

Listeriová meningitida po aplikaci alemtuzumabu pro relaps-remitentní sclerosis multiplex

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., MUDr. Petr Hon

Neurologická klinika FN Ostrava

Alemtuzumab (ALM) je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě pacientů s aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou. Léčba touto látkou může být provázena některými závažnými komplikacemi. Po této léčbě se může vyvinout jiné autoimunitní onemocnění, také se mohou vyskytnout různě závažné infekční komplikace. Kazuistika popisuje rozvoj listeriové meningitidy u pacientky po léčebné kúře ALM pro sclerosis multiplex. Jde o bakteriální infekci, jejímž zdrojem bývá kontaminovaná strava. Pacienti po léčbě ALM mohou být v důsledku změn v imunitním systému více vulnerabilní vůči této infekci a je tedy nezbytná zvýšená klinická bdělost, aby byla správně diagnostikována a také léčena.

Klíčová slova: sclerosis multiplex, alemtuzumab, listeriová meningitida, imunitní systém.

Listeria meningitis after administration of alemtuzumab for relapsing-remitting multiple sclerosis

Alemtuzumab (ALM) is a humanized monoclonal antibody intended for the treatment of patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis. Treatment with this agent may be accompanied by some serious complications. Following this treatment, another autoimmune disease can develop and infectious complications of varying severity can also occur. The present case report describes the development of listeria meningitis in a female patient following a course of ALM for multiple sclerosis. Listeria meningitis is a bacterial infection whose source usually is contaminated food. Patients who have had treatment with ALM may be more vulnerable to this infection due to changes in the immune system; thus, increased clinical alertness is essential in order for the condition to be correctly diagnosed as well as managed.

Key words: multiple sclerosis, alemtuzumab, listeria meningitis, immune system.

Alemtuzumab (ALM) je humanizovaná monoklonální protilátka určená k léčbě pacientů s aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou. Cílem účinku této látky je antigen CD52, glykoprotein ze skupiny molekul hojně přítomných na povrchu T i B lymfocytů, monocytů, makrofágů i dendritických buněk, přičemž po navázání ALM dochází k depleci těchto buněk za účasti cytotoxicity závislé na protilátkách, komplementu i NK buňkách. Po skončení léčebného cyklu se objeví výrazný pokles zejména T a B lymfocytů. Nové repopulace se objevují zvolna, v časovém horizontu až jednoho roku. Z imunologického hlediska jsou výhodnější, do-

chází k významnému potlačení mechanismů autoimunity v CNS (Meluzínová, 2015). Léčba ALM navzdory velmi vysoké účinnosti jak na klinické, tak i magneticko-rezonanční parametry u pacientů se sclerosis multiplex může mít některé potenciálně velmi závažné nežádoucí účinky. Jejich nejvýznamnější skupinu tvoří rozvoj jiného autoimunitního onemocnění, přičemž nejčastěji je postižena štítná žláza (Mahzari, Arnaout et al., 2015). Známý je také možný rozvoj autoimunitní trombocytopenie (Cohen et al., 2012) nebo autoimunitní glomerulonefritidy s protilátkami proti bazální membráně glomerulů (Clatworthy, Wallin et al., 2008). Léčba

může být také doprovázena některými infekčními komplikacemi. Jednou z těchto závažných infekcí, k jejichž vzniku může dojít v důsledku změny nastavení imunitního systému po léčbě ALM, je infekce Listerií monocytogenes, která může postihnout i CNS v podobě listeriové meningitidy. Jedná se o bakteriální infekci, která je obvykle způsobena konzumací stravy kontaminované listerií monocytogenes (Lorber, 2010). Jako základní lék pro listeriovou meningitidu je doporučován ampicilin i.v., případně penicilin G, případně tato léčiva v kombinacích (s gentamycinem, trimethoprim-sulfamethoxazolem, případně meropenemem) (Tunkel et al., 2004).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Hradílek, Ph.D., pavel.hradilek@fno.cz

