

# Progresivna multifokalna levkoencefalopatija po rituksimabu pri bolniku z recidivnim limfomom plaščnih celic v popolni remisiji

Tanja Roš, Matej Horvat, Mara Popović, Barbara Jezeršek Novaković

## Izvleček

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je redko in običajno smrtno demielinizacijsko obolenje možganov, ki se razvije skoraj izključno pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo in je posledica reaktivacije latentne okužbe s polioma virusom JC. V zadnjih letih so opisani tudi primeri PML po zdravljenju z rituksimabom. Predstavljamo naš prvi potrjeni primer PML pri 55-letnem HIV-negativnem bolniku z recidivnim limfomom plaščnih celic, pri katerem smo raka uspešno zdravili s kemoterapijo in rituksimabom ter z avtologno presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC). S primerom želimo opozoriti na pomembnost PML v diferencialni diagnozi pri bolnikih z napredujočo nevrološko simptomatiko in imunsko pomanjkljivostjo po zdravljenju limfoma z rituksimabom ter pomembnost zgodnjega prepoznavanja te bolezni z dokazom JC-virusne okužbe v likvorju ali v vzorcu stereotaktične biopsije možganov.

## Uvod

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija je redko napredujoče demielinizacijsko obolenje možganov, ki je posledica reaktivacije latentne JC (začetni prvi opisane bolnika s PML) virusne (JCV) okužbe (1). Po zapisih v literaturi je do 86 % odrasle populacije seropozitivne za JCV, torej so imeli v preteklosti asimptomatsko okužbo z JCV, ki pri večini ostaja latentna (2). Bolezen se razvije skoraj izključno pri imunsko oslabljenih bolnikih po zdravljenju raka, po presaditvi ter pri bolnikih z AIDS-om in avtoimunskimi obolenji. Pri velikem deležu bolnikov je bolezen smrtna (3). Aktiviran JCV se v visokih koncentracijah kopiči v jedrih oligodendroglije, ki tvori mielin, povzroči citolizo in posledično tudi demielinizacijo (4).

Bolezen je bila prvič opisana pred 50 leti pri bolniku s kronično limfocitno levkemijo in Hodgkinovim limfomom (5). Prevalenca PML se je po pojavu AIDS-a povečala (5 %), hkrati pa so poročali o več primerih PML pri HIV-negativnih bolnikih s hematološkimi vrstami raka (0,07 %), posebno pri kronični limfocitni levkemiji (6). V klinični raziskavi Korálnika in sodelavcev je 80 % bolnikov s PML imelo AIDS, 13 % hematološke raka, 5 % presaditev in 2 % kronična vnetna obolenja (7). Pred epidemijo AIDS-a je bilo več kot 60 % PML pri bolnikih z limfoproliferativnimi obolenji. Z uvedbo monoklonskih oz. tarčnih zdravil pa je vedno več poročil o PML pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z natalizumabom (Tysabri) (8, 9), in pri bolnikih z limfoproliferativnimi obolenji (limfomi, levkemije) ter kroničnimi imunskimi obolenji (npr. revmatoidni artritis, sistemski lupus eritematosus) po zdravljenju z rituksimabom (MabThera) (10). Leta 2006, 9 let po odobritvi rituksimaba za klinično uporabo, je bil objavljen prvi primer PML po rituksimabu pri bolniku z Nehodgkinovim limfomom (11).

V prispevku je predstavljen naš prvi potrjeni primer PML pri bolniku z recidivnim limfomom plaščnih celic po zdravljenju z več redi kemoterapije (KT), rituksimabom, radioterapijo (RT) in avtologno presaditvijo perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC).

