

Kronik Lenfositik Lösemide Progresif Multifokal Lökoensefalopati: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Chronic Lymphocytic Leukemia: Case Report and Review of the Literature

Amber EKER,^a
Nedime SERAKINCI,^b
Kaya SÜER,^c
Deniz GRANİT,^d
Özgür TOSUN^e

^aNöroloji AD,
^bTıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
^cEnfeksiyon Hastalıkları AD,
^dİç Hastalıkları AD,
^eRadyoloji AD,
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Lefkoşa, KKTC

Geliş Tarihi/Received: 08.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 31.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Amber EKER
Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Lefkoşa,
KKTC/TRNC
ambereker@yahoo.com

ÖZET Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), bir DNA polyomavirüs olan JC virüs tarafından oluşturulan, santral sinir sisteminin enfeksiyöz demiyelinizan bir hastalığıdır. PML, latent JC virüsün uzun süreli immünsüpresyon sonrasında reaktivasyonu sırasında oluşur. Genelde belirgin immünsüpresyona yol açan durumlar ile ilişkilidir ve klasik olarak da edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında görülür. İkinci sıklıkla da kronik lenfositik lösemi (KLL) gibi lenfoproliferatif hastalıklarla bildirilmektedir. Burada, 72 yaşında KLL'ye sahip olan ve PML geliştiren bir kadın hasta rapor edilmektedir. Hastanın klinik semptomları hızlı ilerleyici sağ tarafı hemiparezi ve afaziydi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme, tipik subkortikal demiyelinizan kontrast tutmayan beyaz cevher lezyonlarını göstermekteydi ve beyin omurilik sıvısı JC virüs DNA polimeraz zincir reaksiyonu pozitif saptandı.

Anahtar Kelimeler: Lökoensefalopati, ilerleyici çok odaklı; JC virüsü; lösemi, lenfositik, kronik, b-hücreli; klorambusil

ABSTRACT Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is an infectious demyelinating disease of the central nervous system caused by the JC virus, a DNA polyomavirus. PML occurs during reactivation of the latent JC virus after long-standing immunosuppression. It is usually associated with conditions causing profound immunodeficiency, classically seen in patients with AIDS. Second commonly it has been reported in lymphoproliferative disorders like chronic lymphocytic leukemia (CLL). Here we report a case of 72 years old female patient with CLL who developed PML. Her clinical symptoms were rapid progressive slight hemiparesis of the right side and aphasia. In cranial magnetic resonance imaging, a typical subcortical demyelinating nonenhancing lesions was shown, and JC virus DNA was positive in the CSF by polymerase chain reaction.

Key Words: Leukoencephalopathy, progressive multifocal; JC virus; leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell; chlorambucil

Türkiye Klinikleri J Case Rep 2015;23(2):136-40

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), JC virüs reaktivasyonu ile oluşan fırsatçı bir enfeksiyondur. JC virüs direkt oligodendrosit ölümüne neden olarak fokal miyelin kaybı yaratıp lökoensefalopati yapar. PML, ilk kez 1958 yılında nöropatolojik olarak tanımlanmıştır.¹ Mikroskopik olarak multifokal demiyelinizan bir hastalık olduğu ve histolojik olarak oligodendrositlerde nükleer genişleme ve bizar astrositler gözleendiği bildirilmiştir. 1971 yılında da PML'li John Cunningham isimli bir hastanın beyninden çift sarmal insan DNA polyomavirüs izole edil-

doi: 10.5336/caserep.2013-34436

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

miştir.² Çocukluk veya erken erişkinlikte edinilen bu virüs vücuda solunum veya oral yolla girer. İlk yerleştiği yer de tonsiller ve solunum yoludur. Toplumda birçok insan (%50-70) latent olarak JC virüs ile enfektir. Özellikle lenforetiküler dokularda, böbrek ve beyinde latent olarak bulunur ve immünsüpresyon ile reaktivasyon durumunda PML'ye neden olur.³⁻⁶

PML en çok oksipital ve frontal serebral beyaz cevheri etkiler. Serebellar ve beyin sapı tutulumu bu lokalizasyonları takip eder. Optik sinir ve spinal kord tutulumu gözlenmez.⁶

