

# Neurological localization of viral infections in children

## Lokalizacja neurologiczna infekcji wirusowych u dzieci po przeszczepie komórek hematopoetycznych

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 1 (3) 2008

Case report/Opis przypadku

---

AGNIESZKA ZAUCHA-PRAŻMO<sup>1</sup>, MIROŚLAW JASIŃSKI<sup>2</sup>, KATARZYNA DRABKO<sup>1</sup>,  
MARTA CHOMA<sup>1</sup>, BEATA WÓJCIK<sup>1</sup>, JERZY R. KOWALCZYK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

<sup>2</sup> Wydział Pielęgniarstwa Neurologicznego i Nauk o Zdrowiu AM w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Krzysztof Turowski

III Katedra Pediatrii, Endokrynologii i Neurologii Dziecięcej AM w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Leszek Szewczyk

---

Address for correspondence/Adres do korespondencji:

Dr n. med. Agnieszka Zaucha-Prażmo

Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie

Dziecięcy Szpital Kliniczny

ul. Chodźki 2, 20-930 Lublin, Poland

tel. 691731188, e-mail: a.prazmo@am.lublin.pl

### Statistic/Statystyka

---

Word count/Liczba słów 1331/1147

Tables/Tabele 0

Figures/Ryciny 0

References/Piśmiennictwo 9

---

Received: 04.10.2007

Accepted: 12.11.2007

Published: 27.02.2008

### Summary

Herpes virus infections, especially CMV and EBV, are common in patients after haematopoietic cells transplantation.

Two children who underwent allogeneic stem cell transplantation and in a course of viral infections developed neurological complications (myelitis and radiculitis) were described.

**Key words:** neurological complications, haematopoietic cell transplantation, CMV

### Streszczenie

Infekcje wirusami z grupy herpes, szczególnie wirusem cytomegalii (CMV) i wirusem Ebstein-Barra (EBV), są częstymi przyczynami powikłań u osób leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych. Zażycie układu nerwowego nie jest częstą manifestacją tych infekcji. W pracy przedstawiamy opisy przypadków dwojga dzieci, u których w wyniku infekcji wirusami wirusowych (CMV, EBV) po alogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych wystąpiły powikłania neurologiczne pod postacią zapalenia rdzenia (myelitis) i korzeni nerwowych (radiculitis).

**Słowa kluczowe:** powikłania neurologiczne, przeszczepienie komórek krwiotwórczych, CMV, EBV.

Transplantations of haematopoietic cells may be connected with the risk of severe organs complications, including these from the side of central nervous system (CNS). Described frequency of these complications varies from about 10 to 50% [1].

Infections caused by viruses from herpes group, especially by cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV), are frequent reasons of complications in patients treated by haematopoietic cells transplantation. In early posttransplantation period, when immune system of the patient is not efficient yet, reactivation of herpes viruses infection or primary infection in seronegative patients before transplantation may occur [2, 3]. Infectious complications appear more frequently after allogeneic than autologic transplantations. Risk factors are seropositivity of recipient, depletion of lymphocytes T in transplantation material, transplantation from unrelated donor, graft-versus-host disease (GvHD) and improper, late hematopoietic reconstitution after transplantation [2, 4]. Clinically active infection with cytomegalovirus may manifest itself in fever, fatigue, leucopenia, liver dysfunctions, hepatitis, colitis, chorioretinitis, myelitis and pneumonia. Because symptomatic disease caused by CMV is connected with high mortality rate in patients after transplantation, preceding treatment consisting in including antiviral drugs (ganciclovir, foscavir) is a rule in presymptomatic period on the basis of positive result of pp65 antigen of cytomegalovirus or examination by PCR method [2, 4]. Infection with EBV virus is less frequent and its preliminary clinical symptoms may be similar to these occurring in case of CMV infection, and the presence of EBV is stated in blood by PCR method. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), characterized by uncontrolled proliferation of lymphatic system, which is a life-threatening complication, may occur in patients after transplantation with EBV infection and simultaneous lymphocytes T dysfunction (3, 5, 6).

Two cases of viral infections concerning central nervous system that occurred as complications of haematopoietic cells transplantation are presented in the paper.

#### CASE 1

4-year-old girl with diagnosed myelodysplastic syndrome (MDS) 3 months after diagnosis underwent haematopoietic cells transplantation of peripheral blood from unrelated compatible donor (MUD). At the moment of transplantation the patient was seropositive in the direction of CMV, and the donor was CMV seronegative.

