

Zamani F

Gastrointestinal and Liver
Disease Research Center, Iran
University of Medical Sciences

Alimohamadi SM

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Mirmadjlessi SH

Department of
Gastroenterology, Mehr
General Hospital, Tehran

Mohamadnejad M

Gastrointestinal and Liver
Disease Research Center, Iran
University of Medical Sciences

Malekzadeh R

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Corresponding Author:

Farhad Zamani MD,
Shohaday-e-Haftom-e-Tir
Hospital, shahid Rajaei Ave.,
Tehran, Iran.

Tel: +98 21 8163474

Fax: +98 21 5902060

E-mail: zamani@hotmai.com

Herpes Simplex Virus Encephalitis During Immunosuppressive Treatment of Ulcerative Colitis

ABSTRACT

Today, with the advent of new medications, treatment of Ulcerative colitis (UC) has been markedly improved. Immunosuppressive drugs used in therapy predispose patients to opportunistic infections.

A 22-year-old woman was admitted to emergency department due to acute exacerbation of UC and decreased level of consciousness. She was under treatment with 5-aminosalicylate, prednisolone and azathioprine. In neurological evaluation, patient had cerebral herniation. Non-contrast CT scan revealed multiple hemorrhagic areas in both frontal lobes. Right frontal craniotomy was performed emergently. Histopathologic evaluation of brain tissue was reported as "Herpes simplex encephalitis". Polymerase chain reaction (PCR) assay was also positive for HSV DNA.

Immunosuppressive drugs such as azathioprine have a pivotal role in the treatment of resistant and/or severe cases of UC. Prevalence of infectious complications was reported to be 7.4%, 1.8% of which were severe (including herpes zoster encephalitis). Our review of literature indicates that no case of herpes simplex encephalitis following immunosuppressive therapy for UC has been reported. *Govareh* 2004; 9: 45-7

Keywords: Ulcerative colitis, Herpes simplex encephalitis, Immunosuppressive drugs

آنسفالیت هرپسی در حین درمان سرکوبگر ایمنی برای کولیت اولسروز

دکتر فرهاد زمانی^{۱*}، سیدمیثم علیمحمدی^۲، دکتر سیدحسین میرمجلسی^۳، دکتر مهدی محمدنژاد^۴، دکتر رضا ملک‌زاده^۴

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران
^۲ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ دانشیار، بخش گوارش و کبد، بیمارستان مهر
^۴ استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

امروزه به علت به‌کارگیری داروهای جدید، درمان بیماری کولیت اولسروز (UC) پیشرفت چشمگیری داشته است. داروهای سرکوبگر ایمنی مورد استفاده در درمان، بیمار را مستعد ابتلا به عفونتهای فرصت‌طلب می‌نمایند. یک خانم ۲۲ ساله به علت تشدید حاد UC و کاهش سطح هوشیاری در بیمارستان بستری شد. وی تحت درمان با ۵-آمینوسالیسیلات، پردنیزولون و آزاتیوپرین قرار داشته است. در ارزیابی نورولوژیک، بیمار دچار هرنیاسیون (herniation) مغزی بوده است. سی‌تی‌اسکن بدون کنتراست به عمل آمده نشان‌دهنده خونریزیهای متعدد لوب پیشانی هر دو طرف بوده است. کرانیوتومی ناحیه پیشانی راست به‌طور اورژانس انجام گرفت. در آزمایش هیستوپاتولوژیک بافت مغز، آنسفالیت هرپس سیمپلکس گزارش شد. واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز بافت مغز جهت DNA ویروسی هرپس سیمپلکس نیز مثبت بود. درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی از جمله آزاتیوپرین نقش با اهمیتی در درمان موارد مقاوم یا شدید UC دارا می‌باشد. شیوع عوارض عفونی ۷/۴ درصد گزارش شده که ۱/۸ درصد آنها شدید (شامل آنسفالیت هرپس زوستر) بوده‌اند. مرور مقالات نشان می‌دهد که تا به حال هیچ موردی از آنسفالیت هرپسی به دنبال درمان سرکوبگر ایمنی برای کولیت اولسروز گزارش نشده است. گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۷-۴۵

واژه‌های کلیدی: کولیت اولسروز، آنسفالیت هرپسی، داروهای سرکوبگر ایمنی

مقدمه

UC را که در حین درمان سرکوبگر ایمنی دچار آنسفالیت هرپسی شده بود، به همراه کنترل مناسب آن شرح می‌دهیم.

امروزه، به علت به‌کارگیری داروهای جدیدی نظیر داروهای سرکوبگر ایمنی (کورتیکواستروئیدها، آزاتیوپرین، آنتی‌بادی‌های ضد TNF- α)، درمان بیماری کولیت اولسروز (UC) پیشرفت چشمگیری داشته است^(۱).

