

Multipl Miyelom Tedavisini Takiben Progresif Multifokal Lökoensefalopati Gelişen Bir Hastada Pembrolizumab Deneyimi: Olgu Sunumu ve Literatür İncelemesi

Pembrolizumab Experience in a Patient with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Following Multiple Myeloma Treatment: A Case Report and Literature Review

¹Meryem Senem YILDIZ¹, ²Eshgin MAHARRAMOV¹, ¹Fatma Gökçem YILDIZ¹, ¹Ersin TAN¹, ¹Nazire Pınar ACAR ÖZEN¹, ¹Rahşan GÖÇMEN², ¹Aslı TUNCER¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), merkezi sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizan bir enfeksiyonudur. PML, maligniteler gibi immünoşüpresyona yol açan durumlarda veya immünoşüpresif tedavi gerektiren klinik koşullarda ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda, PML tedavisinde farklı immün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKİ) kullanımına ilişkin veriler yayımlanmıştır. Ancak, İKİ'lerin hastalarda PML'nin klinik seyrini ne ölçüde etkilediği ve iyileştirdiği halen belirsizliğini korumaktadır.

Olgu: 2012 yılında multipl miyelom tanısı alan ve çeşitli kemoterapötik ajanları kullanma öyküsü bulunan 68 yaşında kadın hasta; baş dönmesi,

yürüme bozukluğu ve konuşma güçlüğü şikâyetleri ile başvurmuştur. Yapılan klinik, radyolojik ve laboratuvar değerlendirmeler sonucunda hastaya PML tanısı konulmuş ve pembrolizumab tedavisi başlanmıştır. Tedavi sonrasında hem klinik semptomlarda hem de görüntüleme bulgularında belirgin iyileşme izlenmiştir.

Sonuç: PML'nin altta yatan etiyolojisinden bağımsız olarak, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımının hastalığın klinik seyrini iyileştirebileceği ve sağkalımı uzatabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Multipl miyelom, pembrolizumab, progresif multifokal lökoensefalopati

ABSTRACT

Introduction: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a progressive demyelinating infection of the central nervous system. PML arises in immunosuppressive conditions or circumstances necessitating immunosuppressive treatment, such as malignancies. Recently, data have been published regarding the use of different immune checkpoint inhibitors (ICIs) for the treatment of PML. However, the extent to which ICIs impact and improve PML in individual patients remains uncertain.

Case: A 68-year-old female patient, diagnosed with multiple myeloma in 2012 and with a history of using various chemotherapeutic agents,

presented with dizziness, gait disturbances, and speech difficulties. The patient was diagnosed with PML and started on pembrolizumab treatment. This treatment led to improvements in both clinical symptoms and imaging findings.

Conclusion: Regardless of the underlying cause in PML, the use of ICIs can improve the clinical course of the disease and prolong the patient's lifespan.

Keywords: Multiple myeloma, pembrolizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy

Cite this article as: Yıldız MS, Maharramov E, Yıldız FG, Tan E, Acar Özen NP, Göçmen R et al. Pembrolizumab Experience in a Patient with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Following Multiple Myeloma Treatment: A Case Report and Literature Review. Arch Neuropsychiatry 2026;63:350–353. doi: 10.29399/npa.29259

GİRİŞ

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), sistemik immünoşüpresyon sonucunda fırsatçı John Cunningham virüsün (JCV) neden olduğu, merkezi sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizan bir enfeksiyonudur (1,2). PML, immün yetmezlik durumlarında ya da maligniteler, organ nakilleri ve otoimmün hastalık gibi durumların tedavisi sırasında ortaya çıkabilmektedir (1,2). Multipl miyelom (MM), hematolojik maligniteler arasında ikinci en sık görülen hastalık olmasına rağmen, MM hastalarında PML gelişimi oldukça nadirdir (3). PML'nin, hastalığın kendisinden ziyade MM tedavisinde kullanılan ajanların ikincil bir etkisi olarak geliştiği düşünülmektedir (3).

