Descripción de un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva por rituximab

Rev. O.F.I.L. 2014, 24;1:48-52

Bilbao Gómez-Martino C[1], Santiago Pérez A[2], Pacheco Ramos MP[2], Arenaza Peña A[2], Peña Pedrosa JA[1], Arias Fernández ML[3]
1 Licenciado en Farmacia. Residente de Farmacia Hospitalaria
2 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutico Adjunto Especialista del Área
3 Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España

Resumen

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central poco frecuente, causada por la reactivación del virus JC en individuos con inmunidad celular comprometida, ya sea por causas patológicas como farmacológicas. Neoplasias e infecciones del sistema inmune, como linfomas y SIDA, y el tratamiento con algunos anticuerpos monoclonales, como natalizumab y rituximab, pueden provocar este estado de inmunosupresión que favorece su desarrollo. Dada la actual carencia de un tratamiento eficaz y su elevada mortalidad, es importante establecer las relaciones causales y detectar los casos en los que pudiera estar relacionado con tratamientos farmacológicos, ya que si se conociesen los factores de riesgo para su aparición se podrían desarrollar medidas preventivas que la evitasen. El objetivo del presente trabajo es describir un caso de LMP como posible Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) al tratamiento con rituximab en una paciente con Linfoma No Hodgkin (LNH) y VIH negativo, y la determinación del papel de éste en su aparición. Para ello se siguió su evolución durante los ingresos y se realizó una revisión retrospectiva de su historia clínica y de la bibliografía actualmente disponible. La paciente fue diagnosticada de LMP tras más de un año de tratamiento con quimioterapia y rituximab, con remisión completa del LNH. A pesar de la suspensión de su administración, la paciente sufrió un progresivo deterioro neurológico y funcional que no respondió a los diversos tratamientos fuera de indicación propuestos y que terminó con su muerte un año y dos meses después del diagnóstico.

Palabras clave: ***Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxicidad por medicamentos, virus JC, enfermedades desmielinizantes.***

Correspondencia:
Cristina Bilbao Gómez-Martino
Hospital Clínico San Carlos (Servicio de Farmacia)
Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: cristina.bilbao@salud.madrid.org

Case report of progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab

Summary

The Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is a rare demyelinating disease of the central nervous system, caused by reactivation of JC virus in individuals with compromised cellular immunity, either by pathological or pharmacological causes. Infections and malignancies of the immune system, such as lymphomas or AIDS, or the treatments with certain monoclonal antibodies, such as natalizumab and rituximab, may cause an immunosuppression which favors its development. Considering the current lack of an effective treatment and the high mortality of this disease, it might be interesting to establish causal relationships and detect those cases that could be associated to pharmacological treatments. Knowing the risk factors that favor its appearance could help the development of preventive actions. The aim of this paper is to describe a case of PML as a possible adverse effect of the treatment with rituximab in a patient diagnosed with Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) and not HIV infected, and to determinate its role on PML development. We followed the evolution of the patient from her first admission in our hospital and then performed a retrospective review of her medical history and the current published literature. PML was diagnosed after more than a year of treatment with rituximab with complete remission of NHL. Although the administration was suppressed, the patient suffered progressive neurological and functional impairment that did not respond to the various off-label treatments proposed and ended with her death a year and two months after the diagnosis.

Key Words: **Rituximab, progressive multifocal leukoencephalophaty, drug toxicity, JC virus, demyelinating diseases.**

Introducción

La Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central poco frecuente que suele producir graves discapacidades o la muerte del individuo en pocos meses. Está causada por la reactivación del virus John-Cunningham (virus JC)[1-3], un poliomavirus que, tras una primoinfección infantil, permanece latente en riñón, médula ósea y tejidos linfoides[2,4,5] en más del 60% de la población adulta sana[2-6,7], y qué desarrolla LMP casi exclusivamente en individuos inmunocomprometidos[1,2,7,8] considerándose una infección oportunista[5]. De este modo, la infección por VIH, patologías oncohematológicas, mielodisplasias, transplantes o enfermedades autoinmunes[1-5,8] son los principales causantes de la inmunosupresión celular desencadenante[1-3,6], siendo muy pocos los casos descritos de LMP no relacionados con transtornos inmunes[2]. Actualmente, su aparición también se ha asociado a tratamientos farmacológicos inmunomoduladores como natalizumab, infliximab y rituximab[1,4-6,9].