داروهای سرکوبگر ایمنی، بیمار را مستعد ابتلا به عفونتهای فرصت طلب می‌کنند^(۲)؛ عفونتهایی نظیر سیتومگالوویروس منتشر، آبسسه چرکی کبد، پنومونی، فلبیت عفونی، هپاتیت، تب Q، آنسفالیت هرپس سیمپلکس در بیمارانی که تحت درمان با آنالوگ‌های پورینی قرار داشته‌اند گزارش شده است^(۳-۵). مرور مقالات نشان می‌دهد که تا به حال هیچ موردی از آنسفالیت هرپسی به دنبال درمان سرکوبگر ایمنی برای کولیت اولسروز گزارش نشده است. در اینجا، ما یک بیمار مبتلا به

گزارش مورد

یک خانم ۲۲ ساله به علت تشدید حاد UC و کاهش سطح هوشیاری در بیمارستان بستری شد. او به مدت ۳ سال مبتلا به UC بوده است. داروهای وی مشتمل بر ۵-آمینوسالیسیلات (آساکول ۳ گرم در روز) و پردنیزولون با دوز ۲۰ میلی‌گرم روزانه بوده‌اند. یک سال پیش از این، وی دچار اسهال خونی شدید ۲۵-۲۰ مرتبه در روز، درد شکم و ضعف عمومی شده بود. بررسیهای به عمل آمده برای علل عفونی اسهال همگی منفی بودند و از آنجا که به دنبال درمان با دوز بالای کورتیکواستروئید (هیدروکورتیزون ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه)، هیچ‌گونه بهبودی مشاهده نشد، درمان با سیکلوسپورین داخل وریدی، ۲۵۰ میلی‌گرم روزانه آغاز شد و به دنبال آن اسهال خونی سریعاً متوقف شد. ۸ روز بعد سیکلوسپورین وریدی به formula خوراکی (Neoral، ۲۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت) و آزاتیوپرین (۵۰ میلی‌گرم روزانه) تغییر

* نویسنده مسئول: دکتر فرهاد زمانی- تهران، خیابان شهید رجایی، بیمارستان شهدای هفتم تیر، بخش آندوسکوپی
تلفن: ۸۱۶۳۴۷۴، شماره: ۵۹۰۲۰۶۰
E-mail: zamanif@hotmail.com

یافت. سه ماه بعد، سیکلوسپورین قطع و پردنیزولون ۱۰ میلی گرم روزانه و آزاتیوپرین ۷۵ میلی گرم در روز ادامه یافت. وی تا ۸ ماه بعد هیچ گونه مشکلی نداشت. اما پس از این مدت، مجدداً دچار عود اسهال خونی ۱۵-۱۰ مرتبه در روز و درد شکمی منتشر و خفیف شد. یک ماه بعد، او به علت کاهش سطح هوشیاری که از ۱۲ ساعت قبل آغاز شده بود، در اورژانس بستری شد. خانواده بیمار اذعان می داشتند که وی در چند روز گذشته دچار سردرد ناحیه گیجگاهی شده بود و اسهال خونی نیز در این مدت شدت یافته بود. هیچ گونه سابقه ای از ضایعات هرپسی صورت یا مقعدی- تناسلی وجود نداشت.

در معاینه، درجه حرارت بیمار ۳۹ درجه سانتی گراد و فشار خون سیستولیک وی ۷۰ mmHg بوده است. در ارزیابی نورولوژیک، بیمار در اغمای عمیق بوده، به محرکهای دردناک پاسخ نمی داده و مردمک راست وی گشاد بوده است. در بررسیهای آزمایشگاهی تعداد لکوسیتها ۱۲۰۰۰ در میکرولیتر (۸۲ درصد نوتروفیل و ۱۸ درصد لنفوسیت)، هموگلوبین ۹ گرم در دسی لیتر و پتاسیم سرم ۲/۸ meq/L گزارش شد. سایر آزمایشها شامل سدیم، BUN، کراتینین سرم و سطوح آمینوترانسفرازها همگی طبیعی بوده اند. برای بیمار لوله گذاری تراشه انجام شد و مایع درمانی وریدی شروع شد و سپس از وی سی تی اسکن بدون ماده حاجب به عمل آمد، که نشان دهنده خونریزیهای متعدد لوب پیشانی هر دو طرف بوده است (شکل ۱).