Öne Çıkan Noktalar

- Pembrolizumab, PML'de klinik seyri iyileştirebilir.
- Multipl miyelom tedavisi sonrası PML gelişimi oldukça nadirdir.
- İKİ kullanımı PML hastalarının sağkalımı uzatabilir.

Son yıllarda, PML tedavisinde farklı immün kontrol noktası inhibitörlerinin (İKİ) etkinliğini ele alan çeşitli olgu sunumları yayımlanmıştır (4,5). Pembrolizumab, programlanmış hücre ölümü proteini-1 (PD-1) reseptörünü hedefleyen, melanoma, solid tümörler ve lenfomaların tedavisi için geliştirilmiş insanlaştırılmış bir IgG4 monoklonal antikordur (6). Literatürde, MM tedavisi sırasında PML gelişen ve bu durum için pembrolizumab ile tedavi edilen sınırlı sayıda olgu bildirilmiştir (2,7). Bu olgu sunumunda, MM nedeniyle uzun süreli tedavi aldıktan sonra PML gelişen ve pembrolizumab ile başarılı şekilde tedavi edilen 68 yaşındaki bir hastanın klinik seyri tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Altmış sekiz yaşında kadın hastaya 2012 yılında kappa tipi MM tanısı kondu. Otolog kök hücre naklinden beş ay önce üç kür VAD (vincristin, adriamisin ve deksametazon) tedavisi uygulandı. 2014–2020 yılları arasında lenalidomid ve deksametazon ile tedavi edildi. 2021 yılında nüks gelişmesi üzerine tedaviye karfilzomib eklendi. Bir yıl sonra osteoporoz ve stres kırığı gibi yan etkiler nedeniyle tedavi pomalidomid ile değiştirildi. Şubat 2023'te IgA ve kappa düzeylerinde artış saptanması üzerine pomalidomid tedavisine bortezomib eklendi.

Bu kombinasyon tedavisinin dört küründen sonra, Mayıs 2023'te hastada baş dönmesi, yürüme bozukluğu ve konuşma güçlüğü gelişti. Başvuru sırasında yapılan nörolojik muayenede şiddetli dizatri, sol üst ekstremitede 3/5 motor kuvvet, diz-topuk testinde beceriksizlik, ataksi ve disfaji saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), sağ perioral alanda, bilateral serebral hemisferlerde, dentat nükleus komşuluğunda ve pons-medulla bileşkesinde, difüzyon kısıtlılığı ve kontrast tutulumu göstermeyen T2 ve FLAIR hiperintens demiyelinizan lezyonlar izlendi.

Lomber ponksiyon sonucunda beyin omurilik sıvısı (BOS) protein düzeyi 35 mg/dL (normal: 15–40 mg/dL) olarak saptandı ve lökosit sayısı normaldi. Manyetik rezonans görüntüleme bulgularının PML ile uyumlu olması nedeniyle BOS'ta JCV PCR testi yapıldı; sonuç negatifti. Bu aşamada beyin lezyonları, bortezomib ve pomalidomidin olası toksik etkileri ile ilişkilendirilerek tedavi kesildi.

Temmuz 2023'te, JCV PCR negatifliğinden 27 gün sonra ve tek kür daratumumab tedavisini takiben hastada nörolojik kötüleşme gelişti. Dört hafta sonra yapılan kontrol MRG'sinde lezyonlarda progresyon izlendi. Tekrarlanan BOS JCV PCR sonucu 3.470 kopya/mL olarak pozitif saptandı ve kesin PML tanısı kondu (8). Bunun üzerine MM tedavileri sonlandırıldı. İzlemede dizatri ve disfaji ilerledi, sol üst ekstremitede pleji gelişti. Hasta yarımsız ayakta duramaz hale geldi ve enteral beslenme desteği başlandı.