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico antagonista CD20 de eficacia ampliamente demostrada en el tratamiento de sus indicaciones autorizadas: Linfoma No Hodgkin (LNH), Leucemia Linfoide Crónica (LLC) y Artritis Reumatoide (AR)[3,8,10,11]. Su acción provoca una amplia depleción de los linfocitos B (CD20+)[2,6] en pacientes cuya patología ya su-

pone una alteración de la inmunidad celular. En su ficha técnica, el desarrollo de LMP figura como Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) muy rara (incidencia <1:10.000 pacientes)[11] pero de extrema gravedad con una mortalidad superior al 90% y una media de supervivencia tras el diagnóstico de 2 meses (rango: 0,4-12,2) en pacientes VIH negativos[3,4,6]. La probabilidad de desarrollar LMP estaría potenciada por tratamientos concomitantes con quimioterapia, corticoides o inmunosupresores[2,3,6,10], sin embargo, la clara relación beneficio-riesgo justifica la administración de rituximab[1,3].

No se conoce un tratamiento eficaz para la LMP y los empleados habitualmente como uso fuera de indicación disponen de escasa evidencia científica que avale su efectividad[1-6].

Objetivos

Describir un caso de LMP como posible RAM al tratamiento con rituximab en paciente diagnosticado de LNH siendo VIH negativo, y establecer el papel de éste en su desarrollo.

Material y métodos

Análisis descriptivo de un caso de LMP en una paciente con LNH tratada con rituximab. Se realizó seguimiento durante los ingresos hospitalarios y se revisaron los antecedentes y la historia clínica desde el diagnóstico LNH. Paralelamente se realizó una búsqueda y revisión de bibliografía relacionada con LMP y virus JC en PubMed, UpToDate y Google Académico excluyendo aquéllas publicaciones anteriores al año 2009. Se estudiaron casos similares y revisiones publicados, y se revisó la ficha técnica de rituximab. Para determinar la causalidad se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna.

Resultados

Se presenta el caso de una mujer de 38 años diagnosticada de LNH folicular IV B en octubre 2009 con múltiples adenopatías diseminadas y afectación de la médula ósea. No tiene alergias medicamentosas conocidas ni factores de riesgo cardiovascular ni otros antecedentes de interés. Después del diagnóstico, se inicia tratamiento con esquema CHOP (ciclofosfamida/ doxorrubicina/ vincristina/ prednisona) con rituximab 375 mg/m^2 cada 21 días. Tras el sexto ciclo se detecta la remisión radiológica completa y se le administran dos ciclos más del esquema simplificado COP (ciclofosfamida/ vincristina/ prednisona) debido a la neutropenia febril que presenta, y que es controlada a su vez con pegfilgrastim. Transcurrido un año (enero 2011) presenta recidiva del LNH abordándose con quimioterapia de segunda línea ESHAP (etopósido/ citarabina/ cisplatino) junto con rituximab 375 mg/m^2, con la que se alcanza la remisión radiológica al tercer ciclo. A los 6 meses se le realiza un trasplante autólogo de sangre periférica (TAPSE) que va seguido de un tratamiento de mantenimiento con rituximab cada 3 meses. Después del tercer ciclo (abril 2012) la paciente debuta con sintomatología neurológica como alteraciones del lenguaje, pérdidas de memoria, apraxia de la marcha y disfagia, junto con astenia severa sin evidencias analíticas de anemia. La Resonancia Magnética Nuclear de Imagen (RMN-I) del cerebro revela múltiples lesiones en sustancia blanca cerebelosa y subcortical, momento en el cual es diagnosticada de LMP, por lo que se suspende de manera permanente el tratamiento con rituximab y, ante la falta de tratamientos contrastados, se inicia mirtazapina 30 mg cada 24 horas como uso fuera de indicación. El diagnóstico se confirma por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en líquido cefalorraquídeo (LCR) evidenciando 173 copias virales/mL. Tras una aparente estabilización del cuadro y de las imágenes de RMN-I en las revisiones de los siguientes 6 meses, en octubre 2012 reanuda su evolución, progresando hasta un cuadro de ataxia severa a pesar de la negativización del virus JC en LCR. Entonces se inicia el segundo tratamiento fuera de indicación con dexametasona 8 mg diario y mefloquina 250 mg semanal, previa dosis de carga de 1000 mg. Transcurrido un mes de tratamiento (enero 2013) persiste la mala evolución, precisando silla de ruedas, por lo que se suspende la dexametasona. La progresión continúa, empeorando su nivel de conciencia, su movilidad y la disfagia. Al mes (febrero 2013), ingresa en el hospital por fiebre persistente sin foco y en él sufre varias crisis tónico-clónicas. Se le suspenden todos los tratamientos y se indican medidas de soporte y cuidados paliativos

