

# Oportunní infekce mozku u pacientů po komplexní terapii nádorového onemocnění

## Opportunistic Infections in Patients after Complex Therapy of Cancer

Jančálek R.<sup>1</sup>, Novák Z.<sup>1</sup>, Chrastina J.<sup>1</sup>, Burkoň P.<sup>2</sup>, Slaná B.<sup>3</sup>, Feitová V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiační onkologie LF MU, Masarykův onkologický ústav, Brno

<sup>3</sup> I. patologicko-anatomický ústav LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup> Klinika zobrazovacích metod LF MU a FN u sv. Anny v Brně

### Souhrn

**Východiska:** Oportunní infekce jsou infekce patogeny, které obvykle nezpůsobují onemocnění u zdravých jedinců, ale mohou vést k závažným infekcím u pacientů imunokompromitovaných. Jedním z těchto patogenů je *Toxoplasma gondii*. Nejčastější příčinou oportunních infekcí bývá imunodeficit způsobený HIV infekcí, nicméně nelze opomenout ani poruchu imunity indukovanou protinádorovou terapií. **Případ:** 56letá žena po komplexní onkologické léčbě karcinomu prsu podstoupila stereotaktickou biopsii MR verifikovaných vícečetných mozkových ložisek podezřelých z metastatické etiologie. Překvapivý závěr histologického vyšetření odpovídající mozkové toxoplazmózy byl následně potvrzen zjištěním IgM specifických protilátek v mozkomíšním moku. Imunologické vyšetření prokázalo deficit celulární složky imunity. Klinické obtíže (bolesti hlavy, mozečková symptomatologie s vertigem) a nález na MR odezněly po půlroční terapii kombinací pyrimethaminu (Daraprim) a sulfadiazinu (Dalacin C) s leukovorinem. **Závěr:** Jelikož lze nádorové duplicitu a nenádorovou etiologii mozkových lézí zjistit až u 11 % onkologických pacientů, zůstává základem cílené léčby těchto pacientů histologická verifikace. Náš případ mozkové toxoplazmózy dokumentuje roli oportunních infekcí v rámci diferenciální diagnostiky onkologicky léčených pacientů.

### Klíčová slova

oportunní infekce – toxoplazmóza mozková – nádorové procesy – terapie

### Summary

**Backgrounds:** An opportunistic infection is an infection caused by pathogens, such as *Toxoplasma gondii*, that usually are not pathogenic in a healthy host but may cause an infection in immunocompromised patients. Although the most frequent cause of an opportunistic infection is immunodeficiency due to HIV infection, the immunodeficiency induced by anti-cancer treatment cannot be ignored. **Design:** A 56-year old female patient after a comprehensive treatment of breast cancer underwent a stereotactic biopsy of MR-verified multiple brain lesions suspected to be of metastatic aetiology. The histology report unexpectedly concluded that the lesion was brain toxoplasmosis confirmed by detection of IgM specific antibody in cerebrospinal fluid. Immunology examination has proven a deficit of cell-mediated immunity. The symptoms (cephalea, cerebellar symptomatology with vertigo) and MR findings disappeared following 6-month treatment with a combination of pyrimethamin, sulfadiazin and leucovorin. **Conclusion:** Since neoplastic duplicities and brain lesions of non-neoplastic aetiology are found in about 11% of oncology patients, histological verification of aetiology of intracranial lesions is essential for targeted therapy of these patients. Our case of brain toxoplasmosis documents the role of opportunistic infections in differential diagnosis of brain lesions in patients who underwent anticancer treatment.

### Key words

opportunistic infections – cerebral toxoplasmosis – neoplasms – therapeutics

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

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

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

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



MUDr. Radim Jančálek, Ph.D.