En sık edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında görülmektedir. Bütün PML hastalarının neredeyse %85'i AIDS hastalarıdır. AIDS seyri sırasında da hastaların %3-5'inde PML gelişmektedir.^{3,7,8} AIDS olmayan ve immünsüpresyona neden olan birçok başka durumda da oluşmaktadır. En sık ikinci neden, kronik lenfositik lösemi (KLL), non-Hodgkin, Hodgkin lenfoma gibi lenforetiküler malignansilerdir.^{3,4} Hematolojik malignansiler içinde KLL hastaları da sıklıkla bildirilmiştir. KLL hastalarında %0,53 oranında PML geliştiği rapor edilmiştir.^{3,7,9-17} Bildirildiği diğer immünsüpresan durumlar; solid organ ve kemik iliği transplantasyonu, romatoid artrit, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı ve dermatomyozit gibi romatolojik tablolardır. Natalizumab tedavisi alan multipl skleroz (MS) hastaları ile rituksimab ve mikofenolat mofetil gibi immünsüpresan ajanların kullanımında da bildirilmiştir.^{3,6,8,18}

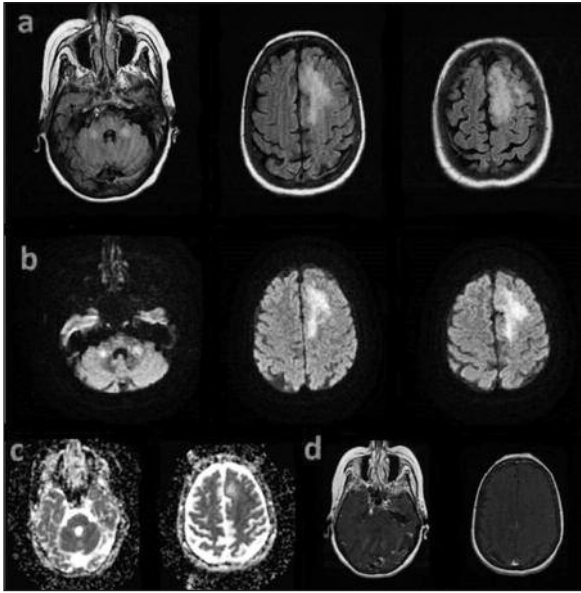
Klinik tablo tutulum yerine göre değişmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) anormallikleri tipik olarak subkortikal gri-beyaz cevher bileşkesinde, beyaz cevherde lokalize, T2'de hiperintens, difüzyon ağırlıklı incelemelerde difüzyonda artış gösteren, kitle etkisi olmayan veya çok az olan, minimal veya hiç kontrast tutulumu olmayan lezyonlar şeklindedir.^{3,15,19}

Tanıda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda JC virüs polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) çalışması en yaygın kullanılan yöntemdir. Sonuç negatif ise BOS çalışmasının tekrar edilmesi veya beyin biyopsisinden PZR çalışılması önerilir.

Tedavi için amaçlar viral replikasyonun önlenmesi ve virüsün hücreye girişinin engellenmesidir. Bu amaçlarla bugüne kadar önerilen tedaviler asiklovir, cidofovir ve citarabin gibi replikasyonu hedefleyen nükleozid analogları, klorpromazin, mirtazapin gibi hücreye girişi inhibe eden serotonin reseptor antagonistleri ile interlökin 2, interferon ve antimalariyal meflokuindir. Ancak PML için kanıtlanmış etkili bir tedavi henüz yoktur ve prognoz genelde fataldir.³⁻⁶

OLGU SUNUMU

Yetmiş iki yaşında kadın hastanın kliniğimize başvurusundan 15 gün önce aniden konuşma bozukluğu başlamış ve dört gün önce de sağ taraflı güçsüzlüğü ile yürümede dengesizliği eklenmiş. Şikâyetleri progresif seyretmekteymiş. Öz geçmişinde beş yıldır KLL tanısı ile takipte olduğu öğrenildi. Dört yıl önce de lökosit sayısının 57,800 olması ve gece terlemeleri nedeni ile klorambusil ve oral prednizolon tedavisi başlanmış. Yakın dönemde yapılan toraks ve abdomen bilgisayarlı tomografide yaygın, en büyüğü 2 cm olan multipl küçük servikal, supraklavikular, aksillar, mediastinal ve intra-abdominal lenfadenopatiler rapor edilmiş. Fizik muayenesinde aksillar ve pelvik lenfadenopatiler saptandı. Nörolojik muayenesinde konuşması ekolalik olan hastanın isimlendirme, tekrarlama ile anlaması bozuktu ve sağ üst ekstremitte hakim hemiparezisi mevcuttu. Beyin MRG'de sol frontal beyaz cevherde, bilateral orta serebellar pedinkülde T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olan, difüzyon kısıtlılığı, kontrast tutulumu ve kitle, ödem etkisi olmayan lezyonlar izlendi (Resim 1). Etiyolojik olarak aktif inflamasyona neden olmayan ancak demiyelinizasyona neden olabilecek enfeksiyöz ve metabolik patolojiler ön planda düşünüldü. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 24 000 saptandı, lenfosit subtiplendirmesinde CD19, 20, 22, 23, 45, 5 hakim, B hücre dağılımı saptandı. Yaygın lenfadenopatiler ile birlikte KLL Evre 2 olarak yorumlandı. Sedimentasyon, CRP, vitamin B12 düzeyi normal, serum anti-HIV negatif saptandı. Yatışı sırasında çekilen akciğer grafisinde infiltrasyon ve granülomatöz hastalık ile uyumlu bulgu saptanmadı. Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. BOS berraktı ve açılış ba-



