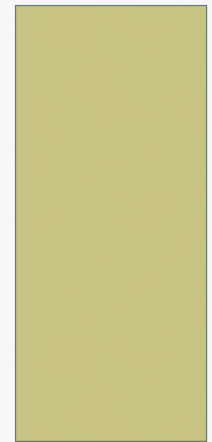


POSTĘPOWANIE Z PACJENTEM  
ZAKAŻONYM WIRUSEM  
JC/POLYOMAWIRUSAMI

ALICJA WIERCIŃSKA-DRAPAŁO



# POLIOMAWIRUSY – 13 GATUNKÓW

- BK ( BKV) – 1971 r -inicjały pacjenta
- JC (JCV) – 1971 - *John Cunningham* Wirus
- WU ( WUV) – 2007r – (Washington University Virus) - wyizolowane z układu oddechowego
- KI ( KIV)- 2007 - Karolinska Insitut Virus
- poliomawirus komórek Merkela ( MCV)- 2008

oraz 7 innych o nieustalonej dotychczas roli w patogenezie człowieka

# ROZPOWSZECHNIENIE POLIOMAWIRUSÓW

- występują u ludzi i zwierząt
- zakażenia pierwotne (w dzieciństwie) są zwykle bezobjawowe lub jako łagodne infekcje dróg oddechowych
- 80% populacji dorosłych ma wykrywalne przeciwciała p/ko poliomawirusom BKV i JCV

drogi transmisji nie są dokładnie poznane: droga oddechowa, fekalno-oralna oraz przez krew i przeszczepiane narządy

# GŁÓWNE MIEJSCA BYTOWANIA WIRUSÓW POLIOMA

- BKV i JCV – tkanki układu moczowego
- KIV i WUW – tkanki układu oddechowego

# CHOROBOTWÓRCZOŚĆ WIRUSÓW POLIOMA

- WUV i KIV - zakażenia układu oddechowego- WUV (3-7%) i KIV ( 1-2,5%) - najczęściej u kilkuletnich dzieci i osób po 45 r z, zwykle z innymi wirusami – rinowirusami, bokawirusami, rzadziej- adenowirusami
- BKV - śródmiąższowe zapalenie nerki przeszczepionej, krwotoczne zapalenie pęcherza zwykle u osób po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych
- JCV - Postępująca wieloogniskowa encefalopatia – PML, guzy mózgu, nowotwory p.pokarmowego , *stwardnienie rozsiane – sprzeczne dane*
- MCV- czynnik etiologiczny nowotworów komórek Merkela ( Merkel Cell Carinoma) – endokrynnny nowotwór skóry

# JCV I POSTĘPUJĄCA WIELOOOGNISKOWA ENCEFALOPATIA - (PML)

- PML – ostra, rozsiana demielinizacja ośrodkowego układu nerwowego w istocie białej mózgu (rzadkie przypadki zajęcia kory)
- do czasu epidemii HIV/AIDS była chorobą rzadką
- nie poznano dotychczas w jaki sposób JCV dociera do OUN – dwie teorie
- reaktywacja JCV prowadzi do niszczenia oligodendrocytów, które tworzą osłonki mielinowe, rzadziej astrocytów
- objawy kliniczne: związane z uszkodzeniem obszaru mózgu objętego procesem demielinizacji, narastają powoli i są niecharakterystyczne – niedowład, zaburzenia czucia, widzenia, funkcji poznawczych, równowagi, chodu, nie zajmuje nerwu wzrokowego,

# DWIE POSTACIE CHOROBY PML

- PML
- PML- IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*)

**główna różnica** – pogorszenie objawów PML lub wystąpienie PML następuje po odbudowie układu immunologicznego – skuteczne cART lub odstawieniu immunosupresji (Tan i wsp. 2011)

# EPIDEMIOLOGIA PML ( 90% PRZYPADKÓW)

zagrożona populacja	częstość występowania	PML-IRIS	przeżycie
HIV(+)	80%	Występuje, częstość nieznana	70% - do jednego roku 40-50% - do 2 lat przed cART 9% do 1 roku
nowotwory hematologiczne	10%	rzadko	10% do 2 m-cy
SR- leczeni natalizumabem (NZ)	<5%	często (70%)	77% do 3 lat*

SR- stwardnienie rozsiane – do marca 2016 r opisano **638 PML-IRIS** w SR –NT ( *Hodecker 2017*) >40% ciężkie dysfunkcje neurologiczne



# PML – INNE POPULACJE

- po transplantacjach narządowych
- u chorych z :
  - z sarkoidozą
  - chorobami autoimmunologicznymi (SLE, RZS)
  - wrodzonymi niedoborami odporności
  - innymi nowotworami niż z układu krwiotwórczego



< 10 % wszystkich PML

# ROZPOZNANIE PML I PML-IRIS ( U HIV+)

PML	PML-IRIS
	rozpoczęcie cART w ostatnich 2 latach
podostry początek choroby	podostry początek objawów neurologicznych – nowo pojawiających się lub nasilenie wcześniej występujących
zmiany w MRI – zwykle bez efektu masy, bez wzmocnienia kontrastowego	wykazanie zmian w MRI – wzmocnienie kontrastowe, efekt masy obrzek
Obecność JCV/DNA w płynie m-rdz lub w tkance mózgu ( biopsja mózgu)	obniżenie HIV RNA o więcej niż 1 log 10 kopii/ml z lub bez wzrostu TCD4 w czasie pojawiania się lub zaostrzenia objawów neurologicznych

