

Wirus herpes

Herpesvirus

¹ Zakład Diagnostyki Wirusologicznej Katedry Biologii Molekularnej, Biochemii i Biofarmacji Śląskiej Akademii Medycznej

² Zakład Patologii Molekularnej Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UML, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W pracy omówiono zakażenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego wywołane przez herpeswirusy. Do najważniejszych jednostek chorobowych należą: opryszczkowe zapalenie mózgu wywołane przez *Herpes simplex virus* typu 1. i 2., zapalenia mózgu wywołane przez wirus ospy wietrznej – półpaśca, półpasiec, zapalenie mózgu w przebiegu mononukleozy zapalnej, neuralgia postherpetyczna oraz zapalenia mózgu wywołane wirusem herpes typu B i cytomegalii. Zwrócono szczególną uwagę na herpesowe zapalenie mózgu w przebiegu AIDS.

SŁOWA KLUCZOWE: herpes, neuropatologia, zapalenia mózgu, półpasiec, cytomegalia, wirus Epsteina-Barr

Summary

We review here infections of both peripheral and central nervous system caused by herpes viruses. To the most important entities one should classify: herpetic encephalitis caused by *Herpes simplex virus* type I and II, encephalitis caused by *varicella-zoster virus*, encephalitis in the course of infectious mononucleosis (the Epstein-Barr virus) and encephalitis caused by cytomegalia virus and herpes B virus. In particular, we covered herpes viruses infections as complications of AIDS.

KEY WORDS: herpes viruses, encephalitis, neuropathology, herpes zoster, cytomegalia virus

Herpeswirusy tworzą rodzinę *Herpesviridae*, do której należą między innymi wirusy o znaczeniu w patologii człowieka⁽¹⁾:

Rodzina *Herpesviridae* dzieli się na trzy podrodziny:

WIRUSY DNA – DWUNICIOWY DNA (dsDNA)

Rodzina: *Herpesviridae*

Podrodzina: *Alphaherpesvirinae*

Rodzaj: *Simplexvirus*

Gatunek:

Human herpesvirus 1 (HHV-1) – herpeswirus człowieka typu 1., zwyczajowo *Herpes simplex virus 1* (HSV-1) – wirus opryszczki pospolitej typu 1., herpeswirus typu 1.

Human herpesvirus 2 (HHV-2) – herpeswirus człowieka typu 2., zwyczajowo *Herpes simplex virus 2* (HSV-2) – wirus opryszczki pospolitej typu 2., herpeswirus typu 2.

Rodzaj: *Varicellovirus*

Gatunek:

Human herpesvirus 3 (HHV-3) – herpeswirus człowieka typu 3., zwyczajowo *Varicella-zoster virus* (VZV) – wirus ospy wietrznej – półpaśca

Podrodzina: *Betaherpesvirinae*

Rodzaj: *Cytomegalovirus*

Gatunek:

Human herpesvirus 5 (HHV-5) – herpeswirus człowieka typu 5., zwyczajowo wirus cytomegalii, cytomegalowirus (CMV, HCMV)

Rodzaj: *Roseolovirus*

Gatunek:

Human herpesvirus 6 (HHV-6) – herpeswirus człowieka typu 6.

Human herpesvirus 7 (HHV-7) – herpeswirus człowieka typu 7.

Podrodzina: *Gammaherpesvirinae*

Rodzaj: *Lymphocryptovirus*

Gatunek:

Human herpesvirus 4 (HHV-4) – herpeswirus człowieka typu 4., zwyczajowo wirus Epsteina-Barr (EBV)

Human herpesvirus 8 (HHV-8) (*Kaposi's related virus*, KSRV) – herpeswirus człowieka typu 8.

W obrębie rodziny *Herpesviridae* zidentyfikowano ponad 150 wirusów⁽²⁾. Wszystkie poznane herpeswirusy charakteryzują się obecnością licznych, wirusowych enzymów zaangażowanych w metabolizm kwasu nukleinowego, syntezę DNA oraz obróbkę białek.

Wirusy z rodziny *Herpesviridae* zostały podzielone na trzy podrodziny: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae*, *Gammaherpesvirinae*. Przy dokonywaniu podziału pod uwagę wzięto różnice w strukturze genomu, tropizm tkankowy, efekt cytopatyczny oraz miejsce lokalizacji form latentnych poszczególnych wirusów⁽¹⁾.

Wirusy z podrodziny *Alphaherpesvirinae* charakteryzują się zmiennym tropizmem względem komórek gospodarza, stosunkowo krótkim cyklem reprodukcyjnym, szybkim rozprzestrzenianiem się w obrębie hodowli komórkowych oraz zdolnością przechodzenia w stan latencji. Do podrodziny *Alphaherpesvirinae* należą m.in. *Herpes simplex virus* (HSV) – wirus opryszczki pospolitej, *varicella-zoster virus* (VZV) – wirus ospy wietrznej – półpaśca, *Marek's disease-like virus*, *Infectious laryngotracheitis-like virus*⁽¹⁾.

Wirusy należące do grupy *Betaherpesvirinae* charakteryzują się ograniczonym tropizmem komórkowym, długim cyklem reprodukcyjnym oraz powolnym postępem infekcji w kulturach komórkowych. Zakażone komórki często ulegają znacznemu powiększeniu – cytomegalii. Formy latentne wirusów utrzymywane są w gruczołach wydzielniczych, komórkach limfoidalnych, nerkach oraz innych tkankach. Do podrodziny *Betaherpesvirinae* należą m.in. *Cytomegalovirus* (CMV) – wirus cytomegalii, *Roseolovirus* (HHV-7) – herpeswirus człowieka typu 7.⁽¹⁾ Wszystkie wirusy wywodzące się z podrodziny *Gammaherpesvirinae* ulegają replikacji *in vitro* w komórkach limfoblastycznych, a niektóre z nich mogą wywoływać infekcje lityczne w fibroblastach i komórkach nablonek. Gospodarzem swoistym dla wirusów tej grupy

są limfocyty T oraz limfocyty B. Częstym miejscem lokalizacji form latentnych wirusów jest tkanka limfoidalna. Do podrodziny *Gammaherpesvirinae* należą m.in. *Epstein-Barr virus* (EBV) – wirus Epsteina-Barr, *Kaposi's sarcoma related virus* (KSRV) – herpeswirus człowieka, typu 8.⁽¹⁾ Dotychczas zidentyfikowano osiem herpeswirusów człowieka. Żaden z nich nie zakaża w sposób naturalny zwierząt⁽³⁾.

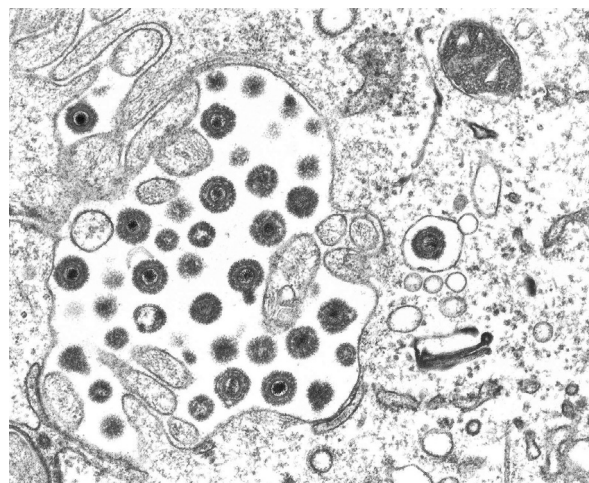
LATENCJA

Zjawisko latencji definiuje się jako nieproduktywną infekcję komórki wywołaną przez replikacyjnie kompetentny wirus. Mechanizm powstawania infekcji latentnej jest różny u poszczególnych herpeswirusów. Warunkiem wystąpienia infekcji latentnej jest integracja wirusowego genomu z genomem komórkowym. Dzięki wbudowaniu do genomu gospodarza materiał genetyczny wirusa przekazywany jest podczas podziału komórkom potomnym. W komórkach, w których dochodzi do infekcji latentnej, następuje transkrypcja tylko wczesnych genów wirusa bez replikacji jego genomu. Rozpoczęcie ekspresji genów późnych prowadzi do infekcji litycznej i śmierci komórki⁽¹⁾.

WIRUS OPRYSZCZKI POSPOLITEJ TYPU 1. (HSV-1) I TYPU 2. (HSV-2)

Budowa wirionu. Wirusy HSV charakteryzują się typową dla herpeswirusów budową wirionu. Cząsteczka wirusa posiada budowę sferyczną, średnicę 150-200 nm (rys. 1)⁽⁴⁾.