Neurochirurgická klinika

FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53

656 91 Brno

e-mail: radim.jancalek@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 9. 2010

Přijato/Accepted: 20. 11. 2010

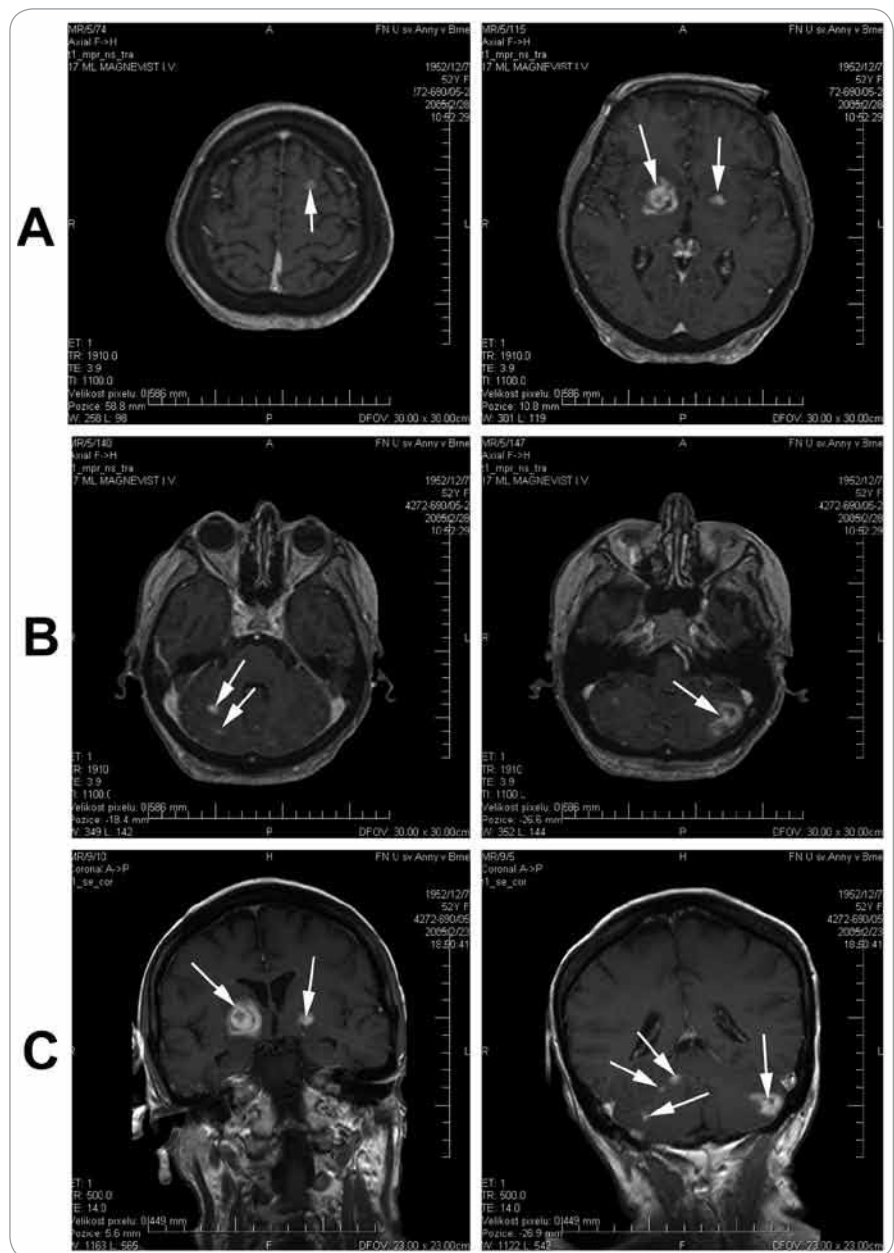
### Východiska

Oportunní infekce jsou závažnou komplikací imunodeficientních stavů. Klinické projevy se liší v závislosti na mikroorganizmu a postižených orgánech, přičemž nejčastěji bývají zasaženy plicce, trávicí soustava, kůže a mozek. Výskyt oportunních infekcí je v literatuře uváděn nejčastěji v souvislosti s HIV infekcí nebo léčbou hematologických onemocnění. Na možnost infekce oportunními patogeny je však nutné myslet při celé škále onemocnění, která jsou provázena snížením funkce imunitního systému.

