijų ekskliudavimas.

KT būdingas hipodensinis baltosios medžiagos pažeidimas. Židiniai retai kaupia kontrastą, nebūdinga edema (skirtingai nuo toksoplazmozės ir PCNSL). Tačiau hipodensinių židinių nebuvimas nepaneigia patologinio proceso smegenyse egzistavimo. PDL prasideda nuo mažų židinių, kurie plinta koncentriškai vienoje ar keliuose vietose. Pažeidžiama baltoji medžiaga prie žievės, nors židiniai gali būti ir kitur. MRT yra jautresnis metodas nei KT. MRT T2 vaizde matomos hiperintensinio signalo sritys, T1 vaizde – hipointensinio signalo sritys. Kontrasto kaupimas nebūdingas. Diferencijuojama su kitomis ligomis: AIDS demencija, kurios metu baltoji medžiaga pažeidžiama gilesniuose sluoksniuose ir T1 vaizde nebūdingos hiperintensinio signalo sritys, nėra židininės simptomatikos ir smegenų infarktas, kai pažeidžiama ir pilkoji smegenų medžiaga, pastarasis greitai išsivysto, atitinka kraujagyslės maitinimo zoną (3 pav., b) [6, 13].

PDL gali išsivystyti ir kitų imunosupresinių būklių metu. Literatūroje ji yra aprašyta trimis natalizumabu, monokloniniu antikūnu prieš alfa-4 integriną gydytiems pacientams [16]. Aprašytas PDL išsivystymas išsėtine skleroze sergantiems dviem ligoniams, dalyvavusiems klinikiniame tyrime, kai gydant kombinuojamas natalizumabas, *s.Tysabri*, su interferonu beta 1a, *s.Avonex* [17, 18].

Laboratorinėje diagnostikoje rutininis likvoro tyrimas nėra vertingas, nors nustatomas padidėjęs ląstelių, baltymo ir imunoglobulinų kiekis. Jis atliekamas kitų ligų, pvz., neurosifilio, ekskliudavimui. Vertingas JCV DNR nustatymas polimerazės grandinine reakcija (PGR) iš likvoro (jautrumas – 74%, specifiskumas – 100%) [9]. Jei gydymo eigoje ši reakcija tampa neigiama, tai yra geras prognostinis požymis [19].

Dauguma populiacijos turi antikūnus prieš šią infekciją, todėl specifinių IgG nustatymas kraujo serume nėra vertingas. Suaktyvėjus infekcijai, titrai nedidėja. Kadangi PDL išsivysto dėl latentinės infekcijos reaktyvacijos, todėl IgM neatsiranda. Neaiškiais atvejais rekomenduojama stereotaksinė smegenų biopsija.

Ligos prognozė labai prasta. Po diagnozės nustatymo vidutinis išgyvenamumas negydant 1,5–4 mėnesiai. Apie 10% sergančių PDM spontaniškai pagerėja ir išgyvena daugiau nei 12 mėnesių. Gydant LAARG, išgyvenamumas geresnis, tačiau neurologinis deficitas dažniausiai išlieka. Nors būtų tikslinga taikyti specifinį PDL gydymą, tačiau šiuo metu tokio nėra [6, 9].

### AIDS encefalitai

**Virusinis** greitos pradžios meningitas arba, rečiau, meningoencefalitas išsivysto nuo 9 iki 24% ligonių su pirmine ŽIV infekcija, arba vadinamuoju ūmiu retrovirusiniu sindromu. Taip pat meningoencefalitas gali išsivystyti, kai nutraukiamas LAARG gydymas ir gali vėl regresuoti šį gydymą atnaujinus [6].

**Toksoplazminis** encefalitas iki 95% ŽIV infekuotų ligonių išsivysto dėl latentinės ligos reaktyvacijos. *T.gondii* yra intraląstelinis parazitas. Pirminė infekcija 90% yra asimptomė. JAV serologinius šios infekcijos žymenis turi



10–50% suaugusiųjų ir nuo 8% iki 25%, kai kuriais kitai duomenimis, iki 50% ŽIV užsikrėtusiųjų. Vakarų Europoje (Prancūzijoje, Vokietijoje, Austrijoje) ši infekcija daug dažnesnė – 70–90% [6, 9]. Tai priklauso nuo amžiaus, mitybos įpročių, klimato. Lietuvoje toksoplazmoze užsikrėtę 10–50% tiriamųjų [19]. ŽIV epidemijos pradžioje toksoplazminis encefalitas buvo diagnozuojamas iki 60–80% visų CNS židinių pažeidimų. Tačiau ir dabar yra gana dažnas išsivysčiusiose šalyse. Iki LAARG eros *Pneumocystis* pneumonijos profilaktikai taikytas trimetoprimo / sulfametoksazolis, kartu veikdamas profilaktiškai ir prieš toksoplazmą, sumažino toksoplazmos encefalito išsivystymo riziką. Jo išsivystymo rizika didesnė negaunant antiretrovirusinio gydymo, kai yra mažas CD4 ląstelių skaičius ir jei netaikomas profilaktinis prieštoksoplazminis gydymas. Ligoniams su toksoplazmos encefalitu vystosi vienas ar daugybiniai galvos smegenų abscesai. Todėl klinikiniai simptomai nėra specifiški tik šiai patologijai. Dažniausi skundai yra galvos skausmas, karščiavimas ir sąmonės pritemimas. Neurologiškai tiriant, dažniausiai nustatoma karščiavimas, hemiparezės, ataksija, sąmonės blogėjimas, psichomotorinis sulėtėjimas, apie 30% pacientų pasireiškia traukuliai [6, 21].