Conditioning treatment (busulphan, cyclophosphamide, melphalan + cyclosporine, methotrexate) and early posttransplantation period passed without complications. Haematological restitution was correct, complete donor chimerism in peripheral blood was stated by PCR method on 24th day after transplantation. Developmental disorder of CNS of Danddy-Walker type was diagnosed on +20 day in CT examination of head performed because of symptoms of intracranial hypertension. Reac-

Transplantacje hematopoetycznych komórek krwiotwórczych mogą wiązać się z ryzykiem poważnych powikłań narządowych, w tym ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Opisywana częstość tych powikłań waha się od około 10 do 50% [1].

Infekcje wirusami z grupy herpes, szczególnie wirusem cytomegalii (CMV) i wirusem Epstein-Barra (EBV), są częstymi przyczynami powikłań u osób leczonych transplantacją komórek krwiotwórczych. We wczesnym okresie przeszczepowym, kiedy pacjent nie ma jeszcze sprawnego systemu immunologicznego, może dochodzić do reaktywacji zakażeń wirusami herpes lub do pierwotnego zakażenia u pacjentów seronegatywnych przed transplantacją [2,3]. Powikłania infekcyjne występują częściej po przeszczepach alogenicznym, niż autologicznym. Czynnikiem ryzyka są to seropozytywność biorcy, deplecja limfocytów T w materiale przeszczepowym, przeszczep od dawcy niespokrewnionego, choroba przeszczep p-gospodarzowi (GvHD) oraz nieprawidłowa, opóźniona rekonstrukcja hematologiczna po przeszczepie [2,4]. Klinicznie aktywna infekcja cytomegalowirusowa może objawiać się gorączką, zmęczeniem, leukopenią, zaburzeniami funkcji wątroby, zapaleniem wątroby, colitis, chorioretinitis, myelitis (zapaleniem rdzenia kręgowego), zapaleniem płuc. Ponieważ objawowa choroba wywołana CMV wiąże się z wysoką śmiertelnością u pacjentów po transplantacji, zasadą jest leczenie wyprzedzające polegające na włączeniu leku przeciwwirusowego (gancyklowir, foscavir) w okresie przedobjawowym na podstawie dodatniego wyniku antygeny pp65 wirusa cytomegalii lub badania metodą PCR [2,4]. Zakażenie wirusem EBV jest mniej częste i jego kliniczne objawy wstępne mogą być podobne do występujących przy zakażeniu CMV, a we krwi metodą PCR stwierdza się obecność EBV. U osób po transplantacji przy zakażeniu EBV i jednoczesnym upośledzeniu funkcji limfocytów T może wystąpić poprzyszczepowa choroba limfoproliferacyjna - PTLD (post-transplant limfoproliferative disorder) charakteryzująca się niekontrolowaną proliferacją układu chłonnego, która jest powikłaniem zagrażającym życiu (3,5,6).

W pracy prezentujemy 2 przypadki infekcji wirusowych dotyczących centralnego układu nerwowego, które wystąpiły jako powikłania transplantacji komórek krwiotwórczych.

#### PRZYPADK 1

4-letnia dziewczynka z rozpoznany zespołem mielodysplastycznym (MDS) 3 miesiące po postawieniu diagnozy została poddana transplantacji komórek krwiotwórczych krwi obwodowej od zgodnego dawcy niespokrewnionego (MUD). W momencie przeszczepu pacjentka była seropozytywna w kierunku CMV, dawca był CMV seronegatywny.

Leczenie kondycjonujące (busulfan, cyklofosfamid, melfalan + cyklosporyna, metotrexat) i wczesny okres poprzyszczepowy przebiegały bez powikłań. Odnowa hematologiczna była prawidłowa, całkowity chimeryzm

tivation of CMV infection was stated on 25 day after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on the basis of pp 65 antigenemia in peripheral blood and preceding treatment with ganciclovir and then with foscavir was added because of increase of CMV antigenemia. The treatment was carried out for 5 weeks and gradual decrease of pp65 antigenemia in peripheral blood was observed. In that time very strong pain of lower extremities and lumbosacral area with disturbances of standing and walking occurred in the child. Symptoms of radiculitis – progressing decreased muscle power, hyporeflexia within lower extremities and positive radical signs – were stated by neurological examination. Blepharoptosis and nystagmus occurred after few days. Presence of mononuclear cells (50/ul) and cytomegalovirus by PCR method was stated in cerebrospinal fluid. Simultaneously, PCR test in the direction of CMV presence in peripheral blood was negative as well as tests in blood and in cerebrospinal fluid for the presence of other viruses – HHV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8. MRI examination of spinal cord showed thickening of spinal cord and radices of cauda equina. Antiviral therapy was continued observing very slow regression of symptoms and improvement of general state of the child. Decreased muscle power of lower extremities and hyporeflexia as well as disequilibrium was observed again after about 4 weeks. Actually the girl is 3 years after transplantation in complete remission of primary disease, without neurological defects except for disequilibrium. She is under permanent neurological care because of Dandy-Walkera syndrome.