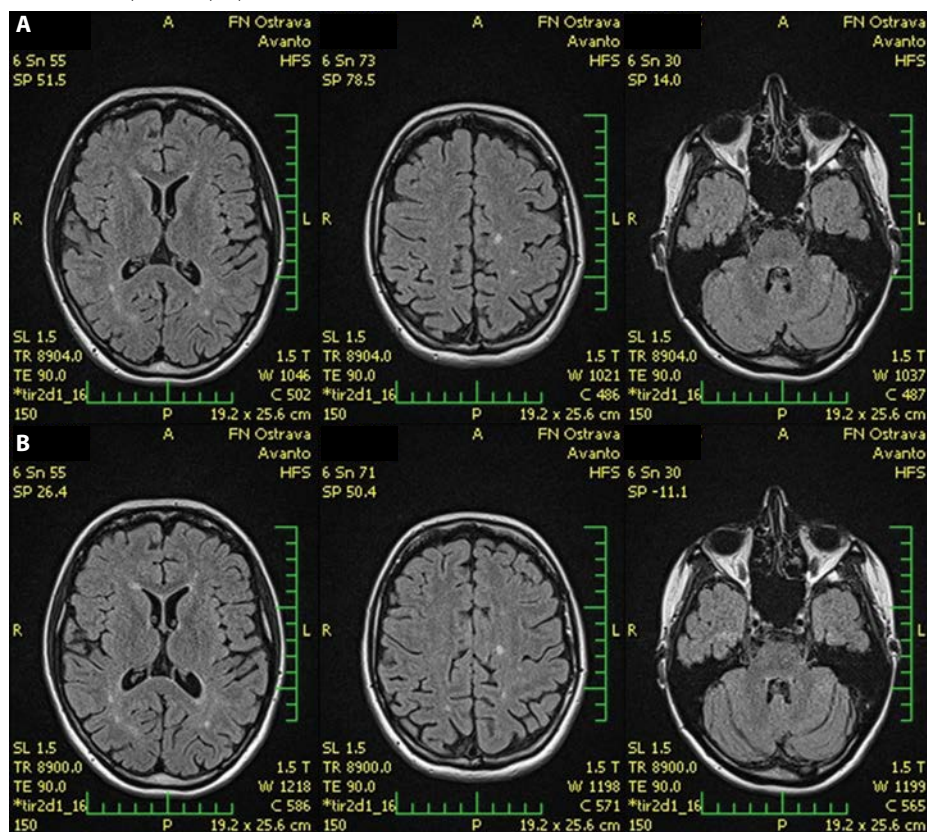
Neurologická klinika FN, 17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(3): 196–200

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2017

Článek přijat k publikaci: 30. 3. 2017

Obr. 1. Srovnání skenů MR mozku před a půl roku po aplikaci ALM; A) MR mozku před aplikací ALM; B) MR mozku půl roku po podání ALM



Je prezentována kazuistika pacientky s relaps-remitentní sclerosis multiplex, u níž se krátce po první kúře ALM vyvinula právě tato komplikace.

Kazuistika

Žena narozena v r. 1988 se poprvé dostává k vyšetření do RS centra v r. 2012. Zpětně dohledatelné první potíže odpovídající demyelinizačnímu onemocnění, které byly charakteru paraparézy dolních končetin, se datují do roku 2005, posléze se atakovitě projeví ještě několikrát. Po atakách v listopadu 2011 a březnu 2012 je teprve stanovena diagnóza relaps-remitentní sclerosis multiplex s nálezem typických demyelinizačních změn na MR mozku a Th míchy a také nálezem 23 nekorespondujících oligoklonálních IgG pásů v likvoru. Je zahájena terapie glatirameracetátem. Na té však během roku 2014 dochází ke dvěma relapsům. Pacientka je JCV negativní a terapie je eskalována na natalizumab. Po dobu léčby natalizumabem je EDSS skóre v období remise 2,0, pacientka je plně aktivní, chodí do zaměstnání. Bohužel i na natalizumabu dochází během roku 2015 k selhání terapie. Nejprve se v březnu 2015 dostavuje lehký relaps s dobrou odezvou na léčbu kortikoidy a plnou úpravou stavu k předchozí úrovni a následně od září 2015