domiciliarios. Se establece nutrición enteral a través de gastrostomía y se instaura tratamiento antiepiléptico con levetirazetam 750 mg cada 12 horas para prevenir los episodios convulsivos. Finalmente, la paciente fallece en junio de 2013 por insuficiencia respiratoria derivada de neumonía aspirativa en el contexto de frecuente broncoaspiración, intensa neutropenia y estatus convulsivo no controlado.

Se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna (puede consultarse en la tabla 1), pero debido a la confluencia de factores desencadenantes de LMP en la paciente y al carácter progresivo de la enfermedad, la causalidad asociada al rituximab sólo pudo calificarse como posible.

Discusión

Aunque la inmunodepresión celular por rituximab es un hecho conocido e intrínseco a su mecanismo de acción[1,2], la cuantificación del riesgo de desarrollar LMP asociado al tratamiento con éste es extremadamente difícil[2,3,6,8] puesto que la enfermedad es actualmente irreversible y puede derivarse de las propias patologías en tratamiento, independientemente de la administración de rituximab u otros inmunosupresores, incluido los corticoides[1-3,6,8,10]. Esto contribuye a la infranotificación de esta reacción adversa, lo que imposibilita evaluar su incidencia e investigar los factores concomitantes asociados a su aparición[3].

En nuestro caso, en el marco del tratamiento con rituximab, confluían como posibles desencadenantes el propio LNH, la quimioterapia recibida, el TAPSE y la corticoterapia.

Por otro lado, la LMP no dispone en la actualidad de tratamiento eficaz ni un método de profilaxis efectivo. No se ha encontrado ningún agente antiviral específico para el virus JC[2] y los tratamientos fuera de indicación utilizados están poco respaldados por la evidencia científica. La mefloquina inhibe la replicación viral[2,8] pero presenta elevada toxicidad y escaso beneficio clínico[4,8], aunque si bien la mirtazapina ha conseguido frenar la evolución en algunos pocos casos y es mejor tolerada[2,4]. Por otro lado, los corticoides disminuyen la inflamación cerebral y pueden prevenir un abrupto Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (IRIS)[2,5], pero colaboran a la inmunosupresión por lo que tampoco se aconseja su administración[2,4]. Un tratamiento recomendado en pacientes oncohematológicos con LMP es citarabina intravenosa 2 mg/kg/día durante 5 días pero requiere que el paciente posea reservas medulares adecuadas[2-4,12], circunstancia que no se daba en nuestro caso. La citarabina ha demostrado inhibir también la replicación del virus JC *in vitro*[2], aunque el beneficio clínico en los pacientes no ha podido ser demostrado de manera concluyente[2,4].

