

Natalizumab kan inducere progressiv multifokal leukoencefalopati

Ásta Theódórsdóttir, Morten Blaabjerg & Masoud Falah

KASUISTIK

Neurologisk Afdeling,
Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03140165

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en inflammatorisk demyeliniserende sygdom, som rammer det centrale nervesystem – overvejende hos patienter, der er immunsupprimerede. Den skyldes reaktivering af John Cunningham (JC)-virus [1]. Primær infektion med JC-virus forekommer i barndommen, og JC-antistof kan måles hos 59% af patienterne med multipel sklerose (MS) [2].

PML blev først beskrevet hos patienter med leukæmi, lymfomer og aids. Derudover er den beskrevet hos patienter, som har været i immunmodulerende behandling med belatacept, brentuximab, efalizumab, fludarabin, glukokortikoider, infliximab, mycophenolat, rituximab og ruxolitinib.

Sjældne tilfælde af PML er forbundet med behandling med natalizumab, som er et immunmodulerende antistof, der bruges til behandling af attackvis MS og morbus Crohn.

Hvor symptomer på MS udvikler sig over timer eller få dage og ofte viser sig ved neuritis optica, dobbeltsyn eller myelopati, udvikles symptomerne på PML ofte subakut, over dage til uger, er mere kortikale af natur og omfatter f.eks. adfærdsændring, kon-

fusion, afasi, epilepsi, hemiparese og retrokiasmale synsudfald.

Antistoffer mod JC-virus måles rutinemæssigt hos alle patienter, som har MS og vurderes at ville have gavn af behandling med natalizumab.

I Danmark er der beskrevet to tilfælde af natalizumabinduceret PML. Det ene tilfælde beskrives nærmere for at gøre opmærksom på alarmsymptomer, der kunne tyde på en begyndende PML, således at behandling kan iværksættes hurtigst muligt.

SYGEHISTORIE

En 41-årig kvinde kom til kontrol på skleroseambulatoriet. Hun havde haft attackvis MS siden 1998, hvor sygdommen debuterede med paræstesier og smerter i begge arme. Diagnostisk opfyldte hun kriterierne for MS, idet der sås typiske hvid substans-læsioner på en magnetisk resonans (MR)-skanning og oligoklonale bånd i spinalvæsken. Forløbet var af benign karakter de første år, men i forbindelse med et langvarigt attack i 2004 begyndte hun i behandling med injektion interferon-beta-1a intramuskulært.

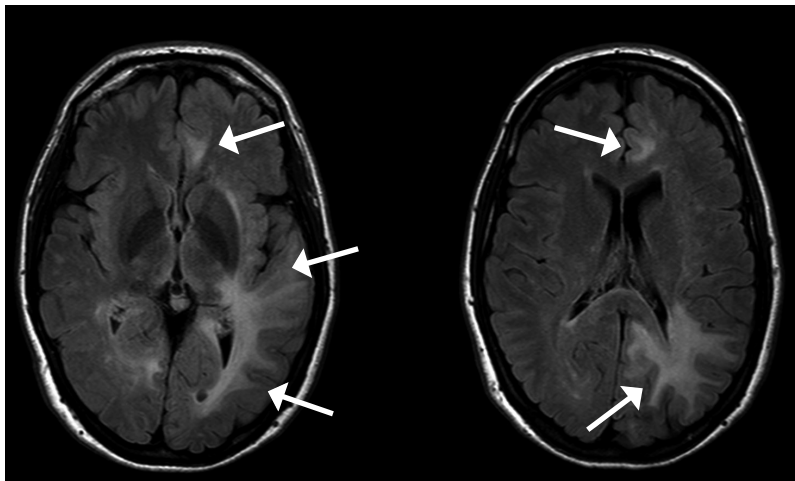
På grund af sygdomsaktivitet begyndte hun i natalizumabbehandling i november 2007. Inden behandlingsstart ønskede hun ikke at få sin JC-virusstatus undersøgt. Hun blev i alt behandlet i 204 uger (fire år), med medicinindgift hver fjerde uge. I forbindelse med en klinisk kontrol i 204. behandlingsuge fremstod hun konfus og desorienteret og svarede irrelevant på spørgsmål. I forvejen var hun på det tidspunkt svært plejekrævende og kørestolsbundet. Ægtefællen beskrev efterfølgende, at patienten havde været forvirret i tre uger forud for den ambulante undersøgelse. Patienten havde fået foretaget en MR-skanning af cerebrum ti måneder tidligere. Skanningen havde vist, at der var læsioner, som var forenelige med demyeliniserende sygdom. Der blev, på mistanke om udvikling af PML, bestilt en akut MR-skanning af cerebrum (Figur 1) samme dag.

