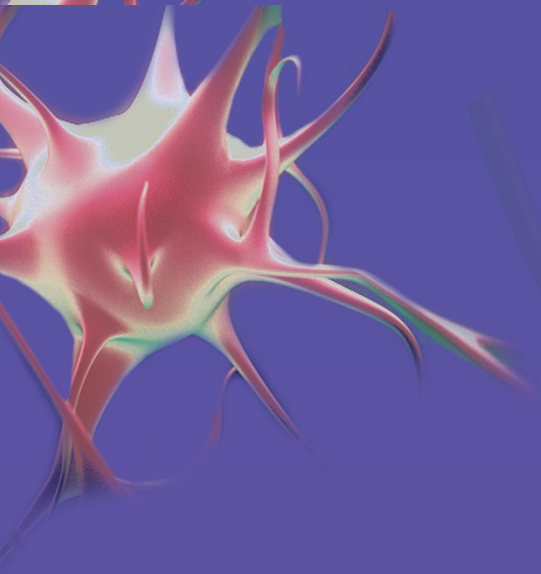


59. ULUSAL NÖROLOJİ KONGRESİ

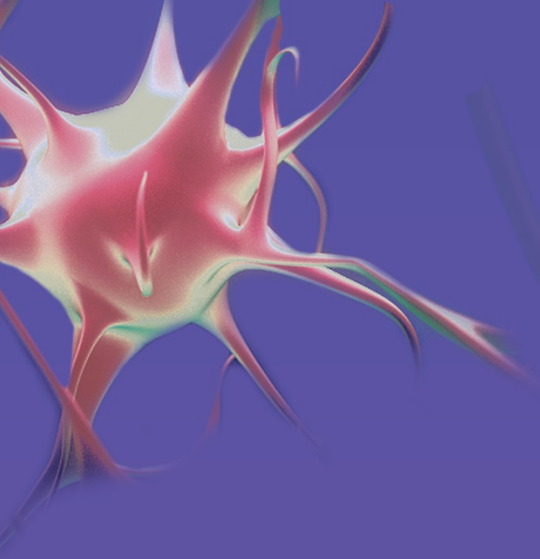
Uluslararası Katılımlı

13-18 Aralık 2023
Kaya Palazzo Otel, Antalya

Ana Tema: Çocuk Nörolojisi

Cumhuriyetimizin 100 Yılı Bilimin Işığında

BİLDİRİ ÖZETLERİ



SÖZEL BİLDİRİLER

Cumhuriyetimizin 100 Yılı Bilimin Işığında

SOS - 40 PEMBROLİZUMAB TEDAVİSİNE İYİ YANIT VEREN CİDDİ ERKEN BAŞLANGIÇLI NATALİZUMAB-İLİŞKİLİ PML-IRIS OLGUSU

MERVE BAHAR ERCAN , BELGIN KOÇER , İLKER ERARSLAN , TAYLAN ALTIPARMAK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Giriş:
Natalizumab-ilişkili Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişim riskini arttıran üç temel faktör serumda John Cunningham virüs (JCV) antikor varlığı, natalizumab tedavi süresi ve öncesinde immünsupresan tedavi kullanımıdır. PML riski natalizumab kullanımının ilk 12 ay içinde oldukça düşüktür ve serum JCV antikoru pozitif olup indeks 0.9< ile ≤1.5 arasında iken, daha önce immünsupresan kullanmayan-kullanan olgularda gelişme riski 0.1/1000-0.3/1000 arasındadır. Son yıllarda küçük vaka serilerinde HİV, SLE, hematolojik maliniteler, primer immün yetmezlikleri, kemoimmünterapiler, rituksimab ve obinutuzumab kullanımında gelişen PML ya da PML-IRIS olgularında Pembrolizumab ile tedavi protokolleri uygulanmıştır, ancak MS'te natalizumab-ilişkili PML olgusunda deneyim bulunmamaktadır.