těžký protrahovaný relaps trvající až 5 měsíců s EDSS skóre v relapsu až 6,0. Pacientka je léčena vysokými dávkami methylprednisolonu i.v. a až po opakovaných kúrách výměnných plazmaferéz dochází v únoru 2016 alespoň k uspokojivé stabilizaci stavu s výsledným EDSS skóre 3,5. Poslední dávka natalizumabu je aplikována v září 2015 a již v říjnu 2015 je stanovena indikace k terapii ALM, o jehož úhradu je požádána zdravotní pojišťovna. Vzhledem k více než půl roku (!) trvajícím dohadům a nejasnostem ohledně záruky úhrady terapie ALM je tato odkládána, pacientka je na pravidelných pulzech methylprednisolonu a v březnu 2016 dostává další těžký relaps s EDSS skóre 6,0. Tento naštěstí dobře reaguje na methylprednisolon a pacientka se dostává zpět na své EDSS skóre 3,5. V tomto stavu je koncem dubna 2016 konečně aplikována první léčebná kúra pěti infuzí ALM (za standardních podmínek s premedikací methylprednisolonem a souběžnou medikací acyclovirem, paracetamolem a antihistaminiky), která v akutním časovém horizontu kromě urticarie po 4. a 5. aplikaci probíhá bez dalších komplikací. Záhy však během několika dnů od poslední infuze ALM dochází k rozvoji febrilií, které postupně dosahují až 40 °C, dále jsou přítomny bolesti

hlavy a zvracení. S těmito klinickými příznaky se pacientka dostavuje ke kontrole po deseti dnech od ukončení aplikace ALM. Je ihned přijata na neurologickou kliniku s klinickými známkami meningeálního syndromu. V likvoru nacházíme zvýšenou celkovou bílkovinu (1,098 g/l) i elementy (72 v 1 ml, převážně segmenty), jsou zvýšeny markery zánětu, laktát dosahuje hodnoty 6,95 mmol/l. Je zjištěna pozitivita PCR DNA na *Listeria monocytogenes*. Jako vedlejší nález stojí za zmínku pokles oligoklonálních IgG pásů v likvoru z původních 23 na 8. PCR DNA na JC virus je negativní. Další bakteriologické a virologické výsledky jsou negativní. Pacientka byla léčena ampicilinem, cefotaximem a antimykotiky, následně také opět zajištěna na další období i acyclovirem. V průběhu infekce dochází také k rozvoji internukleární oftalmoparézy, která během léčby částečně regreduje. Do července 2016 se pacientka i s touto závažnou komplikací dostává do relativně stabilizovaného stavu s EDSS skóre 4,0. V říjnu 2016 prodělává nemocná další relaps s EDSS skóre 6,5 dobře respondivní na kortikoidy s opětovným návratem neurologického nálezu k předchozímu stavu. Opakované kontroly MR mozku nevykazují po celou dobu progresi či aktivitu demyelinizačních změn (obrázek 1A a B), ve volumetrických sekvencích však dochází k výraznému úbytku mozkové tkáně, a to ročně v parametru „brain parenchymal fraction“ s hodnotami okolo 1 % ročně a objemu mozkové tkáně v T1 obrazech dokonce až 1,8–1,9 % ročně. Kontrolní bezpečnostní krevní odběry jsou příznivé a nezakládají zatím podezření na rozvoj dalších komplikací v souvislosti s léčbou ALM.

Diskuze

V případě intaktního imunitního systému by měla být infekce *Listeria monocytogenes* z organismu eliminována během 5–10 dnů, i když určitá část bakterií může perzistovat ve žlučníku nebo kostní dřeni a být tak významným rezervoárem tohoto patogenu, i s ohledem na sekundární infekci CNS (Zenewicz et Shen 2007; Hardy, Chu et Contag, 2009; Prats et al., 1997). Cílem účinku ALM jsou hlavně buňky adaptivního imunitního systému, především CD4+ a CD8+ T-lymfocyty, nicméně také dendritické buňky jako součást vrozeného imunitního systému jsou zasaženy deplecí po ALM (Auffermann-Gretzinger et al., 2007).