Diagnostikoje atliekant lumbalinę punkciją, nustatomas normalus arba padidėjęs intrakranijinis spaudimas, likvoro – vidutinė mononuklearinių ląstelių pleocitozė ( $< 100/\text{mm}^3$ ), padidėjęs baltymo kiekis, normalus gliukozės kiekis, 30–70% nustatomi antitoksoplazminiai antikūnai. CD4 ląstelių skaičius kraujyje turėtų būti  $< 200/\text{mm}^3$ , kraujo serume nustatomi teigiami antitoksoplazminiai Ig G. MRT jautresnis metodas nei KT. Toksoplazmozei būdingi daugybiniai, dažnai abipusiai intracerebriniai židiniai, MRT nustatomi iki 80%. Židiniams būdingas žiedo formos kontrasto kaupimas su periferine edema. Būdinga lokalizacija – bazaliniai ganglijai, gumburas ir smegenų pusrutuliai (3 pav., c) [22]. Tokie patys daugybiniai, žiedo pavidalo kaupiantys kontrastą židiniai 40–50% atvejų nustatomi ir AIDS pacientams, sergantiems pirmine smegenų limfoma. Tačiau, jei KT metu nustatomas vienas židynys, kuris MRT metodu patvirtinamas kaip solitarinis, pirmiausia galvojame apie PCNSL. Diagnozei patikslinti rekomenduojama smegenų biopsija. Biopsinėje medžiagoje nustatomos *Toxoplasma gondii* formos: tachizoitai ir daugybinės audinių cistos [23].

### Pirminė smegenų limfoma

Pirminė smegenų limfoma (PSL) – vienas iš letalinių AIDS žyminių susirgimų, kuris išsivysto 3–5% AIDS pacientų [24]. Liga tarp AIDS pacientų 3600 kartų dažnesnė nei bendroje populiacijoje. LAARG sumažino PSL dažnį. Ji išsivysto esant ryškiai imunosupresijai, kai CD4 ląstelių  $< 50/\text{mm}^3$ . PSL metu visada nustatomas *Epstein-Baro* virusas (EBV). Tai B ląstelių navikas. Histologiškai nustatomas didelių ląstelių subtipas (anksčiau vadintas imunoblastiniu arba histiocitiniu variantu). Mažos ląstelės, kurios būdingos Berkito limfomai, retos PSL metu. Esant giliai imunosupresijai, prarandama imunologinė kontrolė,

*Epstein-Baro* virusas tampa oportunistine infekcija. Jis per latentinį membranos proteiną (Imp-1) veikia proto-onkogeno (bcl 2) reguliaciją – vyksta monokloninis B ląstelių dauginimasis. Tai virusinės latentinės genų ekspresijos pavvyzdys. Kitas naviko išsivystymo mechanizmas – genetinių mutacijų akumuliacija (ŽIV metu vyksta nuolatinė B ląstelių stimuliacija, tai rodo hipergamaglobulinemija ir generalizuota limfadenopatija).

Liga pasireiškia 30–40 metų amžiaus asmenims, įtariama imunosupresuotiems asmenims su neurologiniais simptomais. Dažnai būna sisteminiai simptomai, kurie iškreipia kliniką: karščiavimas, naktinis prakaitavimas, viduriavimas, svorio mažėjimas, nuovargis. Pusei pacientų būdinga židininė smegenų simptomatika, kitai pusei – nežidininiai simptomai, tokie kaip galvos skausmas, mieguistumas, psichikos pakitimai, atminties praradimas, asmenybės pokyčiai [6, 9].

Diagnostikoje MRT tyrimas yra jautresnis nei KT [24]. KT metu nustatomas hipodensinis, izodensinis arba hiperdensinis vaizdas. Atliekant KT arba MRT su kontrastu, PSL būdingas padidėjęs kontrasto kaupimas. Diferencijuoti su toksoplazmoze padeda SPECT su žymėtu taliumu-201 ir PET su žymėta 2-fluorodeoksigliukoze. PSL yra metaboliškai aktyvus navikas, kuriam būdingas padidėjęs radionuklidų kaupimas [24].