Etiologia. Wirus *Herpes simplex* jest klasycznym przedstawicielem podrodziny *Alphaherpesvirinae*. Zakażenie następuje najczęściej przez zakażoną ślinę lub wydzielinę dróg oddechowych. Miejscem początkowej, zwykle bezobjawowej infekcji jest zazwyczaj błona śluzowa dróg oddechowych, rzadziej skóra. Po zakażeniu i replikacji w miejscu wnikięcia wirus opryszczki przemieszcza się

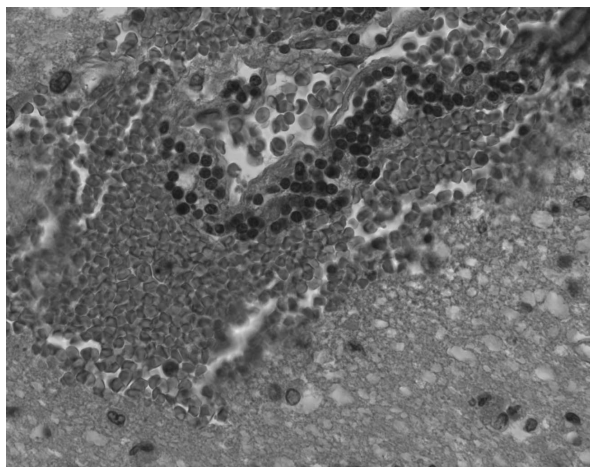


Rys. 1. Typowy obraz wirionów wirusa opryszczki typu 1.

zwrotnym transportem aksonalnym, a następnie pozostaje w stanie utajonym (latentnym) w zwojach trójdzielnym, szyjnym górnym i zwoju nerwu błędnego przez długi czas. Zapalenie mózgu i rdzenia występuje w większości przypadków w wyniku aktywacji dotychczas utajonego patogenu (około 30%) lub jako wynik bezpośredniego szerzenia się wirusa z okolicy węchowej nosa do podstawnej części płata skroniowego. Opisano infekcje w wyniku interwencji neurochirurgicznych. Wirus rzadko od razu wywołuje rozsianą wielonarządową uogólnioną infekcję (np. u noworodków lub ciężarnych).

Epidemiologia. Przeciwciała przeciw HSV-1 wykrywa się u większości ludzi (około 90% dorosłej populacji), przy czym im niższy poziom socjoekonomiczny, tym wcześniej następuje serokonwersja. Na przykład u jednego ze szczepów Indian brazylijskich 95% dzieci w wieku poniżej 5 lat ma już te przeciwciała. Częstość występowania zapalenia mózgu wywołanego przez HSV-1 ocenia się na 1:250 000 do 1:500 000 rocznie. W USA HSV-1 odpowiada za 10-20% wszystkich zapaleń mózgu; do CDC (ang. *Centres of Disease Control*) zgłaszane jest rocznie 40-50 przypadków zapalenia mózgu wywołanego przez HSV⁽⁵⁾.

Badanie neuropatologiczne. Makroskopowo w ostrej fazie mózg jest obrzęknięty, stwierdza się zmiany krwotoczno-martwicze (rys. 2). Charakterystyczna jest rozległa martwica kory mózgu w obrębie płata skroniowego, wyspy, przedniej części zakrętu obręczy i przedniej części spoidła wielkiego. Zmiany są zwykle asymetryczne, nawet jeżeli obejmują opisane struktury neuroanatomiczne obustronnie. U dzieci poniżej 1. roku życia zmiany martwiczo-krwotoczne mają bardziej rozlany charakter. Zmiany mikroskopowe obejmują ogniska martwicy krwotocznej, nacieki z komórek jednojądrowych, komórek plazmatycznych i histiocytów oraz okołonaczyniowe ogniska martwicy rozplątanej. W początkowej fazie nacieki zapalne są nieznaczne, złożone z niewielkiej

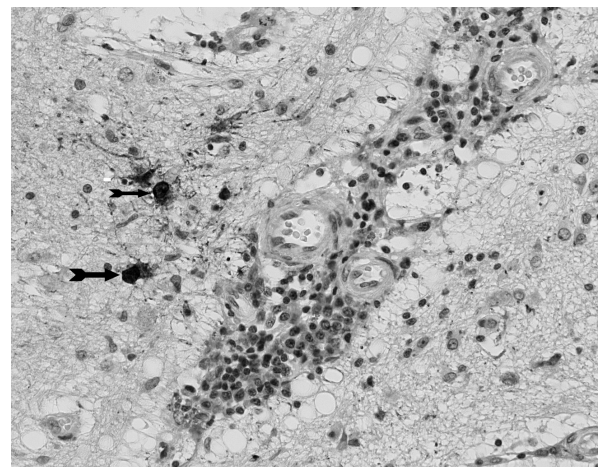


Rys. 2. Okołonaczyniowy nacieki zapalny i wynaczynione krwinki czerwone w przypadku opryszczkowego zapalenia mózgu

liczby limfocytów i granulocytów obojętnochłonnych i umiejscowione głównie w przestrzeniach okołonaczyniowych. Zajęte neurony, komórki glejowe i śródbłonna mają bardziej eozynochłonną cytoplazmę. W niektórych komórkach glejowych i nerwowych występują eozynofilne ciała wtrętowe (tzw. Cowdry A) zawierające wirus, którego obecność można wykryć metodami immunohistochemii (rys. 3) i hybrydyzacją *in situ*. We wczesnej fazie zapalenia zmiany martwicze są niewielkie, zwykle widoczne są rozrzedzenie utkania i ubytki neuronów i komórek glejowych. W późniejszych stadiach choroby ogniska martwicy krwotocznej lokalizują się okołonaczyniowo i mogą tworzyć rozległe zmienione martwiczo obszary. Obfity nacieki zapalny złożony z limfocytów, plazmocytów oraz piankowatych makrofagów ma charakter rozproszony, ale intensyfikuje się wokół naczyń i podoponowo. Opryszczkowe zapalenie mózgu w tej fazie może występować także pod postacią zapalenia grudkowego z neuronofagią. Obserwuje się także zmiany w naczyniach pod postacią martwicy krwotocznej i nacieków ścian naczyń. W zaawansowanych stadiach choroby ciała wtrętowe występują rzadziej. W przebiegu AIDS zapalenia wywołane przez wirus opryszczki zwykle są rzadkie.

W przypadkach nieleczonych lub leczonych nieefektywnie po kilku tygodniach trwania choroby zmiany martwiczo-krwotoczne przekształcają się w jamistość i zanik. Mikroskopowo widoczne są blizny glejowe, a w oponach występują skupienia limfocytów. W tym stadium choroby nie można już stwierdzić obecności wirusa metodami immunohistochemicznymi, w mikroskopii elektronowej ani hodowli, można natomiast wykryć DNA wirusa w oparciu o PCR.

Patogeneza opryszczkowego zapalenia mózgu jest niejednolita; w 65% przypadków szczep wirusa, który wywołał opryszczkę, i szczep odpowiedzialny za zapalenie mózgu są identyczne⁽⁶⁾. Jednocześnie oznacza to, że



Rys. 3. Antygeny wirusa opryszczki ujawnione z pomocą immunohistochemii (strzałki) w przypadku herpescowego zapalenia mózgu

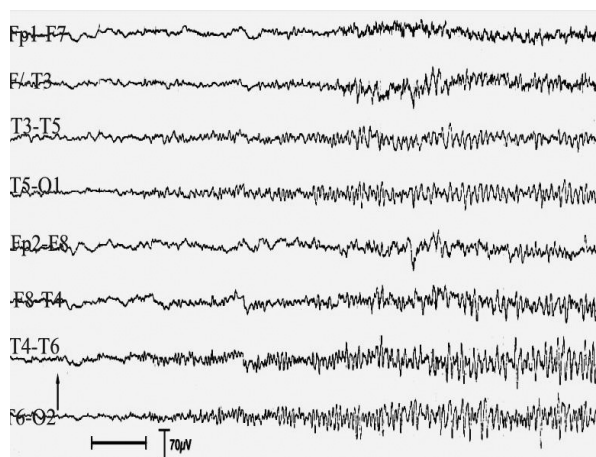
w 35% przypadków są one zupełnie różne. Prospektywne badania wykazały, że jedynie u 50% przypadków opryszczkowe zapalenie mózgu jest zakażeniem pierwotnym, a w pozostałych 50% – nawracającym⁽⁷⁾.