MM ve PML birlikteliği nedeniyle, nöroloji ve hematoloji bölümlerinin ortak kararıyla pembrolizumab tedavisi planlandı. Endikasyon dışı onay süreci devam ederken mirtazapin 15 mg/gün dozunda başlandı. John Cunningham virüsü PCR pozitifliğinden 15 gün sonra onay alınmasının ardından, pembrolizumab 200 mg IV, üç haftada bir olacak şekilde mirtazapin ile birlikte başlandı. İlk dozdan üç hafta sonra yapılan lomber ponksiyonda BOS protein düzeyi 33,8 mg/dL, JCV PCR düzeyi ise 583 kopya/mL olarak saptandı. Pembrolizumabın dördüncü dozundan sonra JCV PCR sonucu negatifleşti.

Başlangıç beyin MRG'sinde sağ serebellar peridentat bölgede kontrast tutmayan T2 hiperintens bir lezyon ve sağ frontal lobda küçük bir subkortikal lezyon mevcuttu. Takip MRG'lerinde lezyonların sayısı ve boyutlarında artış gözlemlendi. Pembrolizumab tedavisi başlanmasına rağmen, tedavinin 10. ve 74. günlerinde yapılan görüntülemelerde hastalık progresyonu devam etti. Ancak 153. günde, lezyonlarda gerilemenin başlaması klinik açıdan önemli bir dönüm noktasını oluşturdu ve bu gerileme sonraki takip görüntülemelerinde de devam etti. Pembrolizumab tedavisi süresince, tipik

olarak kontrast tutulumu ile seyreden immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu (IRIS) bulguları izlenmedi. Lezyonlar küçülürken, etkilenen bölgelerde lokal volüm kaybı ile birlikte serebrum ve serebellumda difüz atrofi gözlemlendi. Ayrıca lezyon regresyonu sırasında dentat nükleuslarda demir birikimi saptandı (Şekil 1).

Hastanın klinik durumu uzun bir süre stabil seyretti ve yedinci dozdan sonra sol üst ekstremitede motor kuvvetin 4/5'e yükselmesi, dizatri ve disfajinin düzelmesi gibi belirgin klinik iyileşmeler izlendi; bu durum beslenme desteğinin sonlandırılmasını sağladı. Bir yıllık süreçte hasta toplam 19 doz pembrolizumab aldı ve anlamlı klinik iyileşme sağlandı; ancak hastanın mobilizasyon için yardım ihtiyacı devam etmekteydi.