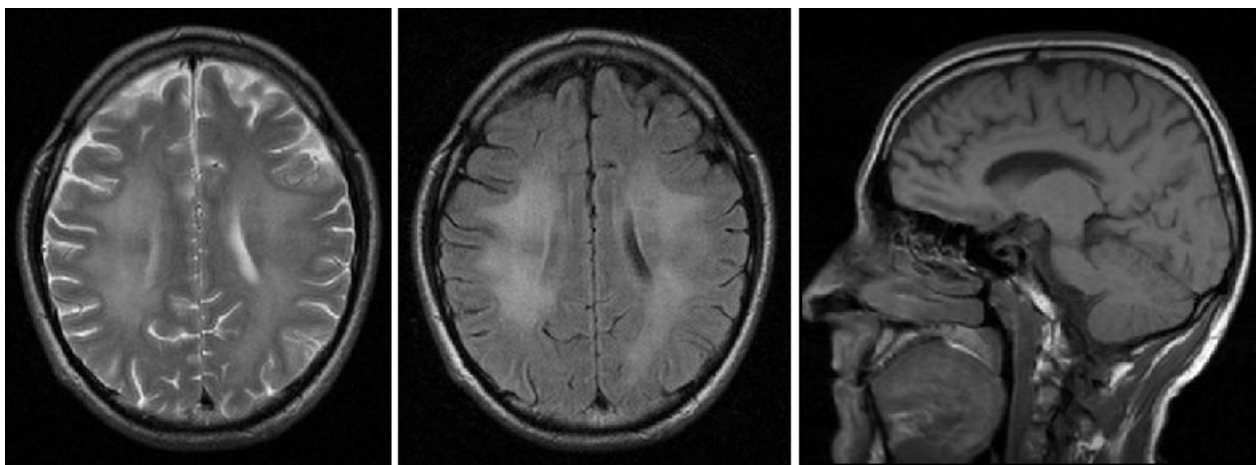
## KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS

### 1 klinikinis atvejis

Ligonis L. M., 34 m. amžiaus, Klaipėdos miesto gyventojas, dirbęs gėlių pardavėju, VUL Santariškių klinikų Neurologijos skyriuje gydytas 2006 06 06 – 2006 06 08 dienomis, t. y. dvi dienas. Atsiųstas į VUL Santariškių klinikas papildomai ištirti (sukeltųjų potencialų tyrimui ir oligokloninių juostų likvoro nustatymui smegenų skystyje) norint paskirti imunomoduliuojantį gydymą sergant, kaip manyta, išsėtinės sklerozės recidyvuojančia remituojančia eiga.

Atvykęs ligonis skundėsi dvejinimusi labiau žiūrint į kairę, abiejų kojų silpnumu, ap sunkinta ir nestabilia eisena, sutrikusia pusiausvyra, galvos svaigimu.

Maždaug prieš metus, 2005 m. pavasarį, pajuto progresuojantį kojų silpnumą, kuris ryškiai sustiprėjo 2005 m. gruodžio mėnesį, prisidėjo dubens organų veiklos sutrikimas, atsirado imperatyvaus pobūdžio šlapinimasis. Kojų silpnumas palaipsniui ryškiai progresavo, ypač pablogėjo 2006 m. balandžio mėn. Dėl rankų ir kojų silpnumo, sutrikusios eisenos, sutrikusio šlapinimosi, nuolatinio nuovargio 2006 05 22 buvo hospitalizuotas į Klaipėdos apskrities ligoninės Neurologijos skyrių, kur buvo gydytas iki 2006 05 30. Atliktuose bendruose kraujo ir šlapimo tyrimuose pakitimų nebuvo. Buvo atliktas galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas be ir su kontrastavimu: T1 ir T2 sekose židinių signalo pakitimų nerasta, nustatytas baltosios medžiagos difuzinis hiperintensinis T2 signalas periventrikuliariai abipus. Radiologinis vaizdas diferencijuotas tarp poūmio sklerozuojančio



4 pav. L. M.: AIDS demencija.

MRT T2 ir tamsaus skysčio režimuose: abipus temporoparietalinėse ir frontalinėse skiltyse difuzinis hiperintensinis baltosios medžiagos signalas, nevizualizuojamas T1 režime.

panencefalito ir išsėtinės sklerozės. Atliktoje stuburo kaklinės ir krūtininės dalies MRT spinaliniame kanale pakitimų nestebėta. Gydymui buvo skirtas metilprednizolonas (*Solumedrol*) po 1 g lašinėmis infuzijomis penkias dienas. Pakartojus galvos smegenų MRT po kortikosteroidų pulsterapijos 2006 05 29, nustatyti identiški prieš tai buvusiems difuziniai hiperintensiniai baltosios medžiagos T2 signalo pakitimai. Toliau pacientas buvo nukreiptas sveikata grąžinančiam gydymui į „Palangos liną“ su diagnoze išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti remituojanti eiga, pablogėjimas. Iš anksto buvo suderinta pakartotinė hospitalizacija į VUL SK Neurologijos skyrių.