Skanningen viste store multifokale læsioner i den hvide substans, periventrikulært og subkortikalt, overvejende i venstre side, og patienten blev indlagt til plasmaferesebehandling. Ved en spinalvæskeundersøgelse bekræftedes tilstedeværelsen af JC-virus.

Patienten fik i alt fem plasmaferesebehandlinger

FIGUR 1

To forskellige snit af den samme hjerne. MR-skanning (fluid attenuated inversion recovery) med konfluerende hyperintensitet i hvid substans, både parietooccipitalt (nederste pile) og frontalt (øverste pile) med venstresidig overvægt.



og blev efterfølgende observeret nøje med henblik på, om der udvikledes *immune reconstitution inflammatory syndrome*. Hun var vedvarende kognitivt ændret og svært plejekrævende. Hun blev udskrevet til et plejecenter, hvor hun fire måneder senere gik ad døren.

DISKUSSION

Natalizumab er en meget potent andenlinjebehandling mod attakvis MS [3, 4]. Risikoen for, at der udvikles PML i forbindelse med behandlingen, mindskes ved at følge nationale retningslinjer, som indebærer hyppige standardiserede kontroller og MR-skanning af cerebrum hver sjette måned hos JC-viruspositive patienter. Herudover kontrolleres JC-virustiter hver sjette måned hos JC-virusnegative patienter for at fange en eventuel serokonvertering. Desuden kan man bruges JC-virustiteren til stratificering af PML-risikoen hos den enkelte patient.

For JC-positive patienter er risikoen for at udvikle PML ved 1-24 måneders behandling med natalizumab ca. 0,56 pr. 1.000, men risikoen ca. 4,6 for hver 1.000 patienter ved behandling i 25-48 måneder [5]. Risikoen øges betydeligt efter tidligere immunosupprimerende behandling. Det anses derfor som relativt sikkert at anvende natalizumab i op til to år, afhængigt af tidligere behandling. Sygehistorien illustrerer dog vigtigheden af at være opmærksom, hvis patienten udvikler symptomer på PML, f.eks. ved pludselig at ændre adfærd, være konfus eller virke afatisk. Dette gælder for sygehuslæger såvel som alment praktiserende kollegaer.

SUMMARY

Ásta Theódórsdóttir, Morten Blaabjerg & Masoud Falah:

Natalizumab can induce progressive multifocal leucoencephalopathy

Ugeskr Læger 2014;176:V03140165

A 41-year-old woman with relapsing-remitting multiple sclerosis came to the outpatient-clinic, prior to a scheduled infusion with natalizumab. She had been treated with natalizumab for four years. Prior to treatment she did not wish to have her John Cunningham virus status tested. At the consultation she appeared disoriented and answered questions inadequately. An MRI was consistent with progressive multifocal leucoencephalopathy, and treatment with plasmapheresis was started immediately. The patient deceased four months later.

KORRESPONDANCE: Ásta Theódórsdóttir, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
E-mail: asta.theodorsdottir@rsyd.dk

ANTAGET: 12. maj 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 25. august 2014

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

LITTERATUR

1. Tan CS, Korolnik IJ. Progressive multifocal leucoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
2. Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology* 2012;78:1736-42.
3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2006;354:911-23.
4. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2006;354:899-910.
5. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy. *New Engl J Med* 2012;366:1870-80.