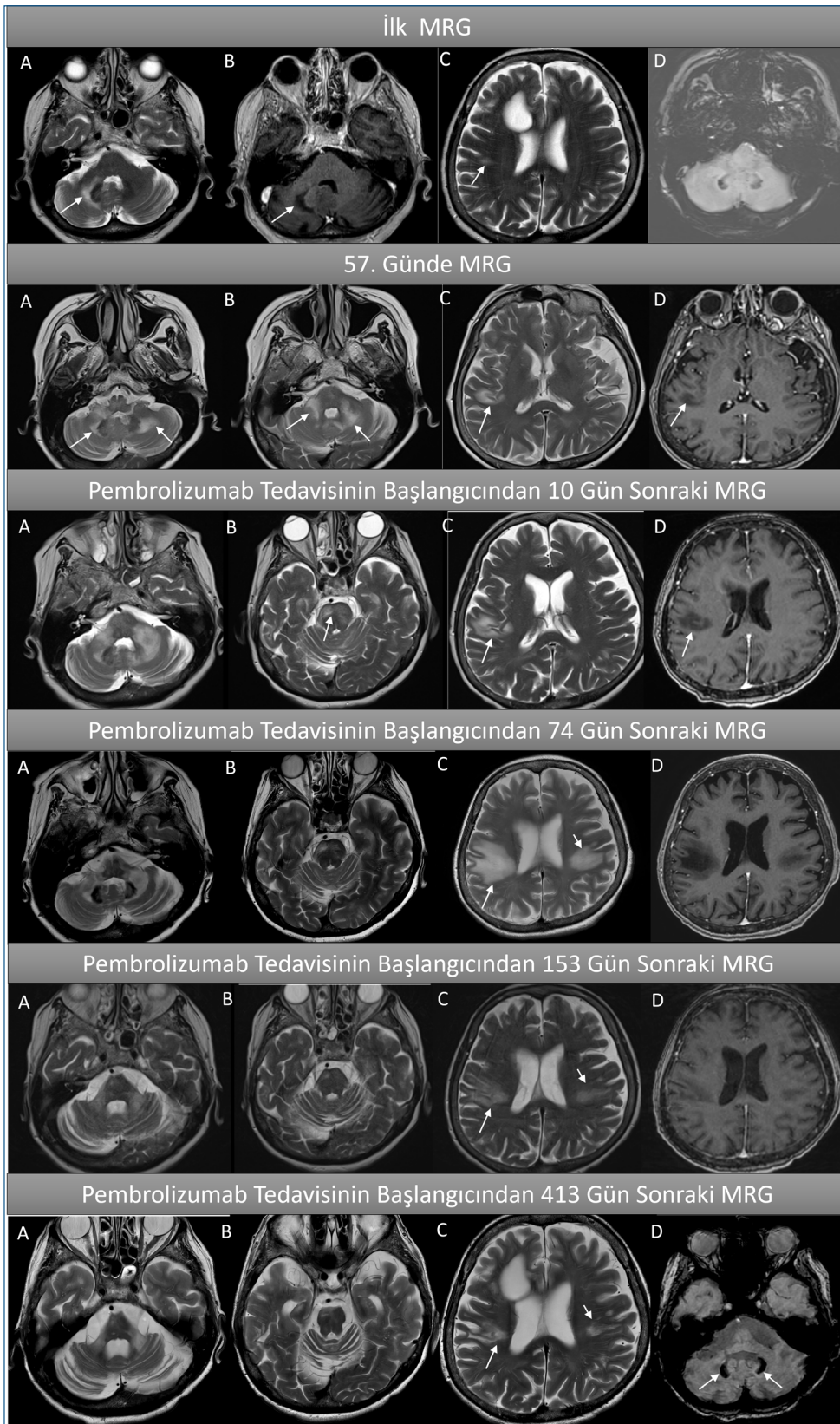
TARTIŞMA

Bu olgu sunumu, klinik değerlendirmeler, radyolojik bulgular ve BOS'ta JCV saptanması temelinde PML tanısı konulan MM hastasını ele almaktadır. Tanıdan on beş gün sonra başlanan pembrolizumab tedavisi, hem nörolojik muayene bulgularında hem de MRG özelliklerinde iyileşmelerle sonuçlanmıştır. Tedavi süreci boyunca nörolojik semptomlar sınırlı kalmış ve BOS JCV yükünde paralel bir azalma izlenmiştir. Literatürde bildirilen nadir vakalarla uyumlu olarak, bizim olgumuzda da pembrolizumab tedavisine başlandıktan sonra lezyon progresyonunun izlendiği uzun bir dönem olmuş, bunu takiben radyolojik regresyon gelişmiştir.

Bu olguda dikkat çeken bir diğer tartışma noktası, hastada gözlenen tek yan etkinin, pembrolizumabın 13. dozundan sonra ortaya çıkan herpes zoster enfeksiyonu olmasıdır. Zoster enfeksiyonu spesifik tedavi ile kısa sürede kontrol altına alınmıştır. Takip süresince hastada hiçbir aşamada İKİ ile ilişkili otoimmün yan etkiler ya da MRG'de PML-IRIS'i düşündüren kontrast tutulumu izlenmemiştir. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ilişkili PML-IRIS, daha sık olarak HIV/AIDS ve kronik enflamatuvar hastalığı olan bireylerde bildirilmiş olmakla birlikte, hematolojik malignitelerde de gelişebildiği ve ölümcül seyredebileceği bilinmektedir (7). Bu olguda saptanabilir IRIS bulgularının olmaması, enflamatuvar aktivitenin seyrek aralıklarla yapılan MRG takipleri nedeniyle gözden kaçmış olabileceği ihtimaliyle açıklanabilir. Bununla birlikte, son MRG incelemelerinde lezyonlarda küçülme izlenmesine rağmen, kalıntı sinyal anormalliklerinin doğası belirsizliğini korumaktadır. Bu bulguların gliozise mi yoksa kısmen persistan enfeksiyona mı bağlı olduğu net değildir. Progresif multifokal lökoensefalopati lezyonlarında tipik olarak kontrast tutulumu izlenmemesi, kontrastlanmanın hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir belirteç olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle, tedavinin sonlandırılmasına ilişkin kararların radyolojik bulguların yanı sıra klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilmesiyle verilmesi planlanmıştır.

