

ALTERACIÓ NEUROLÒGICA I OBINUTUZUMAB

Adrià Steinherr⁽¹⁾, Neus Robert⁽²⁾, Sara Forcén⁽³⁾, Marta Álvarez⁽³⁾, Anna Carreras⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Metge Resident Servei de Medicina Interna,

⁽²⁾ Metge Adjunt servei d'Urgències,

⁽³⁾ Metge Resident Servei Neurologia,

⁽⁴⁾ Cap de Servei d'Urgències

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Nom autor: Adrià Steinherr

Lloc de treball: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Data recepció: 08.10.2017

Data acceptació: 07.11.2017

mail: asteinherr@gmail.com

Forma de citació: Steinherr A, Robert N, Forcén S, Álvarez M, Carreras A. *Alteració neurològica i obinutuzumab*. ReMUE.c@t 2018;5(1):15-18

ALTERACIÓ NEUROLÒGICA I OBINUTUZUMAB

Motiu de consulta:

Pacient que consulta per dificultat a l'emissió del llenguatge d'un mes d'evolució.

Antecedents personals:

Home de 80 anys, sense al·lèrgies medicamentoses conegudes, sense hàbits tòxics. Independent per totes les activitats de la vida diària.

Antecedents patològics:

- Insuficiència cardíaca amb disfunció ventricular moderada (FE 41%).
- Limfoma fol·licular grau 2 estadi I al diagnòstic al 2015. Va realitzar tractament local amb radioteràpia. Posteriorment progressió de la malaltia que va requerir tractament amb esquema R-COP amb resposta parcial, canviant posteriorment a esquema Obinutuzumab i Bendamustina assolint resposta completa, amb manteniment d'Obinutuzumab.

Malaltia actual:

Home de 80 anys, que consulta a urgències per dificultat a l'emissió del llenguatge des de fa 1 mes, tant verbal com escrit. Explica que la clínica s'ha instaurat de forma progressiva fins al dia de la consulta. Nega alteració visual, trastorn sensitiv, dèficit motor o de la marxa.

Exploració física:

FC 66bpm, TA 100/69mmHg, afebril, saturació O2 basal 98%, FR 12rpm.

Bon estat general, conscient, orientació no valorable per alteració del llenguatge.

Neurològicament destacava lleugera asimetria facial, sense clara parèsia, amb llenguatge hipofluent, realitzant abundants parafàsies semàntiques i fonètiques, mantenint la comprensió. L'oculomotricitat es trobava conservada i la campimetria per confrontació era normal. L'exploració de la resta de parells cranials no mostrava alteracions. El balanç muscular era normal a totes les extremitats i la sensibilitat es trobava preservada. Sense dismetries ni alteracions de la marxa.

La resta de l'exploració física per aparells resultava anodina.

Exploracions complementaries a urgències:

Analítica sanguínia amb hemograma, bioquímica (funció renal, ionograma), equilibri, coagulació que resultava normal. També es va realitzar urinocultiu i radiografia de tòrax que no varen mostrar alteracions patològiques.

TC cranial (amb contrast): Petita àrea de gliosi parietal posterior esquerra, amb aprimament de la cortical i petita calcificació lineal, tot això suggestiu de lesió residual de probable origen isquèmic crònic. Línia mitja centrada. Sistema ventricular simètric, mida i morfologia conservades. A la falç no s'observen masses ni captacions patològiques de contrast endovenós sospitoses de metàstasis cerebrals ni tampoc a la calota cranial. Sense altres troballes TC destacables

Diagnòstic diferencial a urgències:

Ens trobem davant un pacient amb una simptomatologia neurològica de cronologia subaguda. En aquest moment i tenint en compte

tant l'edat avançada com els antecedents de malaltia hematològica es plantegen dues opcions principals: la malaltia vascular cerebral vs afectació del SNC degut a la seva malaltia neoplàsica.