Protinádorová léčba je často spojena se vznikem různých vedlejších účinků, mezi něž patří také porucha imunity [1]. Imunologický efekt onkologické léčby byl popsán v řadě prací. Radioterapie různých oblastí, zahrnující mediastinum, pánev, krk, hlavu, lymfatický systém a hrudník [2–4], vede k totožným akutním i chronickým změnám charakterizovaným generalizovanou lymfocytopenií s deplecí cirkulujících T lymfocytů a depresí jejich funkcí [5]. Tato T lymfocytopenie/patie je progresivně závislá na dávce ozáření, objemu a typu ozářené tkáně [6]. Některé práce prokázaly také snížení počtu a depresi funkce B lymfocytů a NK buněk po zevní radioterapii [7–9].

Na rozdíl od relativně uniformní reakce imunitního systému na radioterapii je situace u chemoterapie složitější. Tento fakt je způsoben rozmanitostí chemoterapeutik užívaných v klinické praxi, vliv mohou mít i různé cesty podání a kombinace jednotlivých chemoterapeutik. Většina protinádorových léčiv vede k dávkově závislé generalizované pancytopenii, která vytváří imunosupresivní stav vzhledem k současné neutropenii. Postižena je nejen imunita buněčná, ale i humorální [10]. Také *in vitro* studie prokázaly imunosupresivní účinek protinádorových chemoterapeutik, především ze skupiny alkylačních cytostatik, antimetabolitů a protinádorových antibiotik [11].

V diferenciálně diagnostické rozvaze ložiskových mozkových procesů u pacientů po komplexní onkologické terapii je nutno pamatovat i na možnost oportunních infekcí, jako je například toxoplazmóza. Ta ve své latentní formě po-

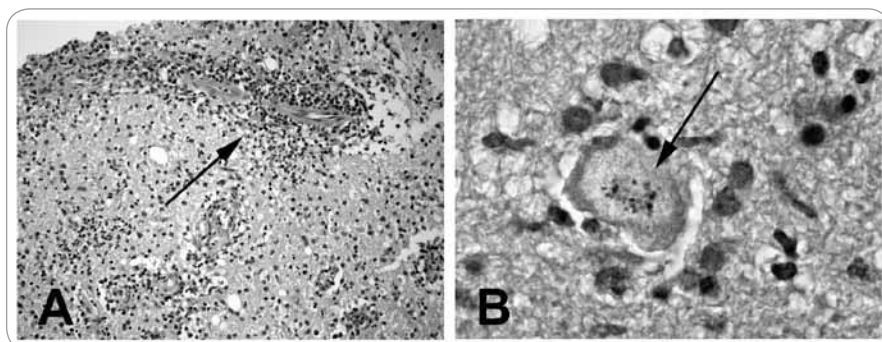


**Obr. 1.** MR nález vícečetných supratentoriálních (A) a infratentoriálních (B) ložiskových změn (šipky) na TIWI v rovině transverzální (A, B) a koronární (C) po podání kontrastní látky. Stav před stereotaktickou biopsií a následnou léčbou mozkové toxoplazmózy.

stihuje přibližně jednu třetinu světové populace, a patří tak k nejčastějším infekcím vůbec. V České republice je toxoplazmóza velmi častá; ve věku 20 let má protilátky 1/4–1/3 populace a s vyšším věkem séroprevalence dále stoupá [12]. Původcem tohoto onemocnění je celosvětově rozšířený prvok *Toxoplasma gondii*, schopný nakazit různé druhy savců, v jejichž tkáních (svalovina, mozková tkáň) tvoří mikroskopická ložiska (tkáňové cysty). K infekci člověka tak

může dojít buď přímo vysporulovanými oocystami (vývojové stadium prvoka vylučované stolicí) od nemocných koček nebo prostřednictvím tkáňových cyst obsažených v nedostatečně tepelně upravených potravinách živočišného původu.

Toxoplazmová infekce může postihnout kterýkoliv orgán. Pro vlastní průběh infekce má rozhodující význam především imunitní stav organismu. U imunokompetentních osob je průběh



**Obr. 2. Histologický nálezu u mozkové toxoplazmózy (biopsie): A – perivaskulární infiltráty (označeno šipkou); B – toxoplazmová pseudocysta s intracelulárními koloniemi trofozoitů (označeno šipkou).**

při postnatální infekci většinou zcela inaparentní. Vážné následky může mít až reaktivace latentní infekce při imunodeficitních stavech.