## CASE 2

6-year old boy with X-linked adrenoleucodystrophy (ALD-X) was subjected to hematopoietic cell retransplantation of bone marrow from totally compatible related donor in asymptomatic period of primary disease. First bone marrow transplantation from the same donor performed 2 years earlier resulted in graft rejection. At the moment of transplantation the patient and the donor were EBV seropositive. Conditioning treatment (fludarabine, thiotepa, melphalan + cyclosporine, ATG, methotrexate, orthoclone-OKT3) passed without complications. Haematological restitution was correct. Complete donor chimerism was stated by FISH examination of peripheral blood on 20 day after transplantation. Pain of lower extremities making impossible standing and walking occurred on +35 day and simultaneously rash of GvHD character appeared on skin. Presence of cytomegalovirus in peripheral blood was stated by PCR examination and ganciclovir therapy was started. State of the boy got worse in next few days, pain ailments of back and lower extremities intensified; decreased muscle power, skin hyperaesthesia, hoarseness and dysphagia were observed. Radical and meningeal symptoms were stated by physical examination. Presence of mononuclear pleocytosis (250/ul) and Ebstein-Barr virus by PCR method was stated in cere-

dawcy we krwi obwodowej stwierdzono metodą PCR w dobie 24 po transplantacji. W dobie +20 rozpoznano zaburzenie rozwojowe CUN typu Danddy-Walkera w badaniu CT głowy wykonanym z powodu objawów nadeśnięcia śródczaszkowego. Reaktywację zakażenia CMV stwierdzono w dobie 25 po HSCT na podstawie antygenemii pp 65 we krwi obwodowej i włączono leczenie wyprzedzające gancyklowirem, a następnie foscavirem z powodu narastania antygenemii CMV. Leczenia prowadzono przez 5 tygodni obserwując stopniowe obniżanie się antygenemii pp65 we krwi obwodowej. W tym czasie u dziecka pojawił się bardzo silny ból kończyn dolnych i okolicy lędźwiowo-krzyżowej z zaburzeniami stania i chodzenia. Badaniem neurologicznym stwierdzono objawy zapalenia korzeni rdzeniowych (radiculitis) – postępujące osłabienie siły mięśniowej, osłabienie odruchów w obrębie kończyn dolnych oraz dodatnie objawy korzeniowe. Po kilku dniach wystąpiło opadanie powieki i oczopląs. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono obecność komórek jednojądrzastych (50/ul) oraz badaniem metodą PCR wirusa cytomegalii. Jednocześnie test PCR w kierunku CMV we krwi obwodowej był ujemny. Podobnie testy w we krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym na obecność innych wirusów – HHV, EBV, HHV6, HHV7, HHV8. Badanie MRI rdzenia kręgowego wykazało pogrubienie rdzenia i korzeni rdzeniowych ogona końskiego. Kontynuowano leczenie przeciwwirusowe obserwując bardzo powolne ustępowanie objawów i poprawę stanu ogólnego dziecka. Po około 4 tygodniach obserwowano jeszcze osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych i osłabienie odruchów oraz zaburzenia równowagi. Aktualnie dziewczynka jest 3 lata po przeszczepie w całkowitej remisji choroby zasadniczej, bez ubytków neurologicznych poza zaburzeniami równowagi. Jest pod stałą opieką neurologa z powodu zespołu Dandy-Walkera.

## PRZYPADK 2

Chłopiec 6-letni z adrenoleukodystrofią sprzężoną z chromosomem X (ALD-X) został poddany retransplantacji komórek krwiotwórczych szpiku kostnego od całkowicie zgodnego dawcy rodzinnego w okresie bezobjawowym choroby zasadniczej. Pierwsza transplantacja szpiku od tego samego dawcy przeprowadzona 2 lata wcześniej zakończyła się odrzuceniem przeszczepu. W momencie przeszczepu pacjent i dawca byli EBV seropozytywni. Leczenie kondycjonujące (fludarabina, thiotepa, melfalan + cyklosporyna, ATG, methotrexate, orthoclone-OKT3) przebiegało bez powikłań. Odnowa hematologiczna była prawidłowa. W dobie 20 po przeszczepie badaniem FISH krwi obwodowej stwierdzono pełny chimeryzm dawcy. W dniu +35 pojawił się ból kończyn dolnych uniemożliwiający stanie i chodzenie, jednocześnie na skórze pojawiła się wysypka o charakterze GvHD. Badaniem PCR w krwi obwodowej stwierdzono obecność wirusa cytomegalii i rozpoczęto leczenie gancyklowirem. Stan chłopca w ciągu następnego dnia stopniowo pogarszał się, nasiliły się dolegliwości bólowe pleców i kończyn dol-