Dendritické buňky představují určité propojení mezi vrozeným a adaptivním imunitním systémem a hrají zásadní roli v obraně organismu proti invadujícím bakteriím. *Listeria monocytogenes* je fagocytována dendritickými buňkami a takto indukovaná sekrece cytokinů zahrnující zejména interleukin 12 a 18 je schopna iniciovat Th-1 prozánětlivou odpověď (Kolb-Maurer et al., 2003). Rozvoj listeriové meningitidy indukované ALM může být usnadněn deplecí jak ve vrozené, tak i adaptivní imunitě, patrně propuknutím

preexistující klinicky němé a CD8+ buňkami kontrované infekce *Listerií monocytogenes* (Rau et al., 2015). SPC přípravku Lemtrada obsahuje doporučení ke snížení rizika listeriózy/listeriové meningitidy. Pacienti léčení ALM by se měli vyvarovat požívání tepelně neupraveného masa, měkkých sýrů a nepasterizovaných produktů nejméně měsíc po léčbě ALM (i když většinou v klinické praxi toto doporučení prodlužujeme až na dva měsíce). Vzhledem k tomu, že jsme u naší pacientky nezaznamenali požití riziko-

vé potravin po léčbě ALM, je jistě možno se přiklonit k názoru Raua (2015), který pacientům léčeným ALM doporučuje vyvarovat se výše zmíněných potravin nejen po léčbě ALM, ale i před ní. V každém případě je nutná zvýšená klinická bdělost u pacientů v prvních dnech po aplikaci ALM, zejména vůči možným infekčním komplikacím, přičemž listerióza/listeriová meningitis by měla být zavzata do diferenciální diagnostiky těchto stavů. Zdá se totiž, že výskyt této komplikace nemusí být zcela výjimečný.

LITERATURA

1. Auffermann-Gretzinger S, Eger L, Schetelig J, Bornhauser M, Heidenreich F, Ehninger G. Alemtuzumab depletes dendritic cells more effectively in blood than in skin: a pilot study in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Transplantation* 2007; 83: 1268–1272.
2. Clatworthy MR, Wallin EF, Jayne DR. Anti-glomerular basement membrane disease after alemtuzumab. *N Engl J Med*. 2008; 359(7): 768–789.
3. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA. CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24; 380(9856): 1819–1828.
4. Hardy J, Chu P, Contag CH. Foci of *Listeria monocytogenes* persist in the bone marrow. *Dis. Models Mech.* 2009; 2: 39–46.
5. Kolb-Maurer A, Kurzai O, Goebel W, Frosch M. The role of human dendritic cells in meningococcal and listerial meningitis. *Int. J. Med. Microbiol.* 2003; 293: 241–249.
6. Lemtrada Summary of Product Characteristics. Genzyme Therapeutics Ltd, United Kingdom; June 2016.
7. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010: 2707–2713.
8. Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab induced thyroid disease in multiple sclerosis: a review and approach to management. *Can J Neurol Sci.* 2015; 42(5): 284–291.
9. Meluzínová E. Alemtuzumab v léčbě roztroušené sklerózy. *Neurol. praxi* 2015; 16(4): 237–240.
10. Prats N, Lopez S, Domingo M, Briones V, García JA, Domínguez L, Marco AJ. Prolonged persistence of *Listeria monocytogenes* after intragastric infection in corticosteroid-treated mice. *Vet. Microbiol.* 1997; 58: 79–85.
11. Rau D, Lang M, Harth A, Naumann M, Weber F, Tumani H, Bayas A. *Listeria meningitis complicating alemtuzumab treatment in multiple sclerosis report of two cases*. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(7): 14669–146676.
12. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the management of bacterial meningitis. *cid.oxfordjournals.com*. 2004; 39: 1268–1284.
13. Zenewicz LA, Shen H. Innate and adaptive immune responses to *Listeria monocytogenes*: a