## Prikaz primera

48-letni bolnik je v začetku leta 2004 na Onkološkem inštitutu začel zdravljenje zaradi limfoma plaščnih celic, v kliničnem stadiju IV A, z lokalizacijami limfoma v bezgavkah v prsnem košu in trebuhu, v vranici in kostnem mozgu. Bolnik je bil brez pridruženih bolezni in razvad, brez B-simptomov, ob postavitvi diagnoze limfoma v stanju zmogljivosti po WHO 0. Rezultati krvnih preiskav so bili brez bistvenih odstopanj od normalnih, serološke preiskave za HIV ter hepatitis B in C pa so bile negativne. Od aprila 2004 do januarja 2005 je prejel 10 krogov sistemske KT s klorambucilom in prednizolonom. Dosežen je bil popoln odgovor bolezni.

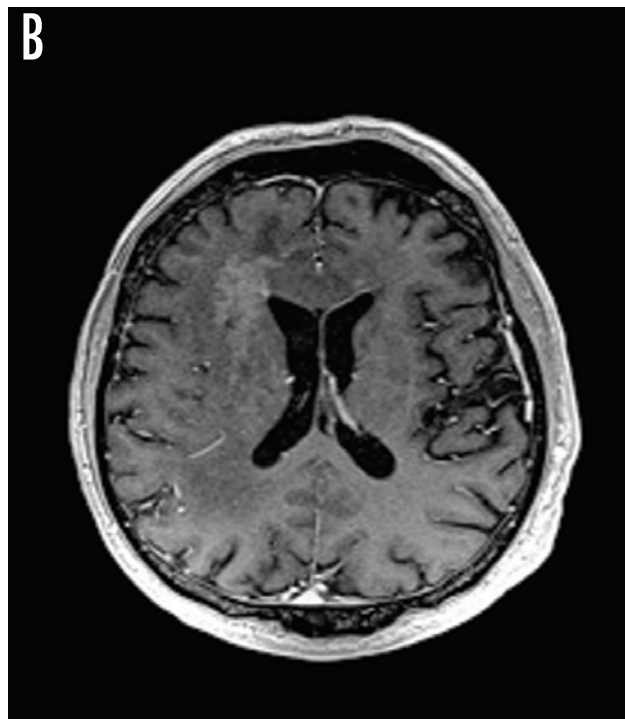
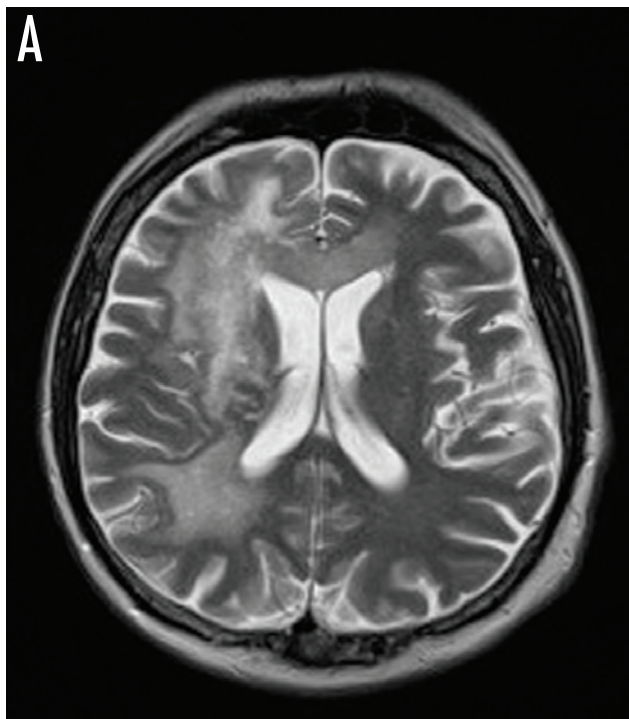
Ob rednih kliničnih kontrolah je bila v marcu 2008 ugotovljena prva ponovitev limfoma z lokacijo v desni in levi veki. Obsevani sta bili s TD 30,6 Gy.

V oktobru 2008 je bila ugotovljena druga ponovitev limfoma v bezgavkah desno na vratu in obojestransko supraklavikularno. Obsevane so bile s TD 30,6 Gy.