RESİM 1: Beyin MRG: Sol frontal ve bilateral orta serebellar pedinküde FLAIR ağırlıklı görüntüleme T2 hiperintens (a), difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC haritasında difüzyon artışı gösteren (b,c), kontrastlı T1 ağırlıklı kesitlerde kontrast tutulumu ve kitle etkisi olmayan (d) demiyelinizan lezyonlar.

sıncı normaldi. BOS proteini 30 mg/dL (15-45), BOS glukozu 69 mg/dL, eş zamanlı kan glukozu 101 mg/dL, BOS kloru 123 mmol/l (118-132) saptandı. BOS yaymasında beyaz küre ve mikroorganizma gözlenmedi. BOS kültüründe üreme olmadı, tüberküloz açısından ARB boyaması negatif saptandı. BOS VDRL negatifti. Sitolojik incelemede spesifik inflamasyon ve neoplastik gelişme lehine bulgu saptanmadı. BOS'tan JC virüs PZR'si 133 000 kopya/mL saptanan hasta PML tanısı aldı.

TARTIŞMA

PML, günümüzde en sık AIDS hastalarında bildirilse de 1958 yılında rapor edilen ilk PML olguları KLL ve Hodgkin lenfomalı lenfoproliferatif hastalığa sahip olgulardır.^{1,10} KLL'nin, HIV negatif hasta grubunda en sık PML sebebi olduğu mutlaka akıldan bulundurulmalıdır. KLL'nin nörolojik sistemle ilgili tutulumları arasında en sık olanı da PML'dir.²⁰ KLL hastalarında %0,53 oranında PML gözlemlendiği belirtilmiştir.²¹ Bu hematolojik tablolardaki sıklığının, patogenezinin anlaşılması için yol gösterici olacağı da düşünülmektedir.

JC virüsünün beyine girişi ile ilgili patogenezin konusunda iki hipotez bulunmaktadır. İlk hipotezde virüsün sistemik olarak latent kaldığı yerden reaktivasyon ve immünsüpresyon durumunda beyine yayıldığı savunulur. İkinci hipotezde de edinildiği ilk dönemde beyinde de latent kaldığı ve immünsüpresyon sırasında reaktive olup, PML yaratığı belirtilmektedir. JC virüsün beyine lökositler tarafından taşındığı düşünülmektedir. PML'deki, serebral son-arterioler lokalizasyona uyan tipik subkortikal gri-beyaz cevher bileşkesinde yerleşim de hematolojik yayılımı desteklemektedir. PML'nin sık olarak gözlemlendiği KLL, Hodgkin lenfoma gibi lenforetiküler malignansiler, B-hücreli neoplazmlardır. B hücrelerin PML patogenezindeki önemi tam olarak anlaşılabilmiş değildir, ancak bazı araştırmacılar, JC virüsünü beyine B hücrelerin taşıdığını belirtmektedirler.^{3,4,6,16}

Lenfositlerin patogenezdaki rolü yanında KLL olgularında ortaya çıkışı pürin analogu fludarabin kullanımı ile de ilişkilendirilmiştir.^{7,9-14,21,22} Fludarabinin en sık kullanıldığı endikasyonlardan biri KLL'dir.^{4,10} KLL hastalarında fludarabin ve kombinasyonlarının başlanması sonrası ortaya çıkan PML olguları nedeni ile ilacın immünsüpresan etkileri nedeni ile JC virüsün reaktivasyona uğradığı düşünülmüştür. Başka çalışmalar da KLL'nin kendi başına da PML gelişimi için immünsüpresan bir risk oluşturduğu, fludarabinin standart dozlarda ek olarak risk artışına yol açmadığı, yüksek dozlarda nörotoksisteye neden olduğu, ancak PML açısından ek bir tetik olduğunu desteklemektedirler.^{7,10,12,13,17,21} Retrospektif olarak geniş bir seride HIV negatif olan lenfoproliferatif hastalıkla ilişkili PML hastalarının incelenmesinde, hastalık gelişimi ve seyri ile ilgili olabilecek birçok faktör değerlendirilmiş ve agresif gidişli primer hastalık ile fludarabinin de içinde yer aldığı purin analoglarının kullanımıyla ilişki saptanmıştır.⁴