Objawy kliniczne. Ze względu na umiejscowienie opryszczkowe zapalenie mózgu może naśladować proces uciskowy płata skroniowego⁽⁸⁾. Choroba może pojawić się nagle, np. udarowo – napadem drgawek lub podostro. Bóle głowy i gorączka stanowią wówczas objawy prodromalne. Dalsze objawy to afazja lub objawy psychotyczne poprzedzające pojawienie się objawów neurologicznych pod postacią zaburzeń świadomości i objawów ogniskowych (hemiplegia, połowicze zaburzenia czucia, drgawki ogniskowe i ataksja). U nieleczonych osób śmiertelność sięga ponad 70%, a jedynie 2,5%, tj. mniej niż 10% tych, którzy przeżyli, pozostaje bez objawów rezydualnych. U chorych, którzy przeżyją, mogą występować zaburzenia psychiczne i objawy ogniskowe, typowa jest wsteczna amnezja obejmująca wiele lat. Opisywano obustronną nekrotyzującą opryszczkową retinopatię. Niekiedy obserwuje się nawracające zapalenia mózgu z ponownym pojawianiem się DNA wirusowego wykrywanego metodą PCR. Należy podkreślić, że wszystkie objawy opryszczkowego zapalenia mózgu są nieswoiste, ale przypadek z pogłębiającymi się zaburzeniami świadomości, objawami ogniskowymi i zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym powinien zawsze budzić takie podejrzenie.

Warto podkreślić, że istnieją dane dotyczące udziału HSV w porażeniu nerwu twarzowego (Bella)⁽⁹⁻¹²⁾ oraz w niektórych niejasno zdefiniowanych zaburzeniach psychiatrycznych⁽¹³⁾.

OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU U NOWORODKÓW

Zapalenie mózgu wywołane przez HSV przebiega zwykle jako część rozsianego zakażenia; około 90% przy-



Rys. 4. Typowy zapis EEG w przypadku opryszczkowego zapalenia mózgu

padków rozsianego zakażenia HSV wykazuje cechy zapalenia mózgu i wówczas wirus dostaje się do OUN drogą krwiopochodną. Dla odmiany w pewnym odsetku przypadków zapalenie mózgu pojawia się jako proces odosobniony; należy wówczas przypuszczać, że transport HSV nastąpił drogą wstecznego przepływu aksonalnego⁽⁵⁾. Istotnie, noworodki z opryszczkowym zapaleniem mózgu w przebiegu uogólnionej infekcji wykazują wiremę HSV oraz chorują wcześniej (w 9.-10. dniu życia), w odróżnieniu od noworodków, u których zapalenie mózgu rozwija się jako proces odosobniony (16.-17. dzień). Objawy są całkowicie nieswoiste: gorączka, senność albo przeciwnie – drgawki (zarówno uogólnione, jak i ogniskowe), drżenie, objawy piramidowe i cechy podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego pod postacią uwypuklenia ciemiączek.

W badaniu autopsyjnym mózg jest obrzęknięty i przekrwiony. Mikroskopowo zmiany zapalne nie wykazują predylekcji do określonych struktur anatomicznych. Nacieki zapalne złożony jest z limfocytów i makrofagów, widoczne są zmiany martwicze i niekiedy krwotoczne. We wczesnej fazie zapalenia widoczne są ciała wtrętowe, a antygeny i DNA wirusa można wykryć metodami immunohistochemicznymi i PCR.

Badania laboratoryjne. W płynie mózgowo-rdzeniowym występuje pleocytoza limfocytarna (10-1000 komórek/mm³), niekiedy pojawiają się erytrocyty, obserwuje się podwyższone stężenie białka z prawidłowym lub obniżonym poziomem glukozy. Badanie EEG wykazuje zmiany pod postacią zwolnienia lub czynności napadowej ograniczone zwykle do płata skroniowego (ang. *periodic lateralized epileptiform complexes*, PLEDs). Czułość badania EEG (rys. 4) wynosi ok. 85%, ale swoistość jest niska – tylko 32%. MRI jest prawie zawsze nieprawidłowe (ogniskowe zmiany hiperintensywne), natomiast badanie CT może nie wykazywać zmian; w nieleczonych przypadkach obserwuje się zmiany dwuskroniowe. Pewne rozpoznanie gwarantuje wykonanie amplifikacji genomu wirusa metodą PCR (czułość i swoistość ponad 90%; obecnie także w formie mikrochipów) lub jego wykrycie w biopsji mózgu immunohistochemicznie, w mikroskopie elektronowym lub przy pomocy hybrydyzacji *in situ*. Przeciwciała przeciwherpesowe w płynie mózgowo-rdzeniowym pojawiają się później niż DNA wirusa wykrywane PCR; w okresie obecności tych przeciwciał płyn może nie zawierać już DNA wirusowego. Biopsja mózgu, kiedyś wykonywana częściej, obecnie wykonywana jest w przypadkach atypowych lub dla potwierdzenia nawrotu infekcji.

Leczenie. Preparatami widarabiny lub acyklowiru (zmniejszają śmiertelność odpowiednio do 55 i 28%); obrzęk mózgu może wymagać leczenia kortykosterydami. Acyklowir podaje się dożylnie w dawce 10 mg/kg c.c. trzy razy dziennie przez 10-14 dni. Leczeniem alternatywnym jest widarabina pod postacią powolnego wlewu dożylnego, w dawce 15 mg/kg c.c. przez 14 dni. W przypad-

ku niekorzystnych reakcji po acyklowirze można stosować walacyklowir, doustnie. Rekombinowany interferon- α człowieka zmniejsza śmiertelność w doświadczalnym opryszczkowym zapaleniu mózgu, a zatem jest obiecującym kandydatem w leczeniu u człowieka. Amplifikacja genomu wirusa metodą PCR może służyć do monitorowania leczenia. W przypadku nawrotu infekcji stosuje się acyklowir w zwiększonej dawce 15 mg/kg c.c. trzy razy dziennie przez kolejne 21 dni, przy czym wydaje się, że nawroty obserwuje się w tej grupie chorych, którzy otrzymali pierwotnie łącznie niższą dawkę acyklowiru.

WIRUS OPRYSZCZKI POSPOLITEJ TYPU 2. (HSV-2)

Wirus ten powoduje infekcje u dzieci pod postacią zapalenia mózgu przypominającego zapalenie wywołane HSV-1. Na skórze pojawiają się pęcherzyki, co powinno sugerować rozpoznanie. Test oparty na PCR jest dostępny dla diagnostyki. Leczenie sprowadza się do podawania acyklowiru w dawkach jak w przypadku HSV-1.

WIRUS OSPY WIETRZNEJ – PÓŁPAŚCA

Czynnik etiologiczny. Wirus ospy wietrznej – półpaśca (ang. *varicella-zoster virus*) należy, podobnie jak wirus *Herpes simplex*, do podrodziny *Alphaherpesvirinae*. Nosi też nazwę wirus herpes typu 3. Wirus jest czynnikiem etiologicznym dwóch klasycznych jednostek klinicznych – ospy wietrznej (*varicella*), występującej głównie w wieku dziecięcym i młodzieżowym, oraz półpaśca (*zoster*), charakterystycznego dla wieku późnego. Wirus ten stanowi istotne zagrożenie w stanach upośledzonych mechanizmów obronnych, w tym w AIDS.

Epidemiologia. Ospa wietrzna jest chorobą zwykle dzieci; 90% przypadków zakażeń występuje przed 15. rokiem życia. Znaczny odsetek populacji nabywa odporności (przeciwciała) przed 20. rokiem życia, ale ostatnio obserwuje się tendencję do zachorowania na ospę wietrzną w późniejszym wieku, co ma istotne znaczenie kliniczne, ponieważ choroba w wieku dorosłym może przebiegać znacznie ciężiej. Człowiek zakaża się drogą kropelkową od innego chorego; zakażenie od osoby chorej na półpasiec przybiera formę ospy wietrznej, a nie półpaśca.

Objawy kliniczne. Zespoły neurologiczne po zakażeniu wirusem ospy wietrznej obejmują kilka jednostek chorobowych i występują z częstością 1-3/10 000 chorych. U dzieci bez niedoborów immunologicznych występuje łagodna ataksja, która pojawia się kilka dni przed do dwóch tygodni po wystąpieniu rumienia, z częstością 1:4000 zachorowań. U 25% chorych rozwija się zespół oponowy, innym ataksjom mogą towarzyszyć senność, bóle głowy i wymioty. Płyn mózgowo-rdzeniowy może wykazywać niewielkiego stopnia pleocytozę (<100 komórek/ μ l), nieznaczne podwyższenie poziomu białka i prawidłowy poziom cukru. EEG może wykazywać

uogólnione zwolnienie zapisu u około 25% chorych. Śmiertelność jest niezwykle niska, objawy przemijają samoistnie. Patomechanizm choroby jest niejasny (prawdopodobnie dochodzi do inwazji wirusa do OUN (wirus jest niekiedy wykrywalny metodą PCR), ale dyskutuje się także proces przyzakaźny.