Koutsavlis, 2020 yılına kadar MM'li hastalarda PML tanısı alan olguların klinik özelliklerini yayımlamıştır (9). Bu çalışmada hastaların ortalama yaşı 63 olarak bildirilmiştir (9). Olguların büyük çoğunluğu (%64,7), genellikle PML tanısından sonraki iki ay içinde olmak üzere, kısa sürede yaşamını yitirmiş ve çok az sayıda hasta sağ kalabilmiştir (9). Uzamış sağkalım bildirilen olgularda ise bu durum sıklıkla geri dönüşü olmayan nörolojik hasarla ilişkili bulunmuş ve deneysel tedaviler uygulanmıştır (9). Bu tedaviler arasında meflokin, mirtazapin, sifovir, sitalopram ve bu ajanların çeşitli kombinasyonları yer almaktadır (9). Ayrıca, bir olguda MM için uygulanan alojenik kemik iliği nakli sırasında JC virüsüne özgü donör lenfositlerinin kullanılmasıyla başarılı sonuç elde edildiği bildirilmiştir (10).

İmmün kontrol noktası inhibitörleri, özellikle PD-1 ve PD-L1'i hedefleyen ajanlar, birçok solid tümörün doğal seyrini köklü biçimde değiştirmiş ve MM hastalarında da potansiyel bir tedavi seçeneği olarak araştırılmıştır. Preklinik çalışmaların yanı sıra erken faz 1 ve 2 klinik denemeler, bu ajanların MM tedavisindeki olası etkinliğini ortaya koymuştur (11–13).



Şekil 1. İlk Tarama (Semptom Başlangıcında): Aksiyel T2 ağırlıklı ve postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde, sağ orta serebellar pedikül ve peridentat bölgede, kontrast tutulumu olmayan "hilal işareti" (A, ok) ile karakterize bir lezyon (B, ok) görülmektedir. Ayrıca, sağ parietal lobda T2 ağırlıklı görüntülerde küçük, subkortikal, spesifik olmayan bir hiperintens lezyon da mevcuttur. Aksiyel duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI), dentat çekirdekte hafif paramanyetik madde birikimi olduğunu göstermektedir. 57. Günde MRG: İlk nörolojik semptomlardan 57 gün sonra elde edilen MRG, hem serebellum-beyin sapı hem de sağ parietal lobdaki lezyonlarda ilerleme olduğunu ortaya koymaktadır (ikinci sıra görüntüler). Pembrolizumab Tedavisinin Başlangıcından 10 ve 74 Gün Sonraki MRG'ler: Pembrolizumab tedavisine başlandıktan 10 ve 74 gün sonra gerçekleştirilen MRG'ler, Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) lezyonlarında kontrast tutulumu olmaksızın ilerleme olduğunu ve tedavinin 74. gününde sol parietal lobda yeni bir PML lezyonunun geliştiğini göstermektedir (Dördüncü sıra, C, ok). Pembrolizumab Tedavisinin Başlangıcından 153 ve 419 Gün Sonraki MRG'ler: Tedavinin başlangıcından 153 ve 419 gün sonra yapılan MRG'ler, PML lezyonlarında önemli gerileme, serebral ve serebellar atrofi (küçülme) ile dentat çekirdeklerde belirgin paramanyetik madde birikimi (son sıra, oklar) olduğunu göstermektedir.