# PML – KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE (HIV-)

- *KONSENSUS AMERYKAŃSKIEJ AKADEMII NEUROINFEKCJI*

Rozpoznanie PML	Objawy kliniczne	Badania CT lub MRI	JCV PCR z płynu m-rdz
definitywne	+	+	+
prawdopodobne	+	-	+
	-	+	+
możliwe	+	+	<b>-/nie badane</b>
	-	-	+
NIE-PML	-	-	-
	-	+	-
	+	-	-

# Postępowanie z pacjentem JC/poliomawirusami

??? .....

**Nie ma specyficznego profilaktyki  
ani leczenia PML**

# LEKI STOSOWANE U CHORYCH Z PML ( *IN VITRO I CASE REPORTS*)

- **Leki p/wirusowe**

- JCV inhibitory wejścia – (blokery receptora serotoniny - chlorpromazyna, citalopram, risperidon, ziprasidon, **mirtazapina** (badania in vitro, pojedyncze case report)- (Epplera 2013, Park 201, McArthur 2009)
- JCV inhibitory transportu – (badania na liniach kom, 1 przypadek broncidofowir)- Patel 2010
- inhibitory replikacji JCV- **mefloquine**- pojedyncze case report , badanie kliniczne przerwano - Clifford 2013

# LEKI STOSOWANE ALE NIE UDOKUMENTOWANA SKUTECZNOŚĆ

- Modulatory odpowiedzi immunologicznej
  - INF-alfa
  - IL-2
  - IL-7
  - **Marawiroc - największe zainteresowanie?**
  - **Glikokortykosteroidy – najczęściej stosowane**
- Immunizacja

Bierna: Monoklonalne p/ciała anty JCV –VP-1

JC specyficzne cytotoksyczne T limfocyty

Czynna: szczepionka IL-7 +JV VP-1

JV doustna szczepionka

- Jedyne leki dopuszczone w 2014 r przez FDA do leczenia PML jako tzw leki sierocy – IMATYNYB-inhibitor kinazy białkowej
- Brak doniesień o skuteczności terapii w piśmiennictwie – baza PubMed



# PROFILAKTYKA I LECZENIE PML

- U pacjentów zakażonych HIV – wczesne leczenie cART
- U leczonych immunomodulacyjnie – np. natalizumab w SM – wczesne rozpoznanie PML-IRIS i:

-**plazmafereza** – , przywrócenie funkcji limfocytów poprzez wyptukanie leku – wiele opisów o skuteczności ale: Landi i wsp. *ale Neurology* 2017: **No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML**

# PROFILAKTYKA I LECZENIE PML

- **-glikokortykosteroidy** - standardowo stosowane w PML-IRIS ale:

Scarpazza i wsp. *Annals of Neurology* 2017 - *Plasma Exchange and Steroids Timing in PML - a detrimental effect on the longitudinal disability course ...*

nie powinny być stosowane jako prewencja ani wczesnym leczeniu PML-IRIS (pogorszenie przebiegu PML)

zastrzeżone jedynie do wyjątkowych sytuacji – masywne zapalenie skutkujące obrzękiem mózgu i ryzykiem wgłobienia

# MARAWIROK A PML

- **Marawirok** – inhibitor receptora CC chemokiny 5 - CCR5
- Ekspresja CCR5 występuje na powierzchni wielu komórek immunologicznych – makrofagów, monocytów, komórek mikrogleju, komórek dendrytycznych, komórek NK, i aktywowanych limfocytów CD4 i CD8
- Marawirok redukuje migrację komórek z receptorem CCR5 z krwi i tkanki limfatycznej potencjalnie modulując odpowiedź zapalną w OUN
- Początkowo- opisano 3 przypadki korzystnego działania Marawiroku u pacjentów z NTZ-PML ( 300 mg 2 xdz ) ( *Aly 2011* )
- U HIV (+) PML-IRIS – dane rozbieżne, 1 badanie kliniczne - CADIRIS wniosek- Marawirok nie wpływa na przebieg IRIS ale nie opisano PML-IRIS ( *Sierra –Madero 2014* )
- Badanie obserwacyjne z Włoch – 3 pacjentów leczonych Marawirokiem z NTZ-PML – nie potwierdziło korzystnego wpływu na przebieg choroby ( *Scarpazza 2017* )

# PODSUMOWANIE

- PML jest dramatyczna choroba u osób z zaburzeniami odporności lub leczonych lekami immunomodulującymi
- Przeżycie pacjentów z PML zależy od indywidualnych zdolności przywrócenia układu immunologicznego do swojej odpowiedzi na JCV
- Dotychczas nie ma rekomendacji postępowania w PML ani odnośnie stosowania kortykosteroidów ani marawiroku
- Stosowanie kortykosteroidów powinno być bardzo rozważne