Zapalenie mózgu jest znacznie rzadsze (częstość 1-2/10 000 zachorowań, najwyższa u noworodków i dorosłych) i występuje zwykle na 2 tygodnie przed lub kilka tygodni po wystąpieniu rumienia. Często występują drgawki. Płyn mózgowo-rdzeniowy może wykazywać niewielkiego stopnia pleocytozę (<100 komórek/ μ l), podwyższenie poziomu białka rzędu 50-100 mg/dl i prawidłowy poziom cukru. W EEG występują fale wolne. Śmiertelność wynosi od kilku do 35%, natomiast w 10-20% obserwuje się objawy resztkowe. Badanie neuropatologiczne wykazuje cechy nieswoiste; obserwowane ogniska demielinizacji mogą sugerować proces przyzakaźny. Odrębnie lub łącznie z zapaleniem mózgu występuje typowe „aseptyczne” zapalenie opon.

PÓŁPASIEC

Epidemiologia. Półpasiec jest następstwem reaktywacji wirusa ospy wietrznej. Jest częstą chorobą (1-5/1000 osób); częstość zachorowania wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem (w populacji powyżej 75. roku życia częstość ta wynosi już 10%. Chorzy na choroby nowotworowe, zwłaszcza układu chłonnego, wykazują bardzo wysoką częstość zachorowań (np. 20-25% chorych na chorobę Hodgkina). Półpasiec jest częstym powikłaniem AIDS – ok. 30/1000 chorych.

Badanie neuropatologiczne. Wirus ospy wietrznej wraz ze wstecznym transportem aksonalnym nerwów czuciowych osiąga zwoje przykręgowy, w których zakaża zwykle komórki satelitarne. Reaktywacja i replikacja wirusa w zwojach prowadzi do ponownego transportu wzdłuż nerwów do skóry, gdzie następuje ponowna replikacja wirusa. Nieberg i Blumberg⁽¹⁴⁾ wymieniają kilka zespołów neuropatologicznych spotykanych w zakażeniu VZV:

- zapalenie zwojów przykręgowych;
- zapalenie istoty szarej rdzenia kręgowego, przypominające *poliomyelitis anterior*, ale różniące się od tego wywołanego przez wirus polio jednostronnością zmian i przewagą zmian w rogach tylnych, a nie przednich;
- zapalenie opon zlokalizowane zwykle w zajętych segmentach rdzenia;
- zapalenie nerwów obwodowych i korzeni nerwowych.

Zmiany w zwojach przykręgowych

Zmiany w zwojach przykręgowych obejmują ogniska martwicy mniej lub bardziej ograniczone oraz nacieki zapalne utworzone z komórek jednojądrowych i komórek plazmatycznych. Nacieki zapalne może rozciągać się zarówno na korzenie tylne, jak i na początkowe od-

ciniki nerwów obwodowych. Przy zaawansowanej martwicy następuje zwłóknienie zwoju; obserwuje się także zmiany pseudotorbielowe. W neuronach, komórkach satelitarnych i komórkach Schwanna obserwuje się inkluzje Cowdry'ego typu A.

Zmiany w istocie szarej rdzenia obejmują nacieki zapalne i proliferacje mikrogleju w tych segmentach, które przylegają do zajętych zwojów. Zmiany te są najbardziej wyrażone w rogach tylnych (jądro Clarka oraz istota galaretowata), ale występują także w rogach przednich i bocznych. Chociaż zmiany zapalne są najbardziej nasilone na poziomie zajętego zwoju, mogą wstępować ku górze lub zstępować w obszarze jednego do dwóch segmentów. W przypadku wstępującego porażenia typu Landry'ego, które zakończyło się zgonem, obserwowano jedynie zapalenie nerwów i odpowiadających im segmentów rogów tylnych.

Objawy kliniczne. Po okresie objawów prodromalnych pod postacią drętwień, neuralgicznego bólu lub dysestezji, bólów głowy i ogólnego rozbitcia, w obrębie jednego lub kilku dermatomów w ciągu kilku dni pojawiają się pęcherzyki wypełnione jasnym surowiczym płynem. W około 20% przypadków zmiany skórne występują w obrębie unerwienia jednego z nerwów czaszkowych (rys. 5)⁽¹⁵⁾, w 14% przypadków zmiany obejmują zakres unerwienia nerwu V⁽¹⁶⁾. Płyn mózgowo-rdzeniowy wykazuje pleocytozę limfocytarną z podwyższonym poziomem białka. W ciągu następnych 2 tygodni pęcherzyki pokrywają się strupem, a potem blizną. Półpasiec najczęściej obejmuje segmenty piersiowe Th5-Th12, rzadziej nerwy czaszkowe, a jeszcze rzadziej segmenty lędźwiowe; typowe jest zajęcie pojedynczego dermatomu. U dzieci zmiany skórne są zwykle słabiej nasilone.

Półpasiec oczny, będący wynikiem zajęcia pierwszej gałęzi nerwu V (nerw oczny), manifestuje się pod postacią *conjunctivitis*, *keratitis* i *iridocyclitis*. Jest on niebezpieczny ze względu na zbliznowacenie rogówki, a także stanowi czynnik ryzyka udaru mózgu z dorzeczka tętnicy przedniej mózgu, po tej samej stronie. Utrata wzroku jako wynik pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego jest jednak bardzo rzadka. Półpasiec w obrębie zwoju kolankowego (**zespół Ramsaya Hunta**) obejmuje błonę bębenkową; mogą występować zaburzenia czucia na przednich dwóch trzecich języka i niedowład nerwu twarzowego⁽¹⁷⁾. Zajęciu nerwu VII towarzyszą porażenia nerwów III, IV. Następstwem półpaśca może być neu-



Rys. 5. Rozległe zmiany skórne w przypadku półpaśca

ralgia postherpetyczna, szczególnie częsta u chorych w starszym wieku; u chorych z immunosupresją obserwuje się martwicę skóry w odpowiednich dermatomach⁽¹⁸⁾. U 5-10% chorych występuje przeczulica skóry uprzednio objętej zmianami, która może się utrzymywać przez wiele miesięcy. Półpasiec dermatomów lędźwiowych może prowadzić do zaburzeń pęcherza moczowego (pęcherz neurogeny) lub jelita⁽¹⁹⁾. Opisano poprzeczne zapalenie rdzenia z wstępującym porażeniem⁽²⁰⁾. Reaktywacja wirusa w zwojach przykręgowych, potwierdzona amplifikacją genomu wirusa we krwi, może objawiać się neuralgią bez zmian skórnych (tzw. *zoster sine herpette*). U chorych poddanych immunosupresji rozwija się rozsiała wielonarządowa postać półpaśca.

Opisano neurologiczne komplikacje półpaśca: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych przebiegające zwykle łagodnie⁽²¹⁾ i **zapalenie mózgu** ze śmiertelnością rzędu 10%. Może ono występować przy nieobecności zmian skórnych; jest zdecydowanie częstsze u osób z immunosupresją, a zatem w przebiegu AIDS^(21,22). Zmiany skórne w obrębie dermatomów nerwów czaszkowych mogą być wskaźnikiem zapalenia mózgu. W pewnym odsetku przypadków występuje waskulopatia, której objawem może być porażenie połowicze interpretowane jako przejaw zapalenia mózgu. Badanie neuropatologiczne uwiadczenia ciała wtrętowe, antygeny wirusowe są wykrywalne badaniem immunohistochemicznym, a kapsydy – badaniem mikroskopowo-elektronowym, co świadczy o bezpośredniej inwazji wirusa do OUN. Rzadkim powikłaniem półpaśca ocznego jest przeciwstronny niedowład; śmiertelność w tym powikłaniu sięga 20%. Niedowład występuje w kilka tygodni do kilku miesięcy po wystąpieniu zmian skórnych. Badania neuroobrazowe wykazują ogniska niedokrwienne (zawałowe) w mózgu w wyniku zmian zapalnych i zakrzepicy tętnicy przedniej i/lub środkowej mózgu, a także płyn mózgowo-rdzeniowy i pleocytozę z podwyższonym poziomem białka. Patogeneza jest niejasna; wirus zakaża tętnice mózgu, szerząc się wraz z unerwiającymi je nerwami układu trójdzielnego. Antygeny i kapsydy wirusa wykrywa się w komórkach mięśniowych gładkich błony środkowej zajętych tętnic. Poza ww. zespołami neurologicznymi istnieją zespoły spotykane głównie w przebiegu AIDS. Są to: **półpaścowe zapalenie rdzenia** będące wynikiem bezpośredniej inwazji wirusa do OUN; u chorych bez immunosupresji może mieć ono charakter intermitujący, może objawiać się jako zespół Browna-Séquarda lub jako poprzeczne uszkodzenie rdzenia. Badanie neuropatologiczne wykazuje zmiany martwiczo-krwotoczne, demielinizację i nacieki zapalne oraz ciała wtrętowe; można uwidocznzyć antygeny wirusa. Jednostką, która występuje jedynie w przebiegu AIDS, jest **zapalenie istoty białej mózgu (*leukoencephalitis*)**, naśladujące swoim przebiegiem leukoencefalopatię wielogniskową postępującą. Badaniem diagnostycznym z wyboru jest MRI, wykazujące podkorowe zmiany demielinizacyjne. Badanie

neuropatologiczne ujawnia obecność zlewających się, częściowo martwiczo-krwotocznych zmian demielinizacyjnych z niewielkim naciekiem zapalnym. Występuje inwazja wirusa do OUN, co potwierdzają badania immunohistochemiczne oraz liczne ciała wtrętowe.