Bizim hastamızda olduğu gibi KLL için uzun süre klorambusil kullanımı, daha önceden uzun yıllar klorambusil kullanımı olup, fludarabin tedavisine geçilen ve PML gelişimi gözlenen sadece bir hasta bildirilmiştir.¹⁴ Hastamız gibi uzun süre bir alkilleyici ajan olan klorambusil ile steroid kullanımı olan bir lupus hastasında da PML bildirilmiştir.²³ KLL hastalarında sadece klorambusil kullanımı olup, PML gelişimi gösteren başka bir

olgularını bildirimi gözlenmemiştir. Fludarabin kullanımını olmayan uzun yıllar klorambusil ve prednizolon kullanımını olan olgumuz KLL'nin de kendi başına PML gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Ayrıca uzun süre steroidlerin kullanımını da ek immün baskılayıcı etki yaratmaktadır.

HIV negatif KLL hastalarında belirgin etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneği yoktur. Bir antiviral ajan olan cidofovir'in PML gözlenen bir KLL hastasında stabilizasyonu sağladığı rapor edilmiştir.²⁴ Ancak faydalı olmadığı hastalar daha sıklıkta vardır.¹³ PML sözde 'yavaş virüs' enfeksiyonudur; progresyon günler ve haftalar içindedir. KLL ve PML'ye sahip hastalarda ortalama yaşam 4,3 ay olarak belirtilmektedir.²⁴ Ancak PML'ye sahip hastalarda üç durumda tedavi seçeneklerinin eklenmesi ciddi şekilde önerilmektedir;

- AIDS'li hastada eğer almıyor ise antiretroviral tedavi başlanması

- İmmünsüpresan tedavinin kesilmesi ile oluşan ve yoğun kontrast tutulumu olan lezyonlarla karakterize immün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromda (IRIS) intravenöz yüksek dozda steroid tedavisi başlanması.

- Natalizumab ilişkili PML mevcutsa ilacı uzaklaştırmak için plazmaferez uygulanması

AIDS'li hastalar için antiretroviral tedavilerin geliştirilmesi ile sağkalım aylar bazında uzatılabilmiştir. Natalizumab ilişkili grupta uygun yaklaşım ile prognoz çok daha iyidir.³

Olgumuz hematoloji bölümü konsültasyonu ile değerlendirilmiş ve KLL için aldığı medikal tedavinin endike olmadığı düşünülerek, medikal tedavisi kesilerek izleme alınmıştır. Sadece olgu sunumları şeklinde stabilizasyon sağladığı belirtilen antiviral ve serotonin geri alım inhibitörü te-

davilerinin etki ve yan etki olasılıkları ile ilgili aile görüşmeleri yapılmış, hastanın tedavi planlanmadan destek tedavi ile izlemi kararlaştırılmıştır. Özellikle virüsün reaktivasyonu ile PML tablosunun ortaya çıktığı hematolojik malignansiler, AIDS ve monoklonal antikor tedavilerindeki sıklığı ile latent olarak seçtiği dokular, hastalık patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi hedefleri açısından yol gösterici olacaktır.^{4,5}

İmmünsüpresyonu olan bir hastada özellikle hücre aracılı bir immün defekt varsa, subakut progresif fokal nörolojik bir tablo geliyorsa PML mutlaka araştırılmalıdır. Fokal nörolojik sendromun serebrovasküler olayı taklit edecek şekilde hastamızda olduğu gibi akut başlayabileceği akıldadır.³ Kranial MRG'de demiyelinizan etiyojolojiyi düşündüren tipik serebral frontal veya oksipital subkortikal, kontrast tutulumu ve kitle etkisi olmayan lezyonlar tanı için yol göstericidir. Hastamızın öyküsünde immünsüpresyona neden olan hastalığın bulunuşu ve progresif seyir tanıda önemli ipuçları oluşturmuştur. Literatürde tanımlanmış ancak az bilinir nadir hastalık birlikteliklelerine sahip olgumuz, PML'nin tipik özelliklerine dikkati çekmek amacı ile aile onayı alınarak bildirilmiştir.