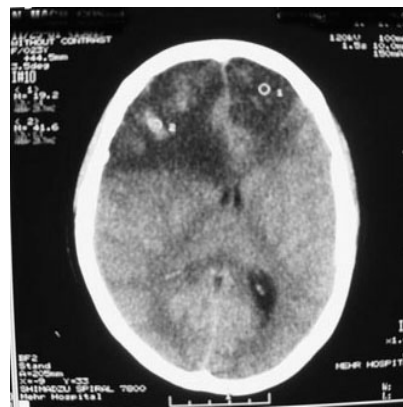
پس از مشاوره با جراح اعصاب، کراتیوتومی ناحیه پیشانی سمت راست انجام گرفت. در حین جراحی نکروز شدید و کانونهای متعدد خونریزی در بافت مغز مشاهده شد.

در آزمایش هیستوپاتولوژیک بافت مغز، آنسفالیت هرپس سیمپلکس گزارش شد. واکنش زنجیره ای پلی مرز (PCR) بافت مغز به منظور

کشف DNA

ویروسی هرپس سیمپلکس نیز به عمل آمد که نتیجه آن مثبت بود.

کورتیکوستروئید و آزاتیوپرین موقتاً قطع شد و آسیکلوویر وریدی با دوز ۵۰۰ میلی گرم روزانه، برای بیمار شروع شد. وضعیت بالینی بیمار به تدریج بهبود یافت و سطح هوشیاری وی طبیعی گشت، اما



شکل ۱: تصویر یک CT اسکن بدون ماده حاجب از بیمار در زمان آخرین پذیرش، که نشان دهنده نواحی وسیع هیپودنس دوطرفه در لوبهای پیشانی (به ویژه در طرف راست) به همراه انحراف خط وسط به سمت چپ، هرنیاسیون زیر فالس، و کانونهای متعدد خونریزی داخل ضایعه است.

اسهال همچنان ادامه یافت.

در سی تی اسکن بدون ماده حاجبی که چند روز پس از عمل انجام شد، کاهش در اندازه ضایعه لوب پیشانی همراه با ناپدید شدن اثر فشاری دیده شد (شکل ۲).

آساکول، آزاتیوپرین و کورتیکوستروئید وریدی مجدداً آغاز شد و اسهال بیمار نسبتاً بهبود یافت. پس از ۱۴ روز درمان با آسیکلوویر وریدی، بیمار با تجویز آساکول، آزاتیوپرین و پردنیزولون از بیمارستان مرخص شد. سه ماه بعد از ترخیص، به علت پاسخ نامناسب به درمان

طبی، بیمار تحت پروکتوکولکتومی همراه با تعبیه آناستوموز ایلئوآنال قرار گرفت. در ماه ششم پیگیری، بیمار هیچ دارویی دریافت نکرده و فاقد عوارض نورولوژیک است.



شکل ۲: تکرار CT اسکن ۱۴ روز بعد، که کاهش اندازه ضایعه را همراه با از بین رفتن اثر فشاری یک توده نشان می دهد.

بحث

استفاده از داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی در درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD)، با دست کاری سیستم ایمنی مخاطی پاتوژن بیماری را مورد هدف قرار می دهد.^(۱)

آزاتیوپرین نقش مهمی در کاهش دوز مورد نیاز کورتیکوستروئیدها در بیمارانی که دچار عوارض کورتیکوستروئید شده اند و یا قادر به تحمل سایر داروها نیستند، داراست.^(۲،۳)

شیوع عوارض عفونی در بین ۳۹۶ بیمار (۱۲۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز و ۲۷۶ بیمار مبتلا به بیماری کرون)، ۷/۴ درصد گزارش شده که ۱/۸ درصد آنها شدید بوده اند، این موارد شامل آنسفالیت هرپس زوستر هم می شوند.

پنج نفر از هفت بیماری که دچار عوارض شدید عفونی شده بودند، به طور همزمان کورتیکوستروئید نیز دریافت می نمودند.^(۴)

Binger و همکاران نشان داده اند که سرکوب ایمنی، بیمار را مستعد ابتلا به آنسفالیت هرپس سیمپلکس (HSE) می نماید.^(۴) در این مطالعه، مصرف متیل پردنیزولون باعث تأخیر در پاکسازی ویروس از CNS شده و مصرف سیتارابین با عدم پاکسازی ویروس از CNS حیوان آلوده همراه بود. شایان ذکر است که تظاهر شدید

HSV به طور معمول باعث آنسفالیت شدید و تهدید کننده حیات می شود که میزان مرگ و میر آن در صورت عدم درمان به ۷۰ درصد می رسد و تنها ۱۱ درصد از افرادی که زنده می ماند، عملکرد طبیعی مغز خود را باز خواهند یافت^(۱۰).

درمان HSE عبارتست از آسیکلوویر (۱۰ mg/kg)، به مدت ۱۴ روز، که یک نوکلئوزید پورینی صناعی^۲ است و ساخت DNA ویروسی را مهار می کند.

