

# Progressiv multifokal leukoencefalopati hos en patient med myelomatose

Cecilie Balslev Willert<sup>1</sup>, Frederik Neess Engsig<sup>2</sup>, Helle Wulf Eskildsen<sup>3</sup> & Åse Bengård Andersen<sup>4</sup>

## KASUISTIK

1) Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus  
2) Afdeling for Mikrobiologisk Diagnostik og Virologi, Statens Serum Institut  
3) Neuroradiologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital  
4) Infektionsmedicinsk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2014;176:VO8140432

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en alvorlig demyeliniserende sygdom, som opstår i centralnervesystemet og skyldes reaktivering af John Cunningham (JC)-virus, der er et polyomavirus opkaldt efter den første patient, hos hvem det blev påvist i 1971. Asymptomatisk primærinfektion forekommer i barndommen, og virus forbliver herefter latent i nyreepitel og B-celler [1]. Ved immunsuppression kan virus reaktiveres og spredes til centralnervesystemet, hvilket forårsager PML.

Reaktivering ses især hos patienter med cellulær immundefekt, og i den tidlige hiv-epidemi steg incidensen af PML betydeligt. Efter indførelse af antiretroviral behandling (ART) påvises der kun 1,3 tilfælde pr. 1.000 personår [2]. PML er fortsat associeret med høj mortalitet, og den gennemsnitlige overlevelse på trods af ART er kun 1,8 år med en etårsoverlevelse på 50% [2].

PML ses også hos iatrogen immundefekte patienter, især patienter, der har multipel sklerose og er i behandling med natalizumab [1].

Debutsymptomerne afhænger af læsionernes lokalisation, men ofte ses der udvikling af pareser, koordinationsforstyrrelser, kognitive problemer, tale-

forstyrrelser og gangbesvær. Kramper kan forekomme [1, 2].

## SYGEHISTORIE

En 51-årig kvinde med myelomatose og kardial amyloidose indgik i en eksperimentel, intensiv behandlingsprotokol, ACVDL-protokollen (Clinicaltrials.gov ID-nr.: NCT01481194), der indbefattende kombinationsbehandling med doxorubicin, bortezomib, lenalidomid, dexamethason og cyclophosphamid. Hun fik dog ikke doxorubicin pga. hjertesvigt. Hun fik i alt otte serier og opnåede stringent komplet remission. Seks uger efter sidste serie tilkom der styringsbesvær, nedsat kraft i venstre arm og hånd samt progredierende ordmobiliseringsbesvær.

En MR-skanning af cerebrum viste på de T2-vægtede optagelser højsignalforandring i højre insula; diagnoseforslag var: »obs. encephalitis eller lavgradsgliom« (Figur 1). Spinalvæsken var normal og uden tumorceller. Den øvrige paraklinik var præget af lavt immunglobulin (Ig)A- og IgM-niveau på hhv. 0,16 g/l og < 0,10 g/l, mens IgG-niveauet var normalt. Det samlede leukocyttal var 4,14 mia./l og C-reaktivt protein-niveauet var < 0,6 mg/l.

Der blev indledt behandling med aciclovir givet intravenøst og dexamethason, men tilstanden forværedes med venstresidig central facialisparesse, tiltagende afasi og venstresidig *neglect*. En MR-skanning af cerebrum 14 dage senere viste nyttilkomne forandringer (Figur 1). En ny spinalvæskeprøve var negativ for herpes simplex-virus- og varicella-zoster-virus-DNA samt intratekal herpes simplex-virus- og varicella-zoster-virus-antistofproduktion og fortsat uden tumorceller.

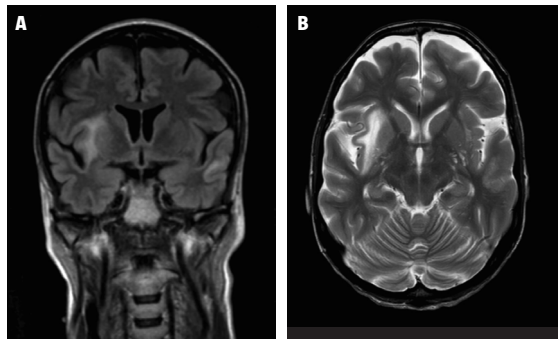
Der blev kort efter påvist JC-virus i spinalvæsken i to ud af to undersøgelser. Patienten udgik af ACVDL-protokollen, og PML rapporteredes som en *severe unexpected serious adverse reaction*.