V maju 2009 je bila ugotovljena tretja ponovitev bolezni obojestransko v dimeljskih in pazdušnih bezgavkah ter v bezgavkah trebuha. Uvedena je bila sistemska imunokemoterapija z R-CHOP (rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin in prednizolon). Po 3 ciklih je bila v juliju 2009 dosežena le stagnacija bolezni, zato je bilo sistemsko zdravljenje zamenjano z R-FC (rituksimab, fludarabin in ciklofosamid). Po 4 ciklih R-FC je prejel ciklofosamid (4 g/m<sup>2</sup>), 2 aplikaciji rituksimaba, začel je tudi z zbiranjem perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC) za avtologno presaditev. Ostanek limfomske mase v trebuhu je bil obsevan s TD 22 Gy. Kontrolne preiskave serologije za hepatitis B in C, HIV, lues, toksoplazmozo in CMV so bile negativne. V februarju 2010 je imel obsevanje celotnega telesa (TBI) z 12 Gy v kombinaciji s ciklofosamidom (7 g/m<sup>2</sup>) in avtologno presaditev PKMC. V aprilu in avgustu 2010 je prejel 2 sklopa konsolidacijskega rituksimaba, skupno 8 krogov. S tem je bilo zdravljenje recidivnega limfoma plaščnih celic končano. Bolnik je skupno prejel 19 krogov rituksimaba v polnem odmerku. Potem je bil redno klinično spremljan. Ponovitev limfoma v času kliničnega spremljanja ni bila potrjena.

V maju 2011, 9 mesecev po končanem zdravljenju z rituksimabom, je bil sprejet zaradi napredujoče dvomesečne mišične oslabelosti, izpadov vidnega polja, nezanesljivosti pri hoji. Stanje zmogljivosti bolnika po WHO je

**Slika 1.** MRI možganov (maj 2011). V beli možganovini desne hemisfere in sprednjega dela korpus kalozuma, tudi subkortikalno, je na sekvenci T2 hiperintenzivno območje (A), na T1 pa hipointenzivno, ki se je po aplikaciji KS mestoma lisasto opacificiralo (B).



bilo 3. Ob nevrološkem pregledu je bil še samostojno pokreten, časovno in deloma krajevno dezorientiran, osebno in prostorsko primerno orientiran. Deloval je upočasnjeno, odgovarjal je z latenco. Prisotna je bila levostranska homonimna hemianopsija, blaga hemipareza levo, pareza pogleda v levo in blago zanašanje pri hoji v levo. Motena je bila orientacija levo-desno, prisotni so bili elementi konstrukcijske apraksije, deloma je bilo okrnjeno tudi tekoče govorjenje.

Magnetnoresonančna preiskava (MRI) možganov v maju 2011 je v beli možganovini desne hemisfere ter sprednjega dela korpusa kalozuma na sekvencah T2 in FLAIR pokazala hiperintenzivno področje, na T1 pa hipointenzivno. To se je po aplikaciji kontrastnega sredstva mestoma lisasto opacificiralo (slika 1). Podan je bil sum, da gre za ponovitev limfoma v osrednjem živčevju (OŽ). Opravljena je bila lumbalna punkcija. V osnovnem pregledu likvorja je bilo  $12 \times 10^6/L$  Ly,  $528 \times 10^6/L$  Er, Hb 3, glukoze 1,9 mmol/L, proteinov 1,7 g/L. Citološki pregled likvorja za maligne limfomske celice je bil negativen, imunofenotipizacija s pretočnim citometrom je pokazala le T-limfocite. Pregled likvorja za nevrotropne viruse, bakterije (vključno z *Borrelia burgdorferi*) in toksoplazmozo je bil negativen. Kontrolne serološke preiskave za HIV, CMV ter hepatitis B in C so bile negativne. S kontrolnimi preiskavami smo izključili ponovitev limfoma zunaj OŽ, visoko v diferencialni diagnozi pa je bil relaps limfoma v možganih, zato je bila junija 2011 opravljena stereotaktična biopsija možganov. Patohistološke spremembe v odvzetem vzorcu so bile značilne za PML (slika 2): povečana jedra oligodendroglije, reaktivni astrociti bizarnih oblik, penasti makrofagi in propadanje mielina ob ohranjenih aksonih. S hibridizacijo in situ (ISH) smo dokazali prisotnost JCV v jedrih oligodendroglije. Naknadna ocena sprememb na MRI možganov je pokazala, da so značilne za PML.