2006 06 06 atvykęs į VUL SK ligonis buvo sąmoningas, emocijos stabilios, elgėsi neadekvačiai. Bėrimų žymės veide. AKS 130/80 mmHg, ŠSD – 78 k/min., ritmiškas. Plaučiuose šurkštus vezikulinis alsavimas, be karkalų. Liežuvis baltu apnašu, pilvas minkštas neskausmingas. Tiriant neurologiškai: nepastoviai dezorientuotas vietoje, laike, euforiškas. Horizontalus II laipsnio nistagmas į kairę, riboti kairiosios akies judesiai į kairę žemyn, dvejinasi sukimo kryptimi. Hemihipestazija dešinėje, gilieji jutimai nesutrikę. Kojų raumenų tonusas žemas. Bare apatinis simptomas teigiamas, raumenų jėga rankose – 4 balai, ko jose proksimaliai – 4 balai, distaliai – 3 balai. Eisena ap sunkinta. Koordinacinius mėginus atlieka su ataksija. Sausgysliniai refleksai difuziškai gyvi, su išplėtomis refleksogeninėmis zonomis. Pėdų klonusų nėra. Abipus patologiniai *Babinskio* simptomai. Meninginių simptomų nėra.

Skirtas simptominis gydymas: pentoksifilinu, clonazepamu, diclofenaku, haloperidoliu.

Ligonis palatoje būdavo nevalyvas, su personalu elgdavosi neadekvačiai, agresyvakai, palatoje bandė rūkyti. Po dviejų dienų gydymosi savavališkai pasišalino iš stacionaro. Vėliau paaiškėjo, kad pacientas, nuslėpęs savo tyrimų duomenis, buvo gydytas KMUK Neurologijos skyriuje, kur buvo patvirtinta VUL SK nustatyta diagnozė. Birželio pabaigoje jis kreipėsi į Klaipėdos miesto ligoninę, kur jam buvo pradėtas antiretrovirusinis gydymas.

#### Atlikti tyrimai

Bendrame hematologiniame tyrime saikinga trombocitopenija:  $133 \times 10^9/l$ , biocheminiame kraujo tyrime saikinga hiperbilirubinemija: 20,9 mkmol/l, kraujo proteinogramoje padidėjusi gama globulinų frakcija: 20,0%, šlapimo tyrimas be esminių pakitimų. Likvoras: skaidrus, bespalvis, kokybinės baltymų reakcijos 3+, citozė (mkl) – 59–3, vyraujant limfocitams – 48–3. Biocheminis likvoro tyrimas: IgG/albuminų santykis serume ir likvoro padidėjęs – 1,83; išsiskyrė oligokloninės juostos likvoro. Infekcinių žymenų tyrimai kraujyje ir likvoro: dėl ŽIV 1/2 teigiami, ŽIV 1/2 (s/co), ŽIV 1/2 Ag/Ak Combo teigiami. ŽIV antikūnai patvirtinti imunobloto tyrimu. Kraujo ir likvoro tyrimai dėl sifilio: RPR ir TPHA neigiami. Vėliau, 2006 06 21, atlikti ląstelinio imuniteto tyrimai: CD4 lastelių –  $245/mm^3$ , CD8 –  $4260/mm^3$ , CD4/CD8 –  $0,06/mm^3$ . Atliktas ekstrakranijinių kraujagyslių duplex skenavimas: be patologijos. EKG – pakitimai kliniškai nereikšmingi. Psichiatro konsultacijos išvada: organinė manija.