Badania laboratoryjne. W płynie mózgowo-rdzeniowym występuje pleocytoza limfocytarna. VZV można wyizolować z płynu⁽²³⁻²⁵⁾. Istnieją metody wykrywania wirusa, np. metoda fluorescencji bezpośredniej czy metody peroksydazowe. Amplifikacja genomu wirusa metodą PCR jest wysoce czuła i swoista. Badania serologiczne umożliwiają potwierdzenie rozpoznania przy co najmniej czterokrotnym wzroście poziomu przeciwciał; chorzy z półpaścem są zwykle seropozytywni na początku choroby, a wzrost poziomu przeciwciał zachodzi w okresie zdrowienia.

Leczenie. Lokalne stosowanie środków przeciwbólowych; wczesne (do pierwszych 4 dób) wdrożenie widarabiny, acyklowiru lub walacyklowiru (prekursor acyklowiru) zmniejsza ból, skraca okres gojenia oraz zmniejsza prawdopodobieństwo neuralgii postherpetycznej. Walacyklowir stosuje się doustnie w dawce 1 g, trzy razy dziennie. Innym stosowanym lekiem jest famcyklowir w dawce 0,5 g, trzy razy dziennie. W przypadku zapalenia mózgu należy natychmiast zastosować acyklowir w dawkach takich jak w opryszczkowym zapaleniu mózgu.

WIRUS HERPES B

Wirus herpes B (*cercopithecine herpesvirus 1*) jest wirusem małp, głównie reżusów (*Macaca mulatta* i *M. fascicularis*). Pierwszy przypadek śmiertelnego zapalenia rdzenia kręgowego i mózgu opisano w 1932 roku u lekarza W.B., u którego w miejscu ukąszenia przez małpę rozwinął się rumień, a następnie wystąpiło zapalenie węzłów chłonnych i poprzeczne zapalenie rdzenia. Wirus wyizolowali Gay i Holden w 1933 roku.

Zakażenia wirusem B nie są częste, ale w 1987 roku opisano 4 przypadki w Pensacola (Floryda, USA) i 2 przypadki w Kalamazoo (Michigan). Obserwowano także zakażenia wirusem herpes B u osób pracujących w koloniach małp przeznaczonych do produkcji szczepionki przeciwko *poliomyelitis* i kontroli bezpieczeństwa tejsze szczepionki. W wyniku opisanych incydentów wprowadzono obowiązkowe testy kontrolne w ramach rekomendacji WHO dotyczące właśnie produkcji szczepionek w komórkach pochodzących od naczelnych oraz bezpieczeństwa szczepionek stosowanych u ludzi. Ogółem odnotowano 33 przypadki od 1933 roku; z 25 osób zakażonych wirusem w latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych XX wieku 80% przeżyło infekcję po zastosowaniu chemioterapii. Nielezione zakażenie jest śmiertelne w ponad 80%.

Patogeneza. Po ugryzieniu przez zakażone zwierzę wirus namnaża się w okolicy rany, co prowadzi do lokalnego nacieku, a następnie zapalenia naczyń i węzłów

chłonnych. Wirus wykazuje wyjątkowe powinowactwo do układu nerwowego (typowe jest poprzeczne uszkodzenie rdzenia, z którego wirus przedostaje się do mózgu, nie wykazując typowej dla HSV-1 tendencji do zajęcia płata skroniowego i układu limbicznego). U małp wirus pozostaje w stanie utajonym.

Epidemiologia. W populacji małp wirus jest rozpowszechniony, ale jedynie 2-3% małp jest zakażone (wirus jest obecny w ślinie, stolcu i w łzach), dlatego prawdopodobieństwo wystąpienia objawów po ugryzieniu przez małpę nie jest duże. Wirus nie przenika przez nietkniętą skórę, tak więc rany, oczy i prawdopodobnie przewód oddechowy są miejscami zakażenia.

Badanie neuropatologiczne. Typowe zmiany zapalne występują pod postacią ognisk martwicy krwotocznej i nacieków zapalnych oraz astrocytozy i lokalizują się zwykle w odcinku szyjnym rdzenia kręgowego i rozciągają na rdzeń przedłużony i most⁽²⁶⁻³⁰⁾. Ogniska martwicy wypełnione są makrofagami zawierającymi sfagocytowane produkty rozpadu. W odróżnieniu od zapalenia HSV-1, nie obserwuje się lub spotyka się niezwykle rzadko ciała wtrętowe Cowdry'ego⁽³⁰⁾.

Objawy kliniczne. Infekcja może przebiegać bezobjawowo. Okres inkubacji jest krótki, zwykle kilkudniowy, ale znane są przypadki, w których kontakt z małpami miał miejsce kilka lat przed wystąpieniem objawów choroby, co sugeruje, typową dla wszystkich herpeswirusów, aktywację infekcji latentnej. W miejscu ukąszenia pojawiają się obrzęk, zaczerwienienie i pęcherzyki, następnie zapalenie naczyń i regionalnych węzłów chłonnych. W początkowym okresie choroby dominują złe samopoczucie, gorączka, wymioty, bóle i kurcze mięśni oraz objawy zajęcia opon i nerwów czaszkowych (oczopląs, diplopia). Objawy ze strony rdzenia pojawiają się gwałtownie, zwykle objawy czuciowe (*hypo-* lub *hyperaesthesia*) poprzedzają objawy ruchowe (niedowładność i zniesienie odruchów). Rozwija się pełen obraz poprzecznego uszkodzenia rdzenia z zatrzymaniem moczu. Część osób nie wykazuje zaburzeń świadomości, u innych rozwija się śpiączka. Typowe są zaburzenia oddechu prowadzące przy braku leczenia do wystąpienia niewydolności oddechowej i zgonu. Zapalenie mózgu występuje u ponad 90% chorych; śmiertelność wynosi około 80%. Śmierć następuje zwykle po 10-14 dniach. U osób, które zakażyły się drogą kropelkową, początkowo występują kaszel, nieżyt śluzowy nosa, zapalenie krtani i gardła, a następnie objawy ze strony OUN prowadzące szybko do zgonu. Istnieje także możliwość infekcji nawracających. Mogą wystąpić przetwarte objawy lub postępujący zespół neurologiczny⁽³¹⁻³⁴⁾.

Badania laboratoryjne. Diagnostyka etiologiczna jest trudna ze względu na reaktywność krzyżową wirusa B i HSV-1 i -2. Istnieje możliwość detekcji DNA wirusa w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Leczenie. Skuteczna szczepionka nie jest znana. Stosuje się acyklowir, widarabinę i gancyklowir dożylnie, w daw-

kach tak jak przy zapaleniu mózgu wywołanym przez HSV-1; w dwóch przypadkach z Pensacola wykazano, że wczesne leczenie może być skuteczne.

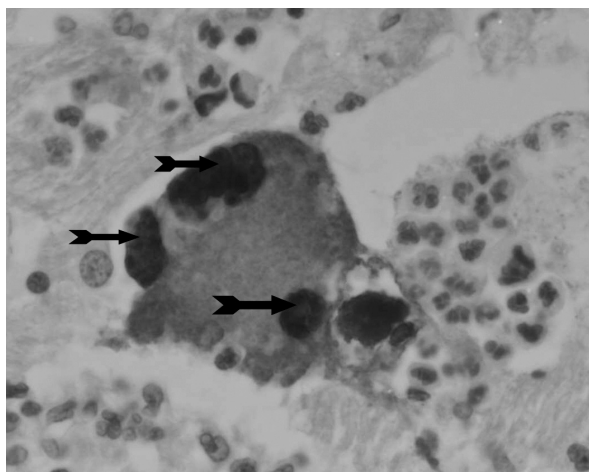
WIRUS CYTOMEGALII

Definicja. Powikłania ze strony układu nerwowego w wyniku zakażenia wirusem CMV występują przede wszystkim u chorych z obniżoną odpornością (zatem współcześnie głównie w AIDS, ale także u biorców przeszczepów narządowych i w chorobach limfoproliferacyjnych).