Mozková toxoplazmóza (toxoplazmová encefalitida) je nejčastější formou reaktivace latentní infekce, kdy obvykle dochází k multifokálnímu nekrotizujícímu procesu v CNS. Nejčastěji se s tímto postižením CNS setkáváme u pacientů s pokročilou HIV infekcí; onemocnění se vyskytuje přibližně u 10–20% všech pacientů s AIDS. Hlavními projevy jsou bolest hlavy a fokální neurologické příznaky (parézy končetin, křeče), poruchy vědomí či organický psychosyndrom. Může být přítomna horečka, meningeální příznaky bývají pozitivní jen vzácně. Infekce se v naprosté většině případů diagnostikuje průkazem specifických protilátek v krevním séru, případně mozkomíšním moku. Pro akutní infekci svědčí vysoké titry IgM a IgA. Možný je také kultivační průkaz toxoplazmózy z mozkomíšního moku. Lékem volby je kombinace pyrimethaminu (Daraprim) a sulfadiazinu (Dalacin C) s leukovorinem.

### Případ

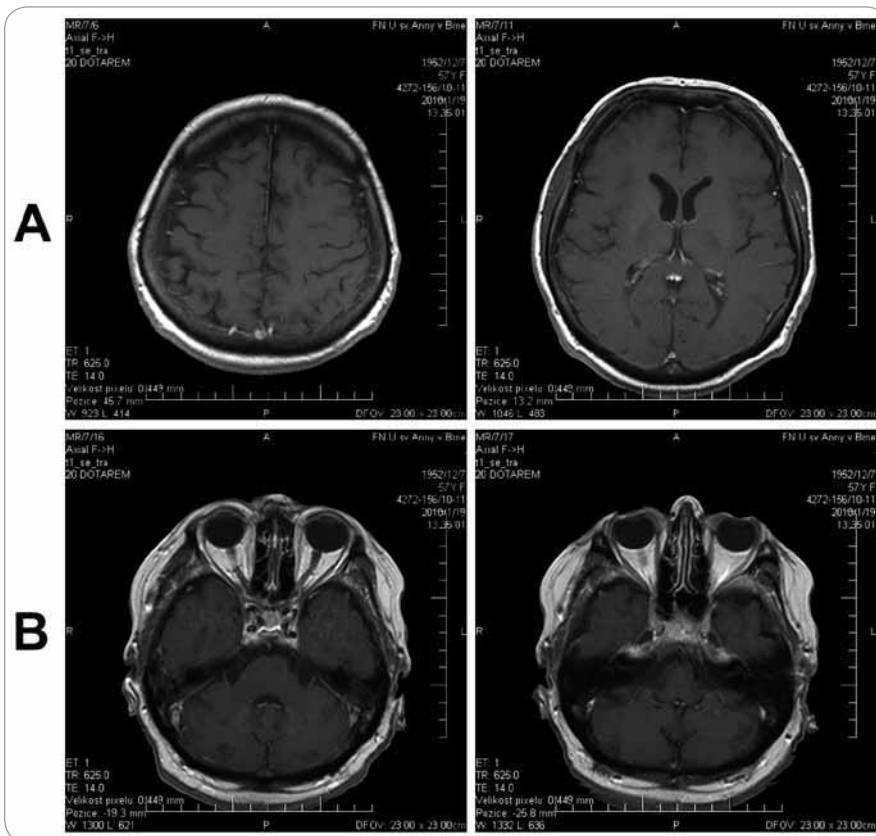
V následující kazuistice bude prezentován neobvyklý případ mozkové toxoplazmózy léčený na Neurochirurgické klinice FN u sv. Anny v Brně. Neurochirurgická konzultace byla vyžádána u pacientky (56 let) po komplexní terapii karcinomu prsu, u které se objevily bolesti hlavy a vertigo. Tato pacientka byla od roku 1997 (7 let před diagnózou nádorového onemocnění) sledována na mamnologii pro cystickou mastopatii. Na zá-