Günümüzde giderek artan AIDS, diğer immün sistemi etkileyen hastalıklar ve immünsüpresan ilaç kullanımını nedeni ile fırsatçı enfeksiyonların sıklığı da artmıştır. Bu hastaların fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakın takibi, uyarıcı nörolojik belirtilerde PML'nin de akıldadır bulundurulması, görüntüleme bulgularına aşına olunması erken tanı için önemlidir. Ayrıca immünsüpresan kullanan hastaların yakın takibi, ilaçların belli aralıklarla kullanımlarının gerekliliklerinin gözden geçirilmesi, gereksiz immünsüpresyonun önlenmesi açısından da önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81(1):93-111.
2. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papovaviruses from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1(7712):1257-60.
3. Aksamit AJ Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18(6 Infectious Disease):1374-91.
4. García-Suárez J, de Miguel D, Krsnik I, Bañas H, Arribas I, Burgaleta C. Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am J Hematol* 2005;80(4):271-81.
5. Marshall LJ, Major EO. Molecular regulation of JC virus tropism: insights into potential therapeutic targets for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3):404-17.
6. Tavazzi E, White MK, Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and molecular aspects. *Rev Med Virol* 2012;22(1): 18-32.
7. Kalita J, Patel NS, Misra UK. Magnetic resonance imaging may simulate progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with chronic lymphocytic leukemia after fludarabine therapy. *Ann Indian Acad Neurol* 2008;11(2): 114-5.
8. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(3):471-506.
9. D'Souza A, Wilson J, Mukherjee S, Jaiyesimi I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(1):E1-9.
10. Lejniece S, Murovska M, Chapenko S, Breikša B, Jaunmuktane Z, Feldmane L, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following fludarabine treatment in a chronic lymphocytic leukemia patient. *Exp Oncol* 2011;33(4):239-41.
11. Léonard S, Hulin C, Anxionnat R, Grignon Y, Taillandier L, Vespignani H. [Multifocal progressive leukoencephalitis in a patient given fludarabine for chronic lymphoid leukemia]. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(11):1121-3.
12. Saumoy M, Castells G, Escoda L, Marés R, Richart C, Ugarriza A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 2002;43(2):433-6.
13. Kiewe P, Seyfert S, Körper S, Rieger K, Thiel E, Knauf W. Progressive multifocal leukoencephalopathy with detection of JC virus in a patient with chronic lymphocytic leukemia parallel to onset of fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 2003;44(10):1815-8.
14. Cid J, Revilla M, Cervera A, Cervantes F, Muñoz E, Ferrer I, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy following oral fludarabine treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 2000;79(7):392-5.
15. Quitt M, Bazac I, Gross B, Aghai E. Fulminant bilateral cerebellar syndrome in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;15(5-6):507-10.
16. Farge D, Hervé R, Mikol J, Sauvaget F, Ingrand D, Singer B, et al. Simultaneous progressive multifocal leukoencephalopathy, Epstein-Barr virus (EBV) latent infection and cerebral parenchymal infiltration during chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1994;8(2):318-21.
17. Heikens J, van Berkel W, de Vos RA, van der Avoort HG, Krul MR. [Progressive multifocal leukoencephalopathy in a female patient with chronic lymphatic leukemia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136(5):232-5.
18. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010;75(15):1326-32.
19. Sahraian MA, Radue EW, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurol* 2012;19(8):1060-9.
20. Lopes da Silva R. Spectrum of neurologic complications in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(3):164-79.
21. Gonzalez H, Bolgert F, Camporo P, Leblond V. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard-dose fludarabine (FAMP). *Hematol Cell Ther* 1999;41(4):183-6.
22. Vidarsson B, Mosher DF, Salamat MS, Isaksson HJ, Onundarson PT. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fludarabine therapy for low-grade lymphoproliferative disease. *Am J Hematol* 2002;70(1):51-4.
23. Arbusov V, Strupp M, Samtleben W, Hatz H, Brückmann H, Brandt T. [Progressive multifocal leukoencephalopathy as a result of immunosuppressive therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(21):653-6.
24. Holzapfel C, Kellinghaus C, Lüttmann R, Zühlendorf M, Burstedde V, Freund M, et al. [Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in chronic lymphatic leukemia (CLL). Review of the literature and case report]. *Nervenarzt* 2002;73(6):543-7.