اگر چه اعتقاد عمومی بر این است که درمان با آسیکلوویر باید پیش از کاهش سطح هوشیاری آغاز گردد و برای بیمارانی که در حالت اغما قرار دارند بی فایده است^(۸)؛ اما بیمار ما با وجود قرار داشتن در اغمای عمیق در بدو ورود، به خوبی به درمان با آسیکلوویر پاسخ داد. به این ترتیب، آسیکلوویر حتی در بیماری که در حالت اغما قرار داشته، با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته است.

از آنجا که درمان زود هنگام HSE ضروری است، حتی در صورت شک به این بیماری نیز باید آسیکلوویر آغاز گردد، زیرا میزان مرگ و میر را از ۷۰ درصد به ۱۹ درصد کاهش می دهد^(۱۰).

توصیه می شود که درمان با آزاتیوپرین به طور موقت قطع شود و در صورت لزوم پس از خاتمه درمان HSE مجدداً آغاز گردد. دوز کورتیکواستروئید باید کاسته شود و در صورت امکان به طور تدریجی قطع شود.

به طور خلاصه، HSE و سایر عفونتهای CNS باید در هر بیمار دچار سرکوب ایمنی که با کاهش سطح هوشیاری و تب مراجعه می کند، در نظر گرفته شوند.

آنسفالیت هرپسی در بیمار ما، علاوه بر سرکوب ایمنی ناشی از آزاتیوپرین، به علت اثرات کورتیکواستروئیدها نیز بوده است.

HSE دارای سیری حاد و تهدید کننده حیات است^(۷) و ممکن است از لحاظ بالینی از سایر انواع آنسفالیت قابل افتراق نباشد. اما وجود برخی تظاهرات بالینی خاص مشخصه HSE می باشد، از جمله: درگیری قسمت داخلی لوب گیجگاهی و قسمت تحتانی لوب پیشانی، تب بالا تا حد ۳۹ تا ۴۱ درجه سانتی گراد، و پیشرفت زودرس به سمت کاهش سطح هوشیاری^(۸). بیمار ما، دارای تب بالا و دچار درگیری لوب پیشانی بود و سطح هوشیاری وی سریعاً به حالت اغما تنزل پیدا کرد. اگرچه در کمتر از ۱۰ درصد از مبتلایان به آنسفالیت HSV-1، سابقه تب خال مشاهده می شود^(۸)، اما در بیمار ما چنین تظاهری وجود نداشت. احتمالاً وی در گذشته دچار عفونت بی علامت با HSV-1 شده است. PCR مایع مغزی نخاعی روش تشخیص انتخابی HSE می باشد^(۹). Whitely و Lakeman حساسیت ۹۸ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد برای این آزمون گزارش نمودند^(۱۰).

روش تشخیص قطعی^۱ برای HSE بیوپسی مغز همراه با شناسایی HSV در بافت به وسیله کشت سلولی و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی می باشد (حساسیت ۹۹ درصد و ویژگی ۱۰۰ درصد)، اما با پیدایش PCR، به ندرت از آن استفاده می شود.

از آنجا که بیمار ما با تظاهرات هرپسیون مغز مراجعه کرده بود، کرانیوتومی و تخلیه خونریزی مغزی و بافت نکروتیک ضروری به نظر می رسید و به همین دلیل برای PCR ویروس هرپس سیمپلکس به جای مایع مغزی نخاعی، از نمونه بافتی استفاده شد.

2. synthetic

1. gold standard

مراجع

- Matsuda K, Watanabe T, Abo Y *et al.* Severe complications of Ulcerative Colitis after high dose prednisolone and azathioprine treatment. *J Gastroenterol* 1999; 34: 390-4.
- Present Dh, Meltzer SJ, Krumholz MP *et al.* 6-mercaptopurine in treatment of Inflammatory Bowel Disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
- Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33 (suppl): 92-9.
- Actis GC, Bresso F, Astegiano M *et al.* Safety and efficacy of Azathioprine in the maintenance of Cyclosporine-induced remission of Ulcerative colitis. *Aliment pharmacol Ther* 2001; 15: 1307-11.
- Korelitz BI, Fuller SR, Warman JI *et al.* Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 424-6.
- Baringer JR, Klassen T, Gramm F. Experimental herpes simplex virus encephalitis. *Arch Neurol* 1976; 33: 442-6.
- Whitley RJ. Herpes simplex virus infections of the central nervous system. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 2A): 61.
- Glusckman SJ. Causes and treatment of viral encephalitis. UpToDate. Version 11.3.
- Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 414-20.
- Lakeman FD, Whitley RJ. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-63.