brospinal fluid. Magnetic resonance of spinal cord showed thickening of radices of cauda equina and spinal cord on the whole length. Diagnosing radiculitis against the background of EBV infection, antiviral and anti-inflammatory treatment as well as rehabilitation was continued. Pain aliments gradually retreated, the boy began to sit and extend his legs in knees and he started to walk after 4 weeks.

## DISCUSSION

Neurological complications are one of the severe, life-threatening complications occurring in patients after haematopoietic cell transplantation. Frequency of their appearance varies from about 10 to 50%. The most frequently they are caused by cyclosporine toxicity, generalized mycotic, bacterial and viral infections and intracranial bleedings. These complications are more often observed in patients after allogeneic transplantations [1, 7]. Viral infections are frequent complications in patients after haematopoietic cell transplantation, in which as a result of applied treatment immune system functioning is significantly disturbed. These infections occur more often in patients after allogeneic than autologous transplantations [2, 4]. Viruses from herpes group, where cytomegalovirus and Epstein-Barr virus belong to, remain in latent state in the organism of seropositive recipient and in the period of immunosuppression secondary infection may develop. In seronegative recipients before transplantation, primary infection may occur caused by herpes viruses derived from seropositive donor or from blood preparations. In initial period of the disease the infections are asymptomatic, in symptomatic period these infections may manifest themselves with fatigue, leucopenia, liver dysfunction as well as myeloradiculitis, retinitis, choroiditis, or especially danger cytomegaloviral pneumonia or lymphoproliferative disorder caused by Epstein-Barr virus [2, 8].

Symptoms of neuroinfection (radiculitis) caused by Herpes viruses (CMV and EBV) occurred in presented patients. In the first case CMV antigenemia in blood had been stated 5 weeks before neurological signs appeared, and at the moment of their appearance pp65 antigen in peripheral blood was negative, in the second case the presence of EBV DNA was stated at the moment of the first clinical symptoms occurrence. In the study presented by Matthes-Martin et al. median of time between statement of CMV virus presence in blood by PCR method and disease symptoms occurrence amounted to 4.5 weeks, in the study performed by Gor the median amounted to 70 days [2, 8].

Very important risk factor of viral infections occurrence after transplantation is serological status of the donor and the recipient before transplantation. As it was shown in many studies seropositive recipients had increased risk of infection reactivation occurrence [2, 4]. Especially, if haematopoietic cells donor is seronegative [2, 8]. In the first presented case at the moment of trans-

nych, obserwowano osłabienie siły mięśniowej, przeczulicę skóry, chrypkę i zaburzenia połykania. Badaniem fizykalnym stwierdzano objawy oponowe i korzeniowe. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono pleocytozę jednojądrzastą (250 /ul) oraz badaniem metodą PCR obecność wirusa Epstein-Barra). Rezonans magnetyczny rdzenia kręgowego wykazał pogrubienie korzeni ogona końskiego i rdzenia kręgowego na całej długości. Rozpoznając zapalenie korzeni rdzeniowych na tle zakażenia EBV kontynuowano leczenie przeciwwirusowe, leczenie przeciwzapalne i rehabilitację. Dolegliwości bólowe stopniowo ustępowały, chłopiec zaczął siadać i prostować nogi w kolanach, po około 4 tygodniach chodzić.

## DYSKUSJA

Powikłania neurologiczne są jednymi z ciężkich, zagrażających komplikacji występujących u pacjentów po transplantacjach komórek krwiotwórczych. Częstość ich występowania waha się od około 10 do 50%. Najczęściej spowodowane są one toksycznością cyklosporyny, uogólnionymi infekcjami grzybiczymi, bakteryjnymi i wirusowymi, krwawieniami śródczaszkowymi. Powikłania te częściej obserwowane są u osób po przeszczepach allogenicznym [1,7]. Zakażenia wirusowe są częstymi powikłaniami u osób po przeszczepach komórek krwiotwórczych, u których w wyniku stosowanego leczenia funkcjonowanie układu immunologicznego jest znacznie zaburzone. Infekcje te częściej występują u chorych po przeszczepach allogenicznym, niż autologicznym [2,4]. Wirusy z grupy herpes, do których należą wirus cytomegalii i Epstein-Barra pozostają w stanie latentnym w organizmie seropozytywnego biorcy i w okresie immunosupresji może rozwijać się wtórna infekcja. U biorców seronegatywnych przed transplantacją, może dochodzić do pierwotnej infekcji wirusami herpes, pochodzącymi np. od seropozytywnego dawcy lub z preparatów krwi. W początkowym okresie choroby zakażenia te są bezobjawowe, w okresie objawowym infekcje te mogą manifestować się zmęczeniem, leukopenią, zaburzeniami funkcji wątroby, a także jako zapalenie rdzenia i korzeni rdzeniowych, zapalenie siatkówki, naczyńiówki, czy szczególnie groźne cytomegalowirusowe zapalenie płuc lub choroba limfoproliferacyjna wywołana wirusem Ebsteina-Barra [2,8].