Czynnik etiologiczny. Wirus cytomegalii (wirus herpes typu 5., CMV) należy do podrodziny *Betaherpesvirinae*. Namnażanie jest możliwe w różnych systemach komórkowych *in vitro*. CMV odgrywa ogromną rolę teratogenną w patologii zakażeń płodowych (obumarcie płodu, poronienia, wady wrodzone) oraz w stanach niedoborów odpornościowych, w tym w AIDS jako zakażenie oportunistyczne, zarówno jako zakażenie egzogenne, jak i endogenne (latencja). Jest jednym z podstawowych powikłań w terapii transplantacyjnej.

Transmisja wirusa jest horyzontalna (rozsiewanie za pośrednictwem śliny, moczu, nasienia) oraz pionowa (z matki na płód). Częstotliwość zakażeń w krajach rozwiniętych ocenia się na około 80%, u homoseksualistów do 100%.

Epidemiologia. Zakażenie CMV jest powszechne; w krajach rozwiniętych ponad 60% dorosłej populacji jest seropozytywne; odsetek ten sięga 100% w krajach Trzeciego Świata. Podobnie jak inne herpeswirusy, CMV pozostaje latentny głównie w monocytach i wielojądrowych leukocytach. Przy spadku odporności następuje reaktywacja wirusa. Zakażenie OUN następuje drogą wiremii z zakażeniem komórek śródbłonna lub poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy. Podobnie jak w przypadku HIV, zwykle w zaawansowanym AIDS (spadek CD4+ < 50 ml), komórka mikrogleju pochodząca z monocytu krwi obwodowej może stanowić nośnik wirusa



Rys. 6. Komórka cytomegaliczna z wtrętami zawierającymi antygeny wirusa uwidocznione metodami immunohistochemicznymi

(także w jego latentnej postaci) do OUN (hipoteza „konia trojańskiego”).

Badanie neuropatologiczne. CMV może szerzyć się w OUN przez zainfekowane komórki endotelium lub drogą płynu mózgowo-rdzeniowego. Cechą patognomiczną dla infekcji CMV jest komórka cytomegaliczna (rys. 6) posiadająca charakterystyczny śródjądrowy wtręt („sowie oko”). Typowe wtręty obserwuje się w neuronach lub komórkach gleju, także w komórkach śródbłonna, opon, spłotu naczyniówkowego, a na obwodzie – w komórkach Schwanna. Mniejsze, ziarniste wtręty cytomegaliczne występują w cytoplazmie. Niekiedy widuje się odizolowane komórki cytomegaliczne leżące w neuropilu. Zmiany mikroskopowe w mózgu mogą przybierać różne formy i nasilenie – mogą tworzyć się gęsto rozmieszczone grudki mikrogleju, w których tylko w nielicznych komórkach widoczne są charakterystyczne wtręty, niekiedy mogą to być izolowane, rozproszone komórki zawierające wtręty śródjądrowe. Kiedy indziej są to ogniska martwicy ze skupiskami makrofagów oraz niszczeniem aksonów. W przypadku zakażenia drogą płynu mózgowo-rdzeniowego występuje zajęcie wyściółki i gleju podwyściółkowego pod postacią ognisk martwicy, także krwotocznej oraz naciekami zapalnymi zawierającymi komórki cytomegaliczne. W AIDS komórki wielojądrowe mogą być zakażone jednocześnie wirusami CMV i HIV. W przypadku zakażenia drogą płynu mózgowo-rdzeniowego występuje zajęcie wyściółki z podwyściółkowo położonymi ogniskami martwicy, także krwotocznej, oraz naciekami zapalnymi zawierającymi komórki cytomegaliczne. Zakażenie rdzenia kręgowego, korzeni nerwowych i nerwów obwodowych (*poliradikuloneuritis*) charakteryzuje się naciekami zapalnymi z granulocytów obojętnochłonnych z obecnością komórek cytomegalicznych w zajętych strukturach układu nerwowego.

Objawy kliniczne. Zapalenie mózgu, które może przebiegać ostro lub podostro, prezentuje się nieswoiście, w przypadku AIDS istnieje konieczność diagnostyki różnicowej w kierunku HIV – zapalenia mózgu (*AIDS dementia complex*). **Martwicze zapalenie komór mózgu** (ang. *necrotizing ventricular encephalitis*) przebiega z porażeniami nerwów czaszkowych, oczopląsem i charakterystycznie narastającym poszerzeniem komór w badaniach obrazowych. **Poliradikuloneuropatia** manifestuje się szybko narastającą paraparezą lub tetraparezą wiotką z lub bez zaburzeń zwieraczy; objawy te bywają poprzedzone bólami i parestezjami i przypominają zespół Guillaina-Barrégo. **Odsiebna (dystalna) symetryczna polineuropatia** jest przede wszystkim polineuropatią czuciową z charakterystycznymi bólami kończyn; może manifestować się jako *mononeuritis multiplex* obejmujący nerwy rdzeniowe i/lub czaszkowe. Wszystkim ww. jednostkom chorobowym bardzo często towarzyszy **cytomegaliczne zapalenie siatkówki**.

Badania laboratoryjne. Możliwości diagnostyczne są liczne: występowanie komórek olbrzymich z wtrętami

(w ślinie, w moczu, biopsjach), izolacja aktywnego wirusa w hodowlach komórkowych *in vitro*, serologicznie z pomocą przeciwciał monoklonalnych, immunofluorescencyjnie, metodą hybrydyzacji, metodą PCR, wykrywanie aktywności przeciwwirusowej w klasie IgM (aktywne zakażenie). Badaniem z wyboru jest amplifikacja genomu wirusa metodą PCR. Płyn mózgowo-rdzeniowy wykazuje zwiększoną liczbę komórek – w przypadku **poliradikuloneuropatii** są to typowe granulocyty z jądrem podzielonym – oraz obniżony poziom cukru. W preparatach cytologicznych płynu istnieje możliwość wykrycia antygenów wirusowych.

Leczenie. Podaje się gancyklowir lub foskarnet; należy pamiętać o możliwości powikłań pod postacią poliradikuloneuropatii wywołanej szczepami CMV opornymi na gancyklowir. Syntetyczne inhibitory replikacji są skuteczne w stosunku do zakażenia latentnego.

ZAKAŻENIE CMV U NOWORODKÓW

Zajęcie OUN u noworodków jest zwykle wynikiem infekcji *in utero* i często przebiega bezobjawowo. U 5-15% rozwija się choroba manifestująca się hepatosplenomegalią, żółtaczką, mikrocefalią i *chorioretinitis*, która często kończy się zgonem.

W tych przypadkach w badaniu autopsyjnym mózgu można stwierdzić cechy jamistości, polimikogryię i czasami wodogłowie wewnętrzne. Niekiedy makroskopowo widoczne są ogniska zwapnienia. Cechy zapalenia mózgu i wtręty cytomegaliczne widoczne są w neuronach i komórkach glejowych, najwięcej komórek cytomegalicznych spotyka się w okolicach okołokomorowych. Ogniska zwapnień występują w istocie szarej i białej. Intensywność nacieku zapalnego i astroglejozy zależy od czasu trwania zakażenia.

WIRUS HERPES 6 I 7

Etiologia. Wirus herpes 6 występuje w dwóch bliskich wariantach – 6A i 6B (HHV-6A i HHV-6B)⁽⁵⁵⁾. Występuje z ogromną częstotliwością – już u kilkuletnich dzieci można wykryć przeciwciała dla jednego lub obu wariantów z częstością (na pewnych obszarach geograficznych) nawet do ponad 95%. Wirus należy do podrodziny *Betaherpesvirinae*, do rodzaju *Roseolovirus* (razem z wirusem herpes typu 7).

Epidemiologia. Przeciwciała przeciw HHV-6 posiada większość populacji, w tym noworodki, następnie poziom przeciwciał spada; praktycznie 100% serokonwersję osiąga się w 3. roku życia. DNA wirusa wykrywane metodą PCR jest obecne w mózgu, płynie mózgowo-rdzeniowym, leukocytach, grasicy, śledzionie i wątrobie płodów.