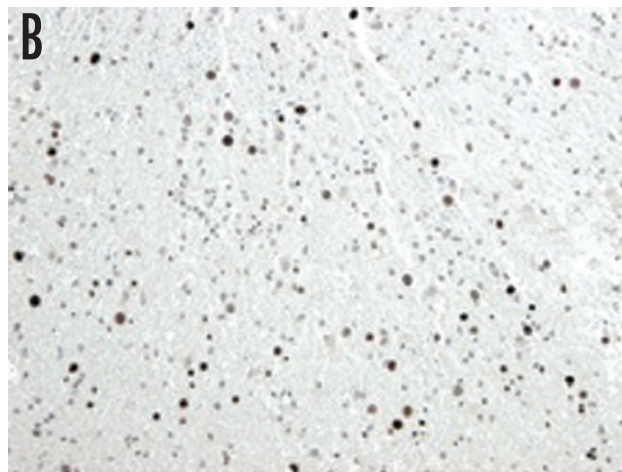
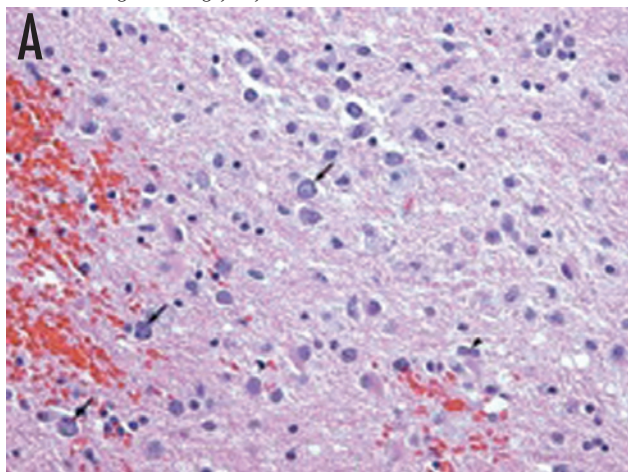
V 3 tednih diagnostičnih postopkov je pri bolniku prišlo do poslabšanja levostranske spastične hemipareze, pokreten je bil le ob opori, glavo in pogled je devijiral v desno. Drugi nevrološki simptomi in znaki so ostajali nespremenjeni.

Glede na to, da ni dokazano učinkovitega zdravljenja PML, da je bilo imunosupresivno zdravljenje končano že v avgustu 2010 in da je bil bolnik HIV-negativen, smo se po razpoložljivi literaturi, ki je navajala nekaj primerov učinkovitega zdravljenja tovrstnih bolnikov, ter po posvetu z infektologom odločili za poskus zdravljenja z antimalarikom meflokinom (Lariam) v odmerku po 500 mg 2-krat na teden in z antipresivom mirtazipinom (Mirzaten) v odmerku po 7,5 mg na dan 1 teden, nato pa po 15 mg na dan. Bolnikovo stanje se je klinično nevrološko in nevroradiološko še naprej slabšalo. Kontrolni CT glave v avgustu 2011 je pokazal širjenje bolezni v frontalni režnji kontralateralne (leve) hemisfere, lezije v desni hemisferi pa so bile večje (slika 3). Zdravljenje z antimalarikom se ni izkazalo za učinkovito in je bilo v septembru 2011 ukinjeno. V oktobru je infektolog uvedel zdravljenje s protivirusnim zdravilom cidofovirjem (Vistide); bolnik je prejel 2 odmerka brez učinka na potek PML. Klinično in s preiskavami nismo ugotovili ponovitve limfoma. V novembru 2011 je bolnik umrl.