Patienten overgik til infektionsmedicinsk regi mhp. eventuel behandling med cidofovir og mirtazapin. Der blev ordineret mirtazapin, men man afstod fra cidofovir.

Patienten gennemgik et rehabiliteringsforløb i neurologisk regi og havde fortsat sequelae otte uger efter det initiale attack.

**FIGUR 1**

**A.** MR-skanning af cerebrum (koronal T2 FLAIR). Der ses hyperintensiteter subkortikalt i højre insularegion og venstre temporalregion. Læsionerne involverer U-fibre og strækker sig på højre side ind i dyb hvid substans og putamen. **B.** MR-skanning af cerebrum 14 dage senere. Her ses læsionen i højre insularegion på transversal T2-sekvens. Der var ikke opladning efter indgift af kontrast ved nogen af undersøgelserne.



## DISKUSSION

Denne sygehistorie illustrerer, at en myelomatosepatient kan få PML efter kemoterapi. Myelomatosepatienter har ofte nedsat koncentration af cirkulerende immunglobuliner og har generelt en øget infektionsrisiko, men PML er ekstremt sjældent [3]. Den indgivne, mere intensive behandling kan have medvirket til at udløse denne sjældne komplikation.

Diagnosen stilles ud fra enten hjernebiopsi, polymerasekædereaktion (PCR)-analyse af spinalvæske eller ved kombinationen af typiske radiologiske fund og neurologiske symptomer [1, 2, 4]. En negativ PCR-analyse udelukker ikke PML. Radiologisk ses der på T1- og T2-vægtet MR-skanning af cerebrum hhv. hypo- og hyperintense asymmetriske multifokale forandringer subkortikalt med udbredelse til dybereliggende hvid substans og sent i forløbet også grå substans. Der er ingen kontrastopladdning [4].

Spinalvæsken har som regel normalt celletal og glukoseniveau, mens proteinniveauet kan være forhøjet i op mod halvdelen af tilfældene [2].

Der findes ingen standardbehandling for PML. Det vigtigste er at immunrekonstituere patienten, f. eks. med ART hos hiv-positive patienter [2]. Medicinsk behandling kan forsøges med det antivirale middel cidofovir og/eller mirtazapin. Mirtazapin blokerer 5HT<sub>2A</sub>-receptorerne, som JC-virus bruger ved invasion af cellerne [5]. Antimalariamidlet mefloquin er under afprøvning [1], men der er endnu ikke videnskabelig evidens for nogle af disse midler [1, 2, 5].

Selvom PML er ekstremt sjældent, bør det have in mente som differentialdiagnose hos immunsupprimerede patienter med neurologiske symptomer – patienter med myelomatose såvel som andre.

## SUMMARY

Cecilie Balslev Willert, Frederik Neess Engsig, Helle Wulf Eskildsen & Åse Bengård Andersen:

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma

Ugeskr Læger 201;176:V08140432

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare demyelinating disease in the central nervous system. It is caused by reactivation of John Cunningham-virus and has a grave prognosis. PML occurs most frequently in HIV-patients, but can also be seen in patients with iatrogenic immunodeficiency. Here, we present a patient with multiple myeloma and cardiac amyloidosis who developed PML after receiving treatment with several chemotherapeutics. This case report underlines the importance of bearing PML in mind when immunocompromised patients develop diffuse neurological symptoms.



Dropstativ med indløb af kemoterapi.

**KORRESPONDANCE:** Cecilie Balslev Willert, Dagmarsgade 10, 3. th., 2200 København N. E-mail: ceciliebwi@gmail.com

**ANTAGET:** 26. september 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. december 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Tan CS, Korolnik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
2. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009;199:77-83.
3. Akiyama M, Takahashi T, Nomura S et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2010;92:186-9.
4. Mungunkhuyag M, Harada M, Abe T et al. Longitudinal monitoring with multiple MR techniques in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple myeloma. *Magn Reson Med* 2014;13:55-9.
5. Ripellino P, Comi C, Mula M et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous bone marrow transplantation: a treatment option. *BMJ Case Rep* 2011;2011.