Objawy kliniczne. Zakażenie HHV-6 wywołuje opisaną w 1910 roku przez Zahorsky'ego **gorączkę trzydniową**, czyli **rumień nagły** (*roseola subitum* lub *exanthem subitum*, ES) u dzieci, w przebiegu której może rozwinąć się

zapalenie opon i mózgu. Drgawki gorączkowe (ang. *febrile seizures* lub *febrile convulsions*) są bardzo typowym objawem, występując u do 30% dzieci dotkniętych rumieniem nagłym pomiędzy 12. a 15. rokiem życia⁽⁵⁶⁾. Zakażenie HHV-6 jest odpowiedzialne za około 30% wszystkich przypadków drgawek gorączkowych⁽³⁷⁻³⁹⁾, ale u dzieci, u których wystąpił epizod drgawkowy spowodowany zakażeniem HHV-6, szansa nawrotowych drgawek wydaje się mniejsza⁽⁴⁰⁾. Drgawki gorączkowe mają łagodną naturę, ale opisywano także przypadki zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu^(41,42); zapalenie mózgu może mieć gwałtowny przebieg^(43,44). Tang i wsp.⁽⁴⁵⁾ wykazali obecność HHV-6 i innego wirusa z tej samej grupy, co sugeruje koinfekcję odpowiedzialną za zakażenie OUN. Badanie CT wykazuje obecność mnogich hipodensyjnych ognisk w wielu obszarach korowych i podkorowych. Wirus ten wykrywano także w przypadkach SM i zespołu Guillaina-Barrégo, ale rola etiologiczna i patogenetyczna HHV-6 w tych jednostkach chorobowych jest co najmniej kontrowersyjna, bowiem DNA HHV-6 wykrywa się bez towarzyszących objawów ze strony OUN zarówno w mózgu, jak i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Podobnie jak w zakażeniach innymi herpeswirusami, HHV-6 może pozostawać w stanie latentnym przez wiele lat i ulegać reaktywacji, np. u biorców przeszczepów szpiku lub innych organów; rozwijają się wówczas objawy zapalenia mózgu⁽⁴⁶⁾. Wreszcie HHV-6 stanowi infekcję oportunistyczną w przebiegu AIDS. DNA HHV-6 wykrywa się w gąbkach ocznych chorych z towarzyszącym AIDS zapaleniu siatkówek oraz w przypadkach encefalopatii i ogniskowej demielinizacji^(43,47). **Badanie neuropatologiczne.** Badania materiału uzyskanego za pomocą biopsji igłowej nie wykazały ani zmian patologicznych w mózgu, ani obecności antygenów HHV-6 u chorych z zapaleniem opon i mózgu w przebiegu gorączki trzydniowej. U chorego po przeszczepie szpiku, który zmarł z objawami gwałtownie przebiegającego zapalenia mózgu, stwierdzono obecność ognisk martwicy krwotocznej z glejozą. Neurony i astrocyty wykazywały ekspresję antygenów HHV-6. DNA HHV-6 jest wykrywalne w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Badania laboratoryjne. Wirusologicznie zakażenie potwierdzić można metodą PCR lub hybrydyzacji kwasów nukleinowych. Materiałem badanym jest ślina, limfocyty i materiał biopsyjny. PCR nie rozróżnia jednak między czynną i latentną infekcją, a odsetek wyników dodatnich z krwi wynosi ok. 20%, co sugeruje nieobecność wirusa w większości przypadków. Przeciwciała anti-HHV-6 można wykazać metodą ELISA, testem neutralizacji lub immunofluorescencji pośredniej, ale istnieją doniesienia o reaktywności krzyżowej z przeciwciałami przeciwko wirusowi CMV.

Leczenie. HHV-6 przypomina CMV w swojej wrażliwości na leki; gancyklowir i foskarnet mają przewagę nad acyklowirem (w odróżnieniu od HSV-1). Typowe leki

przeciw HIV-1 i -2 (np. BVdU, zydowudyna, BVaraU) są nieskuteczne.

WIRUS EPSTEINA-BARR

Definicja. Wirus Epsteina-Barr (herpeswirus typu 4., EBV) wywołuje mononukleozę zakaźną. Powikłania neurologiczne towarzyszą mononukleozie, ale mogą rozwijać się niezależnie; zakażenie EBV stanowi jedną z infekcji oportunistycznych AIDS.

Czynnik etiologiczny. EBV należy do podrodziny *Gammaparvovirinae*.

Epidemiologia. Zakażenie EBV jest powszechne i większość populacji jest seropozytywna. Zakażenie następuje wraz ze śliną od seropozytywnych bezobjawowych nosicieli. Po przebyciu mononukleozy chorzy mogą zakażać nawet przez następne 1,5 roku.

Badania laboratoryjne. Diagnostyka serologiczna obejmuje test na obecność heterofilnych przeciwciał po absorpcji z komórkami nerki świnki morskiej (**test Paula Bunella**), odczyn wiązania dopełniacza lub test dla swoistych antygenów EBV (VCA, EB-D, ER-R, EBNA). Istnieje możliwość amplifikacji genomu wirusa metodą PCR lub jego detekcji w tkankach za pomocą hybrydizacji *in situ*, PCR *in situ* lub detekcji antygenów wirusa metodami immunohistochemicznymi. Płyn mózgowo-rdzeniowy wykazuje pleocytozę z podwyższonym poziomem białka; obecność atypowych limfocytów, tak jak w mononukleozie, jest swoista. W płynie występują produkowane lokalnie przeciwciała. W zespole Guillaina-Barrégo wzmożonemu poziomowi białka nie towarzyszy pleocytoza. Badania obrazowe wykazują zmiany typowe dla procesów zapalnych.

Badanie neuropatologiczne. Zmiany są całkowicie nieswoiste; w niewielu przypadkach badania neuropatologicznego stwierdzano obrzęk mózgu lub mózdzku, drobne rozproszone wybroczyny, rozproszone nacieki zapalne z limfocytów niekiedy z tworzeniem form atypowych, niewielkie proliferacje mikrogleju oraz chromatolizę pojedynczych neuronów, ponadto mogą występować ogniska demielinizacji przypominające te spotykane w poszczepiennych lub przyzakaźnych zapaleniach mózgu. Wirus dostaje się do OUN wraz z zakażonymi limfocytami, a patomechanizm zapalenia jest prawdopodobnie immunologiczny, ponieważ w tkankach mózgu nie udaje się wykryć ani DNA, ani antygenów wirusa.

Objawy kliniczne. Objawy neurologiczne w przebiegu mononukleozy zakaźnej są relatywnie częste; ból głowy jako objaw prodromalny występuje w 50% przypadków, ponadto obserwuje się sztywność karku i miernego stopnia pleocytozę limfocytarną. **Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych** przebiega w sposób typowy, może mieć przebieg nawracający. Zapalenie mózgu, zwykle u starszych dzieci, prezentuje się zwykle nieswoiście; objawy występują kilka tygodni po przechorowaniu mononukleozy, mogą pojawiać się w trakcie choroby lub ją po-

przedzać. **Zapalenie** może mieć charakter nawracający. Charakterystyczne jest zajęcie mózdzku pod postacią ataksji mózdzkowej; opisywano ostry obrzęk mózdzku prowadzący do wklonowania migdałków i zgonu chorego. Inne objawy zakażenia EBV to „zespół Alicji w krainie czarów” lub metamorfoza, zespoły pozapiramidowe ze sztywnością, atetozą i płużawicą przypominająca płużawicę Sydenhama, zespół nieprawidłowego wydzielania czynnika antydiuretycznego i ostre zwężenia wodociągu mózgu. Objawom zapalenia mózgu mogą towarzyszyć objawy zapalenia rdzenia. **Zespoły obwodowe** to porażenia nerwów czaszkowych, zwłaszcza VII i VIII, nerwów gałkoruchowych, nerwu podjęzykowego oraz zapalenie nerwu wzrokowego, również zapalenie pozagałkowe. **Porażenia nerwów rdzeniowych** przebiegają pod postacią zajęcia splotu barkowego i, rzadziej, łądźwiowego. Obserwuje się neuropatię autonomiczną z objawami ze strony serca, co może być bezpośrednią przyczyną zgonu. **Zespół Guillaina-Barrégo** prezentuje się w sposób typowy. Wirus EB jest czynnikiem etiologicznym **pierwotnych chłoniaków B OUN**, w tym chłoniaków w przebiegu AIDS. Pierwotne chłoniaki OUN mogą rozwijać się u osób bez immunosupresji lub obniżonej odpowiedzi immunologicznej. W AIDS płyn mózgowo-rdzeniowy u chorych z chłoniakiem zawiera genom wirusa wykrywany metodą PCR praktycznie w 100%.

Leczenie. Nieswoiste. W odróżnieniu od zakażeń innymi herpeswirusami acyklowir jest mało skuteczny, nieco lepsze wyniki daje podanie gancyklowiru. Ponadto stosuje się foskarnet i interferony.