U prezentowanych pacjentów wystąpiły objawy neuroinfekcji (radiculitis) wywołanych wirusami Herpes (CMV i EBV). W pierwszym przypadku antygenem CMV we krwi stwierdzono 5 tygodni przed wystąpieniem objawów neurologicznych, a momencie ich wystąpienia antygen pp65 w krwi obwodowej był ujemny, w przypadku drugim obecność DNA EBV stwierdzono dopiero w momencie wystąpienia pierwszych objawów klinicznych. W badaniu przedstawianym przez Matthes-Martin i współpracowników mediana czasu pomiędzy stwierdzeniem obecności wirusa CMV we krwi metodą PCR, a wystąpieniem objawów choroby wynosiła 4,5 tygodnia, w badaniu Gor'a mediana ta wynosiła 70 dni [2,8].

plantation the patient was CMV seropositive and the donor was seronegative, in the second case the donor and the recipient were seropositive in the direction of EBV infection.

Many studies proved that transplantations from unrelated donor increased risk of cytomegaloviral infections occurrence [4, 9]. In presented paper haematopoietic cells derived from unrelated donor only in case of one patient. In case of the second child bone marrow retransplantation was performed what also could increase risk of infection occurrence.

Bardzo istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia infekcji wirusowych po transplantacji jest status serologiczny biorcy i dawcy przed przeszczepem. Jak wykazano w wielu badaniach seropozytywni biorcy mają zwiększone ryzyko wystąpienia reaktywacji zakażenia [2,4]. Szczególnie jeśli dawca komórek krwiotwórczych jest seronegatywny [2,8]. W pierwszym z przedstawianych przypadków w momencie przeszczepu pacjentka była CMV seropozytywna, dawca był seronegatywny, w przypadku biorca i dawca byli seropozytywni w kierunku zakażenia EBV.

W wielu badaniach wykazano, iż transplantacje od dawcy niespokrewnionego zwiększają ryzyko wystąpienia infekcji cytomegalowirusowych [4,9]. W prezentowanej pracy tylko u jednego z pacjentów komórki krwiotwórcze pochodziły od niespokrewnionego dawcy. Z kolei u drugiego dziecka przeprowadzono retransplantację szpiku, co również mogło zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażenia.

#### References/Piśmiennictwo:

1. **Uckan D., Cetin M., Ygitkanli I. i wsp.** Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2005,35, 71-76.
2. **Gor. D, Sabin C, Prentice HG i wsp.** Longitudinal fluctuations in cytomegalovirus load in bone marrow transplant patients: relationship between peak virus load, donor/recipient serostatus, acute GvHD and CMV disease. *Bone Marrow Transplant*; 1998, 21, 597-605.
3. **Monthy M., Faucher C., Vey N i wsp.** High rate of secondary viral and bacterial infections in patients undergoing allogeneic bone marrow mini-transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26, 251-255.
4. **Nakamura R., Cortez K., Solomon S. i wsp.** High-dose acyclovir and pre-emptive gancyclovir to prevent cytomegalovirus disease in myeloablative and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30, 235-243.
5. **Karst J., Konopka L.** Poprzeszczepowa choroba limfoproliferacyjna. *Onkol Pol*, 2005, 8/4, 209-216.
6. **Wang L-C., Lu M-Y., Yu J. i wsp.** T cell lymphoproliferative disorder following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26, 839-897.
7. **Iguchi A., Kobayashi R, Yoshida M i wsp.** Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*, 1999, 24, 647-652.
8. **Matthes-Martin S.** Pre-emptive treatment of CMV DNAemia in paediatric stem cell transplantation: the impact of recipient and donor serostatus on the incidence of CMV disease and CMV related mortality. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31, 803-809.
9. **Zaia JA.** Prevention and management of CMV-related problems after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29, 633-638.