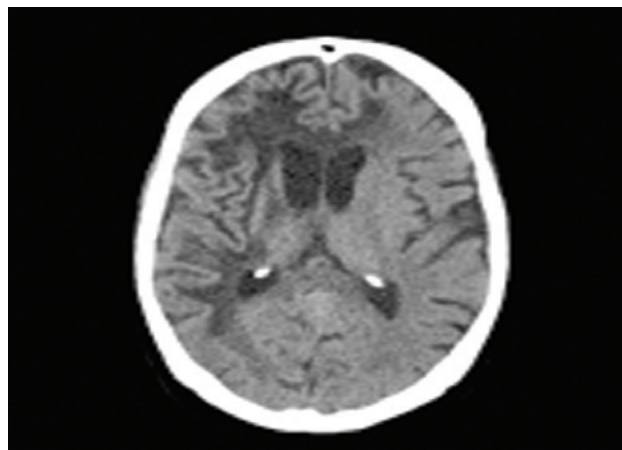
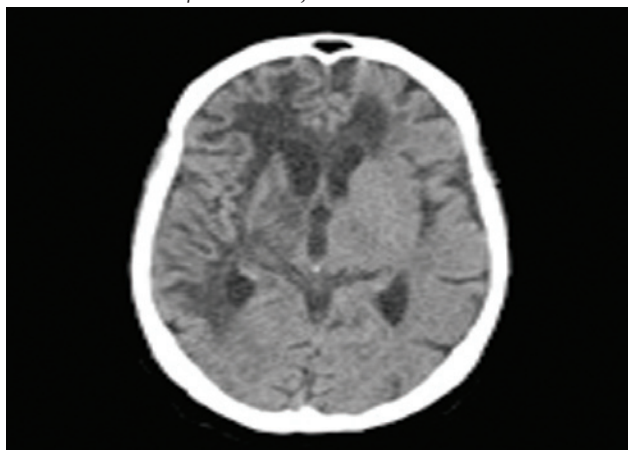
#### Razprava

PML je redko in večinoma smrtno napredujoče demielinizacijsko obolenje možganov, ki ga povzroča okužba z JCV in se pojavlja skoraj izključno pri imunsko oslabljenih bolnikih. Klinično diagnozo PML postavimo na podlagi nevroloških simptomov in znakov, značilnih MRI-sprememb v beli možganovini in potrditve JC-virusne DNK s polimerazno verižno reakcijo v likvorju. Potrdimo jo z biopsijo možganov, z ISH pa dokažemo JCV v tkivnem vzorcu (3). Da je histološka opredelitev nevroradioloških sprememb v možganih pri neka-

**Slika 2.** Mikroskopska slika stereotaktične biopsije možganov. A. Povečana jedra oligodendroglije (puščice), pomnoženi reaktivni astrociti, tudi dvojedni (glavica puščice) in penasti makrofagi. B. Hibridizacija in situ na virus JC pokaže številna z virusom izpolnjena jedra oligodendroglije (rjava barva).



**Slika 3.** CT glave (avgust 2011). Vidno je napredovanje bolezni v frontalni režnji kontralateralne (leve) hemisfere, lezije po konveksiteti desne hemisfere pa so izrazitejše.



terih bolnikov z limfomi nujna, opozarjajo primeri z avtopsijo potrjenih PML (12, 13). Poleg znane okužbe celic oligodendroglije možganov z JCV so z retrogradnim pregledom vzorcev možganov bolnikov s PML v 57 % našli demielinizacijske spremembe in v 50 % z JCV okužene nevrone tudi v možganski skorji. Pri 11 % bolnikov so našli okužene nevrone zunaj demielinizacijskih sprememb v možganski skorji (14).