WIRUS HERPES 8

Wirus herpes 8 (HHV-8; wirus herpes powiązany z mięsakiem Kaposiego, ang. *Kaposi's sarcoma-associated virus*, KSAV) jest związany etiologicznie z trzema jednostkami chorobowymi: mięsakiem Kaposiego, BCBL (ang. *body-cavity based lymphoma*, inaczej *primary effusion lymphoma*, PEL) i wieloogniskową chorobą Castelmanna⁽⁴⁸⁾. Mięsak Kaposiego, dawniej choroba rzadka, obecnie jest częstą manifestacją AIDS, także w OUN.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Roizman B., Pellet P.E.: The family Herpesviridae: a brief introduction. W: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. i wsp. (red.): *Fields' Virology*. Wyd. 4, vol. II, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 2381-2397.
2. Cleator G.M., Klapper P.E.: The Herpesviridae. W: Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Pattison J.R. (red.): *Principles and Practice of Clinical Virology*. Wyd. 4, John Wiley & Sons, New York 2000: 19-20.
3. Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. (red.): *Medical Microbiology*. Wyd. 4, Mosby, St. Louis 2002.

4. Cleator G.M., Klapper P.E.: Herpes simplex. W: Zuckerman A.J., Banatvala J.E., Pattison J.R. (red.): Principles and Practice of Clinical Virology. Wyd. 4, John Wiley & Sons, New York 2000: 23-46.
5. Whitley R.J., Soong S.J., Hirsch M.S. i wsp.: Herpes simplex encephalitis: vidarabine therapy and diagnostic problems. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 313-318.
6. Whitley R.J., Lakeman A.D., Nahmias A.J. i wsp.: DNA restriction-enzyme analysis of herpes simplex virus isolates obtained from patients with encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 1060-1062.
7. Whitley R.J., Hutto C.: Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr. Rev.* 1985; 7: 119-126.
8. Craig C.P., Nahmias A.J.: Different patterns of neurologic involvement with herpes simplex virus types 1 and 2: isolation of herpes simplex virus type 2 from the buffy coat of two adults with meningitis. *J. Infect. Dis.* 1973; 127: 365-372.
9. Baringer J.R.: Herpes simplex virus and Bell palsy. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 63-65.
10. Constantine V.S., Francis R.D., Montes L.F.: Association of recurrent herpes simplex with neuralgia. *JAMA* 1968; 205: 181-183.
11. McCormick D.P.: Herpes simplex virus as a cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972; 1: 937-939.
12. Murakami S., Mizobuchi M., Nakashiro Y. i wsp.: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann. Intern. Med.* 1996; 124: 27-30.
13. Cleobury J.F., Skinner G.R., Thouless M.E., Wildy P.: Association between psychopathic disorder and serum antibody to herpes simplex virus (type 1). *Br. Med. J.* 1971; 1: 438-439.
14. Nieberg K.C., Blumberg J.M.: Viral encephalitis. W: Minckler J. (red.): Pathology of the Nervous System. McGraw-Hill, New York 1968.
15. Ragozino M.W., Melton L.J. III, Kurland L.T. i wsp.: Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61: 310-316.
16. Hope-Simpson R.E.: The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc. R. Soc. Med.* 1965; 58: 9-20.
17. Epstein M.A.: Observations on the mode of release of herpes virus from infected HeLa cells. *J. Cell. Biol.* 1962; 12: 589-597.
18. Watson P.N., Evans R.J.: Postherpetic neuralgia. A review. *Arch. Neurol.* 1986; 43: 836-840.
19. Feldman S.R., Ford M.J., Briggaman R.A.: Herpes zoster and facial palsy. *Cutis* 1988; 42: 523-524.
20. Heller H.M., Carnevale N.T., Steigbigel R.T.: Varicella zoster virus transverse myelitis without cutaneous rash. *Am. J. Med.* 1990; 88: 550-551.
21. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Amlie-Lefond D., Gilden D.H.: The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum. Pathol.* 1996; 27: 927-938.
22. Gilden D.H., Murray R.S., Wellish M. i wsp.: Chronic progressive varicella-zoster virus encephalitis in an AIDS patient. *Neurology* 1988; 38: 1150-1153.
23. Gold E., Robbins F.C.: Isolation of herpes zoster virus from spinal fluid of a patient. *Virology* 1958; 6: 293-295.
24. Haanpää M., Dastidar P., Weinberg A. i wsp.: CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. *Neurology* 1998; 51: 1405-1411.
25. Puchhammer-Stöckl E., Popow-Kraupp T., Heinz F.X. i wsp.: Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction in the cerebrospinal fluid of patients suffering from neurological complications associated with chicken pox or herpes zoster. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 1513-1516.
26. Davenport D.S., Johnson D.R., Holmes G.P. i wsp.: Diagnosis and management of human B virus (Herpesvirus simiae) infections in Michigan. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 19: 33-41.
27. Holmes G.P., Hilliard J.K., Klontz K.C. i wsp.: B virus (Herpesvirus simiae) infection in humans: epidemiologic investigation of a cluster. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112: 833-839.
28. Hummeler K., Davidson W.L., Henle W. i wsp.: Encephalomyelitis due to infection with Herpesvirus simiae (herpes B virus); a report of two fatal, laboratory-acquired cases. *N. Engl. J. Med.* 1959; 261: 64-68.
29. Nagler F.P., Klotz M.: A fatal B virus infection in a person subject to recurrent herpes labialis. *Can. Med. Assoc. J.* 1958; 79: 743-745.
30. Palmer A.E.: B virus, Herpesvirus simiae: historical perspective. *J. Med. Primatol.* 1987; 16: 99-130.
31. Artenstein A.W., Hicks C.B., Goodwin B.S., Hilliard J.K.: Human infection with B virus following a needlestick injury. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13: 288-291.
32. Breen G.E., Lamb S.G., Otaki A.T.: Monkey-bite encephalomyelitis; report of a case; with recovery. *Br. Med. J.* 1958; 2: 22-23.
33. Bryan B.L., Espana C.D., Emmons R.W. i wsp.: Recovery from encephalomyelitis caused by Herpesvirus simiae. Report of a case. *Arch. Intern. Med.* 1975; 135: 868-870.
34. Freifeld A.G., Hilliard J., Southers J. i wsp.: A controlled seroprevalence survey of primate handlers for evidence of asymptomatic herpes B virus infection. *J. Infect. Dis.* 1995; 171: 1031-1034.
35. Yamanishi K.: Human herpesvirus 6: an evolving story. *Herpes* 2000; 7: 70-75.
36. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. i wsp.: Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 432-438.
37. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K. i wsp.: Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J. Infect. Dis.* 1994; 170: 1586-1589.
38. Suga S., Yoshikawa T., Asano Y. i wsp.: Clinical and virological analyses of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 597-603.
39. Yoshikawa T., Nakashima T., Suga S. i wsp.: Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthem subitum and meningoencephalitis. *Pediatrics* 1992; 89: 888-890.
40. Jee S.H., Long C.E., Schnabel K.C. i wsp.: Risk of recurrent seizures after a primary human herpesvirus 6-induced febrile seizure. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 17: 43-48.
41. Asano Y., Yoshikawa T., Kajita Y. i wsp.: Fatal encephalitis/encephalopathy in primary human herpesvirus-6 infection. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 1484-1485.
42. McCullers J.A., Lakeman F.D., Whitley R.J.: Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 571-576.
43. Knox K.K., Carrigan D.R.: Active human herpesvirus (HHV-6) infection of the central nervous system in patients with AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirology.* 1995; 9: 69-73.
44. Knox K.K., Harrington D.P., Carrigan D.R.: Fulminant human herpesvirus six encephalitis in a human immunodeficiency virus-infected infant. *J. Med. Virol.* 1995; 45: 288-292.
45. Tang Y.W., Espy M.J., Persing D.H., Smith T.F.: Molecular evidence and clinical significance of herpesvirus coinfection in the central nervous system. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35: 2869-2872.

46. Drobyski W.R., Knox K.K., Majewski D., Carrigan D.R.: Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus-6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1356-1360.
47. Saito Y., Sharer L.R., Dewhurst S. i wsp.: Cellular localization of human herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J. Neurovirol.* 1995; 1: 30-39.
48. Moore P., Chang Y.: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. W: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E. i wsp. (red.): *Fields' Virology*. Wyd. 4, vol. II, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 2803-2834.

Komunikat

W każdym numerze czasopisma publikujemy informacje o nadchodzących zjazdach i sympozjach dla lekarzy. Komunikaty te zamieszczamy nieodpłatnie.

Jeśli Państwa Klinika lub Towarzystwo planuje zorganizowanie takiego wydarzenia, prosimy o nadesłanie do redakcji „Aktualności Neurologicznych” notatki o zjeździe na adres kwartalnik „Aktualności Neurologiczne”, ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa, faks: 022 842 53 63, e-mail: redakcja@neurologia.com.pl

Redakcja