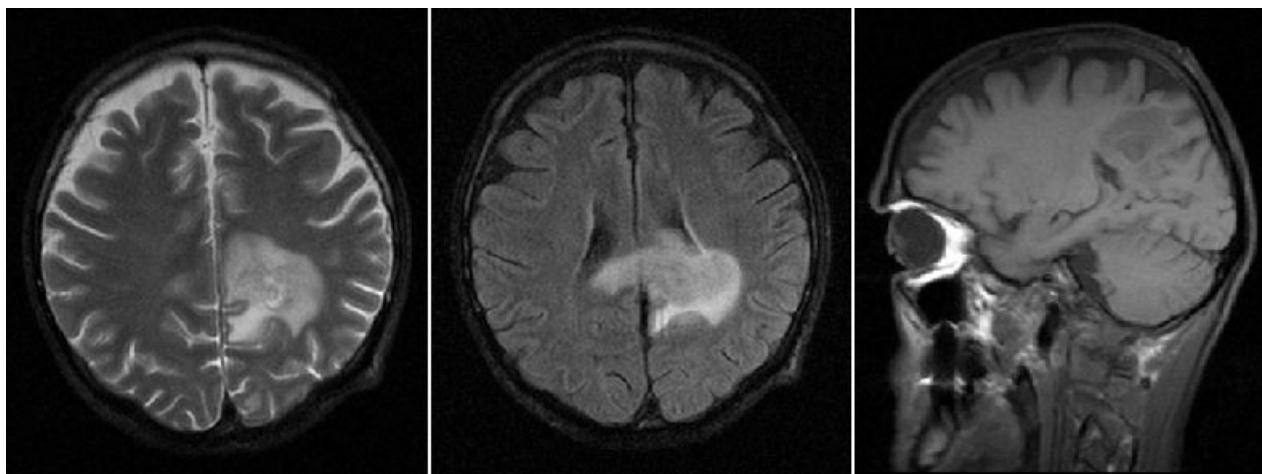
Galvos smegenų MRT tyrimas (2006 06 08): abipus temporoparietalinės ir frontalinės srityse subtotaliai difuzinis baltosios medžiagos patologinis MR signalas T2, tamsaus skysčio režime hiperintensinis. Atskirų židinių nestebima, vidurio struktūrų dislokacijos nėra. Konveksaliai subarahnoidiniai tarpai paryškinti. Išvada: leukoencefalopatijos, leukoinfekcijos, leukodisplazijos MRT vaizdas. Lyginant su MRT tyrimo, atlikto 2006 05 29, vaizdais, reikšmingos dinamikos nebuvo stebėta (4 pav.).

Remiantis čia išvardintais duomenimis, nustatyta galutinė diagnozė: ŽIV infekcija C2. Įgytas imuniteto nepakankamumo sindromas (AIDS). AIDS demencija.

#### 2 klinikinis atvejis

Ligonis I. J., 40 m. amžiaus, Vilniaus raj. gyventojas, prieš kelerius metus buvęs įkalinimo įstaigoje, daugiau nei dešimt metų vartojantis narkotikus, sirgęs gelta, vartojantis alkoholį ir narkotikus, VUL SK Nefrologijos ir urologijos skyriuje gydytas 2006 08 18 – 2006 09 04. Hospitalizuotas





5 pav. I. J.: Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL).

MRT kairėje šalia šoninio skilvelio T2 hiperintensinis židynys su hipointensiniais intarpais ir hipointensinis židynys netolygios masės T1 režime, pereinantis į corpus callosum, stebimas kontrastinės medžiagos kaupimas, daugiau išorėje.

atvežus greitajai medicinos pagalbai dėl neaiškios kilmės karščiavimo (iki 39 °C), skundėsi kosuliu, bendru silpnumu, padažnėjusiu šlapinimusi, skausmais juosmenyje, galvos svaigimu. Susirgo 2006 m. rugpjūčio pradžioje, kai sukarščiavo. Kadangi vartoja narkotikus, yra asocialus, į gydytojus nesikreipė. Atsirado padažnintas šlapinimasis, palaiptisui savijauta blogėjo, ėmė trukti sąmonė, todėl hospitalizuotas būtinajai pagalbai. Anamnezėje dešinėsios akies trauma.

Apžiūrint objektyviai: bendra būklė sunki, kacheksiškas, oda rudo atspalvio. Plaučiuose auskultuojant alsavimas vezikulinis, pavieniai karkalai. AKS – 120/80 mmHg. ŠSD – 100 k/min. Pilvas palpuojant jautrus epigastriume. Skausminga perkutuojant juosmens srityje. Edemų nėra. Neurologiškai: elgsena neadekvati, rūko palatoje. Dėmesys prastas, skaičiavimas sutrikęs, įsiminimas patenkinaamas, trumpalaikė atmintis prasta. Dešinėsios akies obuolys nukrypęs (po traumos). Jutimai nesutrikę. Kojos silpnos, apatinis Bare simptomas teigiamas. Sausgysliniai refleksai galūnėse simetriški, žemoki. Patologinių refleksų negauta. Eisena netvirta. Koordinacinius mėginius atlieka su ataksija. Meninginių simptomų nėra.

Skirtas gydymas ciprofloksacinu, oksacilinu, biseptoliu, trijų antiretrovirusinių preparatų deriniu (*Ziagen, Epivir, Stocrin*), infuzine iv terapija izotoniniu NaCl ir gliukozės 5% tirpalais.

2006 09 02 pacientas pakartotinai vartojo narkotikus, todėl už režimo pažeidimus, neadekvatų elgesį buvo išrašytas į namus, nukreipiant į slaugos ir palaikomojo gydymo ligoninę.