kladě podezřelého nálezu na pravém prsu při kontrolním vyšetření byla provedena punkční biopsie se závěrem invazivní adenokarcinom (v.s. ductální) a pacientka následně odeslána k onkologovi. Na onkologii tak přichází pacientka poprvé v květnu 2004 s následujícími klinickými nálezy: vpravo na rozhraní horních kvadrantů rezistence vel. 3,5 × 3,5 cm, axily i nadklíčkové oblasti volné. Následně stanovení stadiu vyloučilo vzdálenou diseminaci. Byla zahájena neoadjuvantní chemoterapie režimem AC (Doxorubicin, Cyclofosamid, interval 21 dní). Podány byly 2 série, které pacientka tolerovala dobře, bez komplikací. Následně v červenci 2004 podstoupila radikální mastektomii (mastectomia radicalis modif. sec. Picren I. dx.) s histologickým nálezem: invazivní ductální karcinom G III s metastázami do 3 axilárních uzlin (celkem vyšetřeno 17 uzlin), bez výraznějších změn nádorové populace po chemoterapii, receptory ER a PR negativní, proliferace Ki67 25%, zvýšená exprese HER-2 imunohistochemicky (exprese 3+, tj. alespoň 30% buněk má kompletní membránovou pozitivitu), s negativním nálezem při metodě FISH (poměr počtu signálů z genu HER-2 k signálům z kontrolní sekvence na chromozomu 17), M 8500/33, C 50.9, klasifikace ypT2 ypN1b4 M0. Pooperační průběh bez komplikací, rána zhojena *per primam*.

Následně byla podána adjuvantní chemoterapie režim AC-Taxol. Vzhledem k histologickému nálezu byl zvolen režim ve dvoutýdenních intervalech. Podány 4 série AC (Epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> i.v., Cyclofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> i.v.) a poté

4 série Taxol (Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v.). I když tento terapeuticky výhodný koncept dávkově intenzivní (dose-dense) léčby s sebou přináší možnost vedlejších účinků, riziko neurotoxicity je udáváno jako nižší při srovnání s konvenčním dávkováním [13]. Po ukončení chemoterapie byla pacientka onkologicky sledována, adjuvantní radioterapie již nebyla indikována.

V únoru 2005 byla pacientka odeslána k neurologickému vyšetření pro rozvoj bolestí hlavy a vertiga. Vzhledem k nálezu mozečkové symptomatologie bylo doplněno CT a následně i MR vyšetření s nálezem vícečetného ložiskového procesu mozku supra/infratentoriálně (obr. 1). Pro pravděpodobnou metastatickou etiologii byla zvažována protinádorová terapie. Vzhledem k ne zcela typickému MR obrazu, který by svědčil pro metastatické postižení CNS, bylo neurochirurgem indikováno provedení stereotaktické biopsie, jejíž výsledek vyloučil nádorovou etiologii. Histologický obraz ovšem naznačil možnost toxoplazmové infekce: byla zjištěna multifokální ložiskově až nekrotizující encefalitida s lymfoplazmocelulární infiltrací perivaskulárních prostor a několika suspektními toxoplazmovými pseudocystami (obr. 2). Přítomnost trofozoitů (vegetativní forma parazita) a pseudocyst (hostitelské buňky s intracelulárními koloniemi trofozoitů) je charakteristická pro akutní stadium infekce. Podezření na akutní toxoplazmózu bylo následně potvrzeno stanovením specifických protilátek proti *Toxoplasma gondii* v krevním séru i mozkomíšním moku: pozitivita IgM, IgA, IgE metodou ELISA (Národní referenční laboratoř pro toxoplazmózu, Praha). Dále bylo doplněno imunologické došetření, které prokázalo deficit celulární složky imunity ve smyslu deprese relativního zastoupení a absolutního počtu CD4+ lymfocytů a mírné deprese CD14+DR+ monocytů. Po zavedení půlroční farmakoterapie kombinací Daraprim 75 mg denně + Dalacin C 4 × 600 mg denně + Leucovorin 2 × 1 tableta denně a přechodně i imunomodulační terapie Immodinem došlo jak k regresi nálezu na MR (obr. 3), tak i k úpravě předchozí klinické symptomatologie.