Pri našem bolniku prvi pregled likvorja ni bil razširjen na ugotavljanje prisotnosti JCV, tudi MRI možganov ni pokazal več žarišč sprememb. V 2 tednih je bila opravljena stereotaktična biopsija spremenjene možganovine, ki je pokazala patohistološke spremembe, značilne za PML. Z ISH je bila potrjena JCV-okuzba. Retrogradno opravljeni pregled likvorja za JCV-okuzbo je bil pozitiven, tako da bi bolniku lahko prihranili invazivno stereotaktično biopsijo možganov. Vendar je treba upoštevati, da je pri bolniku na podlagi prvega odčitka MRI obstajal močan sum, da gre za ponovitev limfoma v OŽ, kar je bilo treba potrditi ali ovreči. Nekaj objavljenih primerov bolnikov z limfomi in PML po rituksimabu je imelo prvo testiranje likvorja za JCV-okuzbo negativno (glede na občutljivost testa in število kopij virusne DNK) oz. pozitivno šele pri poznejši lumbalni punkciji v poteku napredovanja PML ali pa je bil potrjen virus v bioptičnem vzorcu možganov (10,

15). Zdravljenje z rituksimabom lahko povzroči zmanjšanje števila limfocitov, ki se po navedbah v literaturi normalizira v 9 do 12 mesecih po končanem zdravljenju (16). Tudi pri našem bolniku smo po končanem zdravljenju z rituksimabom zaznali nekoliko zmanjšano število limfocitov, vendar se je v naslednjih 2 mesecih normaliziralo. Na podlagi značilnosti bolnikov s PML predpostavljajo, da so zmanjšano število limfocitov CD4+ in zmanjšane vrednosti serumskih IgG po zdravljenju z rituksimabom povezani s hitrejšo aktivacijo JCV v možganih (10, 17). Patogeneza PML po rituksimabu in drugih bioloških zdravilih je kompleksna in nepojasnjena. Berger je v svojem članku predstavil nekaj hipotez nastanka PML pri bolnikih s HIV-okuzbo in pri bolnikih, zdravljenih z biološkimi zdravili (18).

Za PML ni dokazano učinkovitega zdravljenja, razen opisov posameznih primerov uspešnega zdravljenja z antimalariki in protivirusnimi zdravili, ki smo jih neuspešno preizkusili tudi pri našem bolniku (19).

Bolnik, ob postavitvi diagnoze PML star 55 let, je bil od leta 2004 zdravjen zaradi recidivnega limfoma plašnih celic z več redi KT, imunoterapije z rituksimabom (19 odmerkov) in avtologno presaditvijo KMC. Vse to je prispevalo k njegovi

imunski oslabilnosti, razvoj PML pa je po poročanjih predvsem posledica rituksimaba, čeprav so primeri opisov PML tudi po zdravljenju s citostatikom fludarabinom, po postopkih za presaditev in v drugih primerih, posebno pred uvedbo rituksimaba v klinično uporabo (3). V juniju 2011 potrjena PML se je pri našem bolniku razvila 23 mesecev po začetku zdravljenja z rituksimabom, 9 mesecev od zadnje aplikacije rituksimaba in 15 mesecev po avtologni presaditvi PKMC. Od diagnoze limfoma do smrti je preteklo 90 mesecev, od prvih nevroloških simptomov do smrti 8 mesecev, od potrditve PML do smrti pa 5,5 meseca.

V prvi obsežnejši raziskavi Carsona in sodelavcev iz leta 2009 so predstavili značilnosti in preživetje 57 HIV-negativnih bolnikov s PML, ki so poleg imunosupresivnega zdravljenja prejeli tudi rituksimab, in sicer 52 bolnikov zaradi limfoproliferativnih obolenj (npr. kronična limfocitna levkemija, folikularni limfom, difuzni velikocelični B-limfom, limfom plaščnih celic), 2 bolnika zaradi SLE, 1 bolnik zaradi revmatoidnega artritisa, 1 bolnik zaradi idiopatske avtoimune pancitopenije in 1 bolnik zaradi imunske trombocitopenije. Srednje število prejetih odmerkov rituksimaba je bilo 6 (1–28). Njihovo srednje preživetje od zadnjega odmerka rituksimaba do potrditve PML je bilo 5,5 meseca, srednje preživetje od diagnoze PML pa 2 meseca. Smrtnost je bila 90-odstotna (10). Kot smo že omenili, je naš bolnik z 19 odmerki rituksimaba prejel precej več zdravila kot bolniki v raziskavi, ki so prejeli 6 odmerkov. Njegovo preživetje od diagnoze PML je bilo s 5,5 meseca daljše kot v raziskavi, kjer je bilo srednje preživetje 2 meseca.