#### Atlikti tyrimai

Bendras hematologinis tyrimas: anemija Hb – 115 g/l, trombocitai –  $440,5 \times 10^9/l$ . Bakteriologinis kraujo tyrimas: *Staph. aureus* augimas. Infekcijų žymenų tyrimai: Hbe antikūnai – teigiami, HBc antikūnai – teigiami, HCV antikūnai – teigiami, ŽIV1/ŽIV2 – teigiami, Toxo-G – teigiami, Toxo-M – neigiami, CMV-G – teigiami, VMV-M – neigiami, EBBV- IgG – teigiami,

EBV-IgM – neigiami, Anti EBBV- IgG – teigiami, ŽIV1/2 Ag/Ak Combo – teigiamas. ŽIV antikūnai serume patvirtinti imunobloto tyrimu. Bronchų lavažo tyrimas: tuberkuliozės mikobakterijos, *Pneumocystis carinii*, grybų ir atipinių ląstelių nerasta. Bendras šlapimo tyrimas: leukocitai dengia r. l., šlapimo pasėlis: nustatytas bakterijų augimas.

Fibrogastroduodenoskopija: erozinis refluksezofagitas. Fibrobronchoskopija: be vizualių pokyčių. Krūtinės ląstos rentgenografija: smulkiažidininė diseminacija intersticinės infiltracijos fone, kartojant dinamika neigiama.

Plaučių kompiuterinė tomografija: smulkiažidininė diseminacija plaučiuose – galimai TBC, pneumofibrozę, tarpuplaučio limfadenopatija.

Galvos smegenų MRT tyrimas atliktas 2006 08 31 su intraveniniu kontrastavimu: kairėje šalia šoninio skilvelio užpakalinio rago  $3 \times 2,9$  cm diametro hiperintensinis židynys su hipointensiniais intarpais T2 režime ir hipointensinis židynys netolygios masės T1 režime, pereinantis į *corpus callosum*. Stebimas kontrastinės medžiagos kaupimas daugiau išorėje. Šoniniai skilveliai nepraplėsti. Subarachnoidiniai tarpai nepakitę. Išvada: kairėje šalia šoninio skilvelio židynys, perauganti *corpus callosum*, būdingas ŽIV (5 pav.).

Atlikti papildomi tyrimai AIDS centre: diagnozuota burnos kandidozė. Ląstelinio imuniteto tyrimas: CD4 –  $102/mm^3$ , CD8 –  $658/mm^3$ , CD/CD8 –  $0,15/mm^3$ ; stebimas imunodeficitas.

Remiantis čia išvardintais duomenimis, diagnozuota: ŽIV infekcija C3. AIDS. Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija. Sepsis. Karščiavimas. Diseminacija plaučiuose. Lėtinis virusinis C hepatitas. Hepatosplenomegalija, hepatosteatozė, refluksezofagitas.

#### APTARIMAS

Kaip matyti, abiem klinikiniais atvejais patvirtinta ŽIV infekcijos diagnozė. ŽIV antikūnai patvirtinti imunobloto

tyrimu. Vertinant neurologinę klinikinę būklę, atliktus neurovizualinius tyrimus (galvos smegenų MRT), kuriuose buvo nustatyti MR signalo pokyčiai, ląstelinio imuniteto tyrimus, kuriuose buvo konstatuota imunosupresija, buvo diagnozuotas įgytas imunodeficitu nepakankamumo sindromas (AIDS) abiem pacientams, kurių žyminčius AIDS susirgimus reikėjo diferencijuoti. Pagrindiniai kriterijai, kuriais remiantis buvo atliekama diferencinė diagnostika: klinika, neurologiniai apžiūros duomenys, pakitimai MRT ir laboratoriniuose tyrimuose.

Antrajam pacientui, be neurologinės AIDS ligos, remiantis laboratoriniais kraujo, krūtinės ląstos radiologiniu, vidaus organų echoskopijos duomenimis, buvo nustatyta ir sepsio diagnozė, skirtas gydymas antibiotikoterapija.

Pirmojo, L. M., paciento neurologinės apžiūros metu vyravo elgesio, kognityviniai sutrikimai, sulėtėjimas, apatinių galūnių silpnumas, pusiausvyros sutrikimas, kas būtų būdinga ADK [6, 12]. MRT tyrimo metu rasti išplitę, difuziniai baltosios medžiagos pakitimai temporoparietalinėse ir frontalinėse srityse hiperintensiniai T2 ir tamsaus skysčio režimuose, kurie nebuvo vizualizuojami T1 režime, būdingi ADK [13, 14]. Atliktas ląstelinio imuniteto tyrimas parodė saikingą imunosupresiją, kuriai esant galėtų vystytis AIDS demencija, tuo tarpu kitos AIDS CNS ligos (PDL, PSL) išsivysto, kai imunosupresija būna labiau išreikšta (CD 4 ląstelių skaičius < 50/mm<sup>3</sup>) [7].