**Obr. 3. MR dokumentovaný stav po farmakologické léčbě mozkové toxoplazmózy s vymizením hypersignálních ložisek supratentoriálně (A) i infratentoriálně (B) na T1WI po podání kontrastní látky.**

Vzhledem k podezřelému nálezu na levém prsu byla v listopadu 2006 provedena chirurgická exstirpace ložiska s histologickou verifikací duktálního karcinomu in situ, 4 mm v největším rozměru, receptory ER 90%, PR 40%, proliferace Ki67 do 5%, M 8500/21, D 05.1, klasifikace pTis pNx M0. V lednu 2007 byla provedena adjuvantní radioterapie na oblast levého prsu a boost ozáření intersticiální brachyradioterapií. V prosinci 2006 byla pacientce nasazena adjuvantní hormonální terapie tamoxifenem 20 mg/den, která byla v lednu 2010 vyměněna za anastrozol 1 mg/den.

Celou dobu byla pacientka v pravidelných intervalech vyšetřována klinicky i laboratorními a zobrazovacími metodami, prozatím bez známek recidivy onkologického onemocnění či mozkové toxoplazmózy.

### Závěr

Závěrem lze zdůraznit nezastupitelnou roli neurochirurga v diferenciální diagnostice ložiskových procesů CNS u pacientů s prokázaným primárním nádorovým onemocněním. Podle některých literárních údajů je až 11% ložiskových mozkových procesů sytících se po po-

dání kontrastní látky nemetastatického původu [14]. Dnešní možnosti minimálně invazivní stereotaktické neurochirurgie umožňují šetrnou histologickou diagnostiku obzvláště při použití MR navigace. Výhodou je možnost použití tohoto přístupu u intrakraniálních expanzí uložených nedostupně pro otevřený resekční výkon nebo u rizikových pacientů.

### Literatura

1. Mechl Z, Brančíková Z. Nežádoucí účinky protinádorové léčby a jejich léčba. *Med Pro Praxi* 2009; 6(6): 325–329.
2. Nordman E, Toivanen A. Effects of irradiation on the immune function in patients with mammary, pulmonary or head and neck carcinoma. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978; 17(1): 3–9.
3. Stratton JA, Byfield PE, Byfield JE et al. A comparison of the acute effects of radiation therapy, including or excluding the thymus, on the lymphocyte subpopulations of cancer patients. *J Clin Invest* 1975; 56(1): 88–97.
4. Raben M, Walach N, Galili U et al. The effect of radiation therapy on lymphocyte subpopulations in cancer patients. *Cancer* 1976; 37(3): 1417–1421.
5. Slater JM, Ngo E, Lau BH. Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. *AJR Am J Roentgenol* 1976; 126(2): 313–320.
6. Job G, Pfreundschuh M, Bauer M et al. The influence of radiation therapy on T-lymphocyte subpopulations defined by monoclonal antibodies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10(11): 2077–2081.
7. Blomgren H, Baral E, Edsmyr F et al. Natural killer activity in peripheral lymphocyte population following local radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1980; 19(2): 139–143.
8. Toivanen A, Granberg I, Nordman E. Lymphocyte subpopulations in patients with breast cancer after postoperative radiotherapy. *Cancer* 1984; 54(12): 2919–2923.
9. Wasserman J, Blomgren H, Petrini B et al. Effect of radiation therapy and in vitro x-ray exposure on lymphocyte subpopulations and their functions. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(2): 195–208.
10. Haskell CM. Immunologic aspects of cancer chemotherapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 179–195.
11. Oldham RK. Therapeutic approaches to cancer-associated immune suppression. In: Oldham RK et al. *Principles of Cancer Biotherapy*. New York: Springer 2009: 101–147.
12. Machala L, Kodym P, Černý R. Toxoplazmóza. *Int Med pro Prax* 2005; 3: 120–122.
13. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT et al. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(2): 247–252.
14. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322(8): 494–500.