- La malaltia vascular és la causa més freqüent de dèficit neurològic en la població d'edat avançada amb factors de risc cardiovasculars. En aquest cas la cronologia subaguda no seria la forma de presentació més habitual i la TC resulta la majoria de vegades diagnòstica. Per tant en el nostre cas les troballes del nostre pacient no concorden amb cap afectació vascular.

-Afectació secundària a la seva malaltia oncològica. Aquí ens plantegem diferents formes d'afectació cerebral secundàries a la seva malaltia hematològica, com ara en forma de metàstasis del SNC tot i que en el cas que ens ocupa el limfoma B fol·licular rarament presenta afectació del SNC i novament la TC no és suggestiva de tal afectació. No cal oblidar però que el propi tractament de la malaltia amb immunomoduladors pot ser causa de reactivació de gèrmens latents amb afectació cerebral com és el cas del virus JC, tot i que el toxoplasma o el criptococ també s'hi poden trobar relacionats. Cal no perdre de vista que un cop descartats aquests dos grans grups de malalties també caldria ampliar el diagnòstic diferencial a altres afectacions difuses del SNC com la farmacològica (tot i que cap dels fàrmacs emprats presenta aquest tipus d'efectes secundaris), infeccions sense relació amb la seva immunosupressió, malalties inflamatòries o demències.

Evolució clínica i exploracions complementaries realitzades fora d'urgències:

Sota la sospita de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) secundària al virus JC es decideix ingrés a la planta de Neurologia per realitzar una ressonància magnètica (RM) cranial i punció lumbar amb estudi per virus JC.

La RM mostra una lesió de substància blanca juxta i subcortical de predomini parieto-occipital esquerra, però també un altre focus a nivell parietal dret, temporo-occipital i temporal esquerra, que és compatible amb LMP.

Així mateix la punció lumbar va objectivar un líquid cristal·lí amb glucosa conservada i proteïnes al límit alt de la normalitat.

Es realitza per tècnica d'amplificació d'ADN mitjançant reacció en cadena de la polimerasa la

determinació del virus JC que resulta positiva.

Per tant sota el diagnòstic de LMP per virus JC es decideix iniciar tractament amb Mirtazapina i Mefloquina, així com realització de 8 sessions de plasmafèresis per eliminar completament l'efecte del fàrmac immunomodulador. Durant l'estada a planta el dèficit neurològic roman estable i a la RM de control no s'observen canvis. Posteriorment el pacient és donat d'alta i actualment segueix controls de forma ambulatoria a Consultes Externes amb persistència de la clínica neurològica.

Diagnòstic final:

Leucoencefalopatia multifocal progressiva per virus JC

Discussió:

El virus JC és un poliomavirus DNA molt extens: el 75% dels adults sans en són portadors sense manifestar cap clínica. El problema apareix quan es produeix un estat d'immunodepressió produint una reactivació a nivell cerebral que és el que coneixem com a LMP. Clàssicament aquesta malaltia s'havia associat a pacients immunodeprimits per infecció pel virus VIH (suposant aquest grup fins al 80%), sobretot amb recomptes menors de 150 CD4⁺.

Recentment però, amb l'augment dels fàrmacs immunomoduladors i biològics utilitzats en el tractament de diverses malalties de caràcter autoimmune (com l'artritis reumatoide o l'esclerosi múltiple) i hematològic, s'està veient un augment d'incidència de la LMP associada a aquests tractaments. Els principals agents immunomoduladors implicats en casos de LMP són el Natalizumab, el Rituximab i en menor mesura l'Obinutuzumab (anticòs monoclonal que bloqueja l'antigen CD20 dels limfòcits B) i els inhibidors del factor de necrosi tumoral alfa com ara l'Infliximab. Les majors taxes de desenvolupar LMP estan descrites amb Natalizumab (0.9-11.1 casos per 1000 casos d'exposició).

Pel que fa al tractament, es basa principalment en la reconstitució del sistema immunitari, ja sigui retirant la medicació que provoca el dèficit immune (realitzant plasmafèresis si cal) o iniciant teràpia antirretroviral. Tractaments amb menys evidència inclouen l'ús de les immunoglobulines, la Mirtazapina i la Mefloquina.

Per tant estem davant d'un canvi de paradigma de la LMP durant l'última dècada, deixant de ser una

malaltia exclusiva dels pacients afectes de VIH.

Bibliografia:

- [1] Pinto M, Dobson S. BK and JC virus: a review. *J Infect.* 2014 Jan;68 Suppl 1:S2-8. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.009. Epub 2013 Oct 8.
- [2] Al-Tawfiq JA, Banda RW, Daabil RA, Dawamneh MF. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with lymphoma treated with rituximab: A case report and literature review. *J Infect Public Health.* 2015 Sep - Oct; 8 (5) : 4 9 3 - 7 . doi: 10.1016/j.jiph.2014.11.006. Epub 2015 Feb 7.
- [3] Clavel G1, Moulignier A2, Semerano L3. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine.* 2017 Mar 18. pii: S1297-319X(17)30041-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.03.002. [Epub ahead of print]
- [4] Punch C, Schofield C, Harris P. Rituximab-Associated Inflammator progressive Multifocal

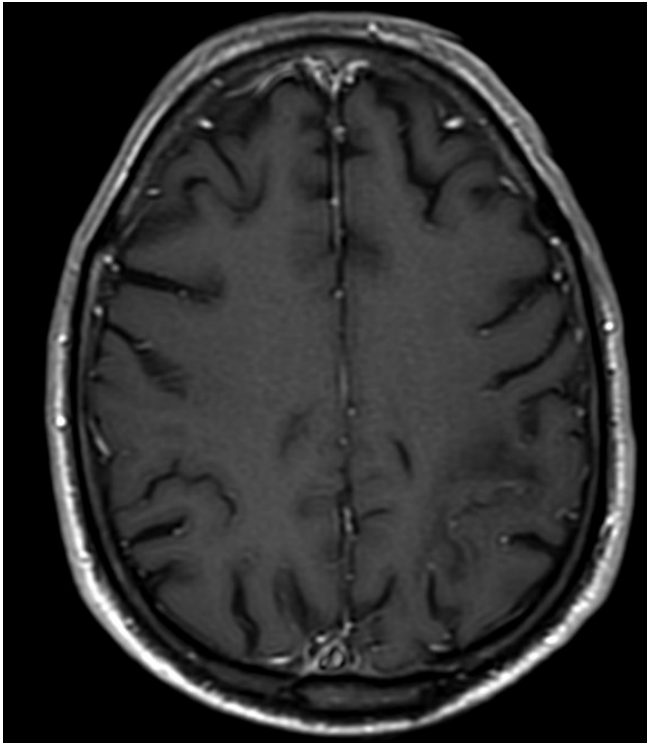
- Leukoencephalopathy. *Case Rep Infect Dis.* 2016;2016:8915047. Epub 2016 Nov 14
- [5] Felli V, Di Sibio A, Anselmi M, Gennarelli A, Sucapane P, Splendiani A, Catalucci A, Marini C, Gallucci M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Following Treatment with Rituximab in an HIV-Negative Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. A Case Report and Literature Review. *Neuroradiol J.* 2014 Dec;27(6):657-64. doi: 10.15274/NRJ-2014-10087. Epub 2014 Dec 1.



TC Cranial amb contrast: Lesió hipodensa a zona parietal posterior esquerra amb aprimament cortical.



RM Cranial (seqüència T2): hiperintensitat juxta i subcortical afectant la zona parieto-occipital esquerra amb afectació de la circumvolució post-central, sense efecte massa.



RM Cranial (Gadolini): es pot apreciar que la lesió observada prèviament a la seqüència T2 no capta contrast.