Bu doğrultuda, PML gelişimi nedeniyle diğer immünoşüpresif tedavi seçenekleri kısıtlanan hastamız için pembrolizumab önemli bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bu konuda bildirilen olgu sayısı oldukça sınırlıdır. Boumaza ve ark.'nın PML'de İKİ kullanımını değerlendirdiği çalışmada, hematolojik malignite zemininde PML gelişen 38 hastanın tamamının İKİ aldığı bildirilmiştir. Bu hastalar arasında yalnızca birinin MM tanısı olduğu belirtilmiş, ancak kullanılan spesifik İKİ adı verilmemiştir (7). Yazarlarla e-posta yoluyla yapılan iletişim sonucunda, bu hastanın pembrolizumab değil nivolumab aldığı öğrenilmiştir. Ayrıca Hoeynck ve ark., PML gelişen altı MM hastasına ait verileri yayımlamış; bu olguların yalnızca üçünde pembrolizumab kullanıldığı bildirilmiştir (2). Bu üç hastada MM ve PML tanıları arasındaki süre 2,5 ile 4,8 yıl arasında değişmektedir (2). Hastalardan ikisi tek doz, biri ise üç doz pembrolizumab almıştır (2). Bu hastalardan birinin sağkalım süresi bilinmezken, diğer iki hastanın pembrolizumab tedavisinin başlamasından 60 ve 75 gün sonra yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (2).

Bizim olgumuz da dâhil olmak üzere, literatürde pembrolizumab ile tedavi edilen MM tanılı PML hastalarına ait toplam dört vaka bildirilmiştir. Ancak bildirilen olgularda pembrolizumab tedavisinin süresi ve devamlılığına ilişkin veriler net değildir. Literatürde pembrolizumab doz sayısının değişken olduğu, takip sürelerinin ise 60 gün gibi kısa bir süreden 38 aya kadar uzayabildiği görülmektedir (1,14).

Sonuç olarak, pembrolizumab tedavisinin PML hastalarındaki klinik sonuçları bireyler arasında farklılık göstermekte olup, etkinliği ve sağkalım üzerine etkileri konusunda kesin sonuçlara varmak güçtür (14). Bununla birlikte, hematolojik maligniteler nedeniyle İKİ alan hastalarda, bir yıllık takipte ortalama sağkalım oranının %51,9 olduğu bildirilmiştir (7).

Teşekkür: Yazarlar, veri toplama sürecinde katkı sağlayan tüm meslektaşlarına teşekkür eder.

Bilgilendirilmiş Onam: Hasta yakını/vasisi tarafından yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- FGY, ET, AT; Tasarım- NPAÖ, NG, AT; Denetleme- FGY, ET, AT; Kaynaklar- NPAÖ, AT; Malzemeler- MSY, EM; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- MSY, EM; Analiz ve/veya Yorum- NPAÖ, AT; Literatür Taraması- MSY, EM, AT; Yazıyı Yazan- MSY, EM, AT; Eleştirel İnceleme- FGY, ET, RG, AT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu olgu sunumu için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26:566–e41. [\[Crossref\]](#)
2. Hoeynck BW, Cohen AD, Stadtmayer EA, Susanibar-Adaniya SP, Vogl DT, Waxman AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2023;110:322–329. [\[Crossref\]](#)
3. Jonasson E, Antulov R, Trøllund Pedersen P, Sejbaek T. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma: a case report and analysis of the FDA adverse event reporting system. *Front Neurol*. 2023;14:1098930. [\[Crossref\]](#)
4. Baena-Álvarez B, Rodríguez-Jorge F, Beltrán-Corbellini Á, Cortés-Salgado A, De la Puente C, Corral Í. Progressive multifocal leukoencephalopathy, advanced ductal breast carcinoma, systemic sclerosis, and checkpoint inhibitors: a therapeutic dilemma. *J Neurovirol*. 2023;29:116–119. [\[Crossref\]](#)
5. Lambert N, El Moussaoui M, Ritacco C, Moise M, Paulus A, Delvenne P, et al. Killing two birds with one stone: effective control of both non-small cell lung cancer and progressive multifocal leukoencephalopathy with atezolizumab, a case report. *Front Immunol*. 2022;13:889148. [\[Crossref\]](#)
6. Kwok G, Yau TC, Chiu JW, Tse E, Kwong