Dada la gravedad de la LMP, la detección precoz de alteraciones neuropsiquiátricas es esencial[4]: déficits motores, ataxia de la marcha, alteraciones de la consciencia y la visión, etc. Ante cualquier sospecha en pacientes tratados con rituximab, éste debe suspenderse de inmediato y procederse a su evaluación[2,4-6,11], dirigiendo los esfuerzos a mejorar la inmunidad celular del paciente y reducir cualquier otra medicación inmunosupresora[2,4,13].

Conclusiones

La LMP es una reacción adversa muy poco frecuente y potencialmente letal sin tratamiento eficaz conocido. La detección precoz de las alteraciones neuropsiquiátricas es fundamental y ante cualquier sospecha, la primera medida debe ser la suspensión del tratamiento con rituximab.

En este caso, además del tratamiento con rituximab de más de un año de duración, confluyen varios factores de riesgo para el desarrollo de LMP: LNH, TAPSE, tratamiento inmunosupresor y quimioterápico. Por eso, la causalidad sólo puede calificarse de posible por el algoritmo de Karch-Lasagna.

La notificación en los sistemas de farmacovigilancia de toda sospecha de LMP es esencial para poder cuantificar el impacto de rituximab en su incidencia, investigar los posibles factores de riesgo de reactivación del virus JC y los biomarcadores tempranos de la patología, y establecer criterios de contraindicación.

Bibliografía

1. Tavazzi E, Ferrante P, Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies. Clinical Microbiology and Infection 2011;17:1776-80.

Tabla 1
Algoritmo de Karch-Lasagna

Valoración de la Relación Causal	Definida	Probable	Posible	Condicional	No relacionada
Secuencia temporal razonable	Si	Si	Si	Si	Si o No
Respuesta al fármaco conocida	Si	Si	Si	No	No
Mejora la reacción al retirar el fármaco	Si	Si	Si o No	Si o No	No
La reacción reaparece con la exposición	Si	¿?	¿?	¿?	¿? o No
Existe explicación alternativa para la reacción	No	No	Si	No	Si

2. Tan CS, Koralnik IJ. Beyond progressive multifocal leukoencephalopathy: expanded pathogenesis of JC virus infection in the central nervous system. The Lancet Neurology 2010;9(4):425-37.
3. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Blood 2009;113:4834-40.
4. Koralnik J. Progressive multifocal leukoencephalophaty. UpToDate. Última actulización agosto 2013. Última consulta septiembre 2013. http://www. uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment. http://www.uptodate.com/ contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=related_link.
5. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Journal of Neuroimmunology 2011;231(1-2):73-7.
6. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. The Lancet Oncology 2009;10(8):816-24.
7. Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. Journal of Clinical Virology 2010;48(4):291-3.
8. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Rheumatoid Arthritis. Archives of Neurology 2011;68 (9):1156-64.
9. Palazzo E, Yahia SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy in autoimmune diseases. Joint Bone Spine 2012;79(4):351-5.
10. Tuccori M, Focosi D, Blandizzi C, Pelosini M, Montagnani S, Maggi F, et al. Inclusion of Rituximab in Treatment Protocols for Non-Hodgkin's Lymphomas and Risk for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy The Oncologist 2010;15:1214-9.
11. Ficha Técnica Rituximab (comercializado como Mabthera® por Roche Pharma®), actualizada al 10/2010. Obtenida de la Agencia Europea del Medicamento: www.ema.europa.eu, en julio 2013.
12. Moreno S, Miralles P, Díaz MD, Berenguer J, Bernaldo de Quirós JC, Blázquez R. Cytarabine Therapy for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with AIDS. Clinical Infectious Diseases 1996;23(5):1066-8.
13. Sikkema T, Schuiling WJ, Hoogendoorn M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with rituximab and CHOP chemotherapy in a patient with a diffuse large B-cell lymphoma. BMJ Case Reports 2013: publicado online el 25/01/2013. Consultado en agosto 2013.