Za zdravljenje s citozin arabinosidom (Ara-C) v priporočenih odmerkih se pri našem bolniku nismo odločili, ker nismo ugotovili ponovitve limfoma in ker je šlo za bolnika z močno oslabilnim imunskim sistemom. Ara-C bi pri bolniku verjetno povzročil dodatne ogrožajoče zaplete in je tudi po literaturi pri takšnih primerih kontraindiciran (19).

### Sklep

Predstavljeni bolnik s PML, ki je bila povezana z dolgotrajno imunsko zavoro po sicer uspešnem zdravljenju recidivnega limfoma plaščnih celic z imunokemoterapijo z rituksimabom in fludarabinom ter avtologno presaditvijo PKMC, je naš prvi potrjeni nevrološki zaplet z JCV-okuzbo. S širitvijo indikacij za imunomodulatorno zdravljenje z monoklonskimi protitelesi pri onkoloških in drugih bolnikih je v prihodnje pričakovati še kakšen primer PML. Namen predstavitve bolnika je hitrejša prepoznavna in diagnoza PML ob novih in napredujočih nevroloških znakih, poskus vpliva na potek bolezni v obdobju začetnih nevroloških motenj, čeprav za PML po rituksimabu še ni dokazano učinkovitega zdravljenja. Nepojasnjeno ostaja, zakaj kljub veliki prevalenci latentne okužbe z JCV, številnim bolnikom z oslabilnim imunskim odgovorom in številnim bolnikom, zdravljenih z rituksimabom, le redki razvijejo PML. Morda si v prihodnje lahko kaj obetamo od raziskav imunoloških kazalcev ogroženosti bolnikov za PML in od raziskav preprečevanja reaktivacije JCV.

### Viri

1. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257–60.
2. Major EO, Amemiya K, Tomatore CS, Houff SA, Berger JR. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 49–73.
3. Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 365–70.
4. Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 1999; 19: 193–200.
5. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukemia and Hodgkin disease. *Brain* 1958; 81: 93–111.
6. Garcia-Suarez J, de Miquel D, Krsnik I, Banas H, Arribas I, Burqaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: Impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005; 80: 271–81.
7. Koralnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises (Case 14-2004): a 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 2004; 350: 1882–93.
8. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369–74.
9. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol* 2009; 8: 28–31.
10. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113 (20): 4834–40.
11. Aksoy S et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1307–12.
12. Ota I, Katsura Y, Yoshida C et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in a patient with mantle cell lymphoma (Abstract). *Rinsho Ketsueki* 2010; 51 (12): 1786–8.
13. Freim Wahl SC, Folvik MR, Torp SH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a lymphoma patient with complete remission after treatment with cytostatics and rituximab: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2007; 26 (2): 68–73.
14. Wüthrich C, Koralnik IJ. Frequent infection of cortical neurons by JC virus in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (1): 54–65.
15. Chakraborty S, Tarantolo SR, Treves J, Sambol D, Hauke RJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a HIV-negative patient with small lymphocytic leukemia following treatment with rituximab. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 136–42.
16. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2003; 63: 803–43.
17. Hopfinger G, Plessl A, Grisold W, Klimpfinger M, Höftberger R, Berni R et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a patient with relapsed follicular lymphoma and low IgG levels and a low CD4+ lymphocyte count. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (12): 2367–69.
18. Berger JR. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discovery Medicine (Johns Hopkins Medicine. Continuing medical education)*. December 19, 2011.
19. <http://www.uptodate.com/progressive-multifocal-leukoencephalopathy>