Abiem pacientams detalaus psichologinio ištyrimo atlikti nepavyko, kadangi pirmasis iš stacionaro pasišalino pats, o antrasis jokių testų atlikti nesutiko, tačiau šie faktai tik parodo, kad abiem atvejais ligonių elgesys buvo neadekvatus, vyravo elgesio ir pažintinių funkcijų sutrikimas [28].

Antrajam, I. J., pacientui neurologinės apžiūros metu buvo konstatuota kognityvinė disfunkcija, ataksija ir kojų silpnumas, nors patologinių refleksų kojose nebuvo gauta. Tokie įvairūs klinikiniai simptomai (protinės veiklos sutrikimas, galūnių parėzės, jutimo, eisenos sutrikimai), išsivystantys per kelias savaites, būdingi PDL. Vertinant galvos smegenų MRT tyrimo vaizdus, buvo nustatytas solitarinis hiperintensinis T2 režime, lokalizuotas ties kairiuoju šoniniu skilveliu, pereinantis į *corpus callosum*, hipointensinis T1 režime židiny, nestipriai kaupiantis kontrastą išorėje. Reikšmingos edemos nebuvo aprašyta. Turint tokių MR lokalizuotą židinį indikuotina diferencijuoti PDL ir PSL. PDL židiniui nebūdingi edemos požymiai, kas šiuo atveju ir konstatuota. Taip pat MR židinio T2 režime hiperintensinis ir T1 režime hipointensinis signalas labai būdingas PDL radiologinio vaizdo požymis, kuo remiantis ir buvo nustatyta diagnozė [6, 13]. PSL reikėjo diferencijuoti vertinant ligonio kliniką (karščiavimą), MRT solitarinį židinį su kontrasto kaupimu ir, radus neigiamus EPBV- IgM ir teigiamus EBV- IgG titrus, kas galėtų nurodyti, jog EBV organizme persistuoja ir kad ligonis EBV užsikrėtęs seniai [9, 24]. Imunologinis šio paciento tyrimas rodė imunosupresiją, kuri nebuvo kritinė, tačiau CD4 ląstelių skaičius yra papildomas tyrimas, nurodantis AIDS ligos išsivystymo tikimybę, tačiau negali būti pagrindiniu, aiškiai įvardijančiu AIDS žymintį susirgimą [7].

Pirmojo paciento socialinis elgesys akivaizdžiai nebuvo įtartinas, antrasis ligonis buvo intraveninis narkomanas, jie abu į stacionarą atvyko diagnozei patikslinti, įtariant kitas ligas. Todėl atlikti, esant netipiškoms klinikinėms ar radiologinėms išraiškoms, ŽIV tyrimai nustatė du naujus ŽIV infekcijos vėlyvoje ligos stadijoje atvejus (AIDS stadijoje), kurie iki tol, vertinat jau užsitęsusią ligos trukmę, daug metų buvo neregistuoti Lietuvos AIDS centro duomenų bazėje, o, remiantis neurologinė radiologine duomenų analize, buvo įvardintos neurologinės AIDS išraiškos. Šie aprašyti klinikiniai atvejai primena, jog ŽIV problema lieka aktuali ir gydytojai turi parodyti klinikinį budrumą nustatant šią ligą. Be to, medicinos personalas, teikdamas medicinos pagalbą ligoniams, visada privalo laikytis universalių apsaugos priemonių, kurios apsaugo nuo užsikrėtimo ŽIV. Įvykus ekspozicijai ŽIV užkrėstais organizmo skysčiais atliekant profesines pareigas, gali būti taikoma ŽIV poekspozicinė profilaktika antiretrovirusiniais vaistais pagal patvirtintą tvarką (SAM 2004 m. gruodžio 1 d. įsakymas Nr. V-853 „Poekspozicinės žmogaus imunodeficitu viruso profilaktikos skyrimo aprašas“; Žin. 2004. Nr. 179–6634) [29, 30].

Gauta:  
2006 09 19

Priimta spaudai:  
2006 10 12

#### Literatūra

1. Mark H, Beers, Berkow R. The Merk Manual. 1999; 1312.
2. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2004; 1–121.
3. Donaghy M. Brain diseases of the nervous system. 11<sup>th</sup> ed. 2001; 372–3, 1118–56.
4. <http://www.avert.org/worldstats.htm>, <http://www.unaids.org>
5. Merson MH. The HIV-AIDS pandemic at 25 – the global response. N Engl J Med 2006; 354(23): 2414–7.
6. Marra ChM. Infections of the central nervous system in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. Continuum 2006; 12(2).
7. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC. Guide to HIV/AIDS therapy. 2001; 9.
8. Phair JP, Murphy RL. Contemporary diagnosis and management of HIV infections. Newtown: Pennsylvania, USA 1997; 130–5.
9. Dolin R, Masur H, Saag MS. AIDS therapy. Churchill Livingstone 1999; 307–27, 565–72, 592–606, 620–30.
10. McArthur JC, Brew BJ. Neurological complications of HIV infection. Lancet Neurol 2005; 4: 543–55.
11. Angaro S, Ronga L. Human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome dementia complex: role of cells of monocyte-macrophage lineage. J Neurovirol 2005; 11(S3): 58–66.
12. Navia BA, Jordan BD. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol 1986; 19: 517–24.
13. Olsen WL, Longo FM, et al. White matter disease in AIDS: findings at MR imaging. Radiol 1988; 169: 445–8.
14. Barker PB, Lee RR, McArthur JC. AIDS dementia complex: evaluation with Proton MR Spectroscopic imaging. Radiol 1995; 195: 58–64.

15. Brew BJ. Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy and the possibility of new forms of AIDS dementia complex. *AIDS* 2004; 18: S75–8.
16. Yousry TA, Major EO. Evaluation of patients treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924–33.
17. Kleinschmidt De Masters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with Natalizumab and Inteferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369–74.
18. Langer-Gould A, Atlas SW, Bollen AW, Pelletier D. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a patient treated with Natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353.
19. Horst C, Pilcher CD. Insights into neuroAIDS: a big mac attack, 7<sup>th</sup> conference on retroviruses and opportunistic infections Jan 30–Feb 2, 2000, San Francisco, CA.
20. Čibiras P, Ūsaitis J. Infekcinės ligos. *Mokslas*, 1989; 303.
21. Antinori A, Larussa D, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1681–91.
22. Dina TS. Primary central nervous system lymphoma versus Toxoplasmosis in AIDS. *Radiology* 1991; 179: 823–8.
23. Chaisson RE, Bishai WR. The management of Pneumocystis carinii, toxoplasmosis and HSV infection in patient with HIV Disease. *Medscape HIV/AIDS Clinical Management series*, 1999.
24. Taiwo BO. AIDS-related primary CNS lymphoma: a brief review. *The AIDS Reader* 2000; 10(8): 486–91.
25. Menendez JA, Lilien DL, Nanda A, Polin RS. Use of fluorodeoxyglucose? Positron emission tomography for the differentiation of cerebral lesion in patient with acquired immune deficiency syndrome. *Neurosurgical Focus* 2000; 8(2).
26. Shinn RJS, Wilkinson ID, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiol* 1995; 197: 649–54.
27. Antinori A, de Rossi G, Ammassari A, et al. Value of combined approach with thallium-201 SPECT and EBV DNA PCR in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 554–60.
28. Liu C, Ostrow D, Detels R, et al. Impacts of HIV infection and HAART use on quality of life. PMID: 16900275 [PubMed- in process].
29. French N, Kaleebu P, Pisani E, Whiworth JA. Human immunodeficiency virus (HIV) in developing countries. *Ann Trop Med Parasitol* 2006; 100(5): 433–54.
30. The global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(31): 841–4. PMID: 16902393 [PubMed- in process].

**R. Kizlaitienė, V. Budrys, V. Uždavinienė, S. Čaplinskas, N. Valevičienė**

**NEUROLOGICAL RADIOLOGICAL CHANGES AND DIAGNOSTICS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN HIV/AIDS. HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ASSOCIATED DEMENTIA AND PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY. TWO CLINICAL CASES**

**Summary**

The article describes historical features, ethiopathogenesis, epidemiology, actuality of the human immunodeficiency virus (HIV) infection, and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) all over the world and in Lithuania. It also presents international classification of AIDS related disorders and reviews principles of their diagnostics. Infections of the central nervous system and neurologic disorders in patients infected with HIV are described broadly. Typical AIDS disorders of the peripheral nervous system, meningitis, infections of brain parenchyma: human immunodeficiency virus-associated dementia, progressive multifocal leukoencephalopathy, acute human immunodeficiency virus encephalitis, Toxoplasma encephalitis and primary CNS lymphoma are described. Developing conditions, neurological- radiological, laboratory findings and principal differential diagnosis are detailed. Two cases of HIV infection in the late phases of AIDS are described: the first patient – L. M. 34 yo was treated in the VUH Santariskiu clinics 2006 06 06 – 2006 06 08 and diagnosis of HIV-associated dementia was determined, and the second one – I. J. 40 yo, was treated in the VUH Santariskiu clinics 2006 08 18 – 2006 09 04 and the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy was stated. In both cases diagnoses were confirmed by determining HIV antibodies in the serum. Neurological AIDS related disorders were stated according to neurological, radiological data of the MR images, and laboratory data concerning immuno supression of the cellular immunity after exclusion of other neurological diseases. Attention is fixed on the actuality of the HIV infection problem, social and medical factors to prevent new cases of HIV infection and HIV antiretroviral therapy law basis as well.

**Keywords:** human immunodeficiency virus (HIV) infection, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), human immunodeficiency virus-associated dementia, progressive multifocal leukoencephalopathy.