Olgu:
RRMS tanılı 34 yaşındaki erkek hasta, yüksek doz interferon beta-1b altında sekelli iyileşen piramidal ataklar nedeniyle başvurdu. MRG'da yeni gelişen T2 hiperintens lezyonlar nedeniyle fingolimod 0.5 mg/gün tedavisine geçildi. Tedavinin beşinci yılında gelişen sağ hemiparezi nedeniyle fingolimod sonlandırıldı. Altı haftalık arınma süresinden sonra ayda bir intravenöz 300 mg/gün natalizumab tedavisi başlandı. Serum anti-JCV antikor indeksi 1.21 idi. Natalizumab tedavisinin 11. dozundan sonra hastada bilinç bulanıklığı, kelime bulmada zorluk, tutuk konuşma, sağ üst ve ekstremite güçsüzlüğünde artma yakınmaları gelişti. Nörolojik muayenesinde hasta apatikti, kelime bulmakta zorlanıyor, adlandırma ve tekrarlama bozuk, sağ üst ekstremite proksimal kas gücü -5/5, intrinsik el kasları 2/5, sağ alt ekstremite iliopsoas kas gücü 3/5 ve sağda hemihipoestezi saptandı. Beyin MRG'da pons sol yarısı, mezensefalon, bilateral serebellar hemisfer, bilateral bazal ganglia ve talamus, sol internal kapsül posterior bacağı ve solda belirgin pariyetooksipital subkortikal beyaz cevherde difüzyon kısıtlama bulgusu ve kontrastlanma göstermeyen yeni gelişen T2 hiperintens lezyonlar izlendi. BOS'ta JCV DNA'sı 365.000 kopya/mL bulundu. Hastaya PML tanısı düşünülerek 7 kür plazmaferez tedavisi uygulandı ve mirtazapin 15 mg/gün başlandı. Duyusal afazi ve apatik durumunun devam etmesi nedeniyle 5 doz intravenöz immünglobulin verildi. Takibinde hasta jeneralize tonik klonik vasıfta nöbet geçirdi. Kontrol beyin MRG'sinde PML-IRIS ile uyumlu mevcut bilateral pariyetooksipital beyaz cevher alanlarında T2A-FLAIR kesitlerde progresyon gösteren birleşen hiperintens alanlar ve granüler kontrastlanma izlendi. Tekrarlanan LP'de BOS'ta JCV DNA'sı 94.500 kopya/mL saptandı. Maravirok 2x300 mg/gün oral ve 10 gün süreyle 1000mg/gün intravenöz metilprednizolon uygulandı, ardından 64 mg/gün oral idame devam edildi. Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı onam alınarak pembrolizumab 200 mg/gün iv. infüzyon ile uygulandı, 3 haftada bir tekrarlandı. İlk dozdan sonra BOS'ta JCV 20 kopya/mL idi. İkinci doz itibariyle duyusal afazisi ve kas gücü defisitinde belirgin düzelme oldu, anomi mevcuttu. Toplam beş doz pembrolizumab verilen hastanın 5.ayında bilinci açık, koopere, oryanteydi, anlama ve adlandırma tam, sağ üst ekstremitede kas gücü tam, sağ alt ekstremite iliopsoas -5/5 saptandı, desteksiz mobilize olabiliyordu. Beyin MRG'de PML ilişkili tanımlanan lezyonlarda regresyon görüldü.

Tartışma:
Serum JCV antikoru pozitif olup natalizumab tedavisi alan 35,521 MS'li birey ile yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında ilk 12 dozda tahmini PML gelişim riski saptanmamıştır. Aynı çalışmada önceden başka immünsupresan kullanımının PML riskini, natalizumab kullanım süresinden daha fazla arttırdığı gösterilmiştir**.** Olgumuz serum JCV indeksi 1.21 iken tedavinin ilk 12 ayında erken gelişen natalizumab-ilişkili bir PML-IRIS olgusudur, ancak öncesinde fingolimod kullanımının bulunması bu riskin artmasında etkili olabilir. MS'te natalizumab-ilişkili PML tedavisinde pembrolizumab kullanımı ile ilgili deneyim literatürde bulunmamaktadır. Sadece fingolimod ilişkili bir PML olgusunda faydalanım gösterilmiştir. Programlanmış hücre ölüm proteini-1 (PD-1) inhibitörü olan pembrolizumab JC virüsüne karşı CD8+T lenfosit cevabını arttırır. Olgumuzda afazi, kognisyon ve kas gücü kayıplarında belirgin düzelme kaydedilmiş, ayrıca beraberinde klinik ile korele olan radyolojik PML-IRIS tablosunda gerileme izlenmiştir. Klinik olarak progrese olan olgularda pembrolizumab ile tedavi erken sonlandırılmamalı ve tedavinin etkinliği için daha uzun süreli infüzyon olanağı sağlanmalıdır. Ciddi seyirli natalizumab-ilişkili PML olgularında pembrolizumab ile belirgin klinik ve radyolojik iyileşme izlemek ve hastalığı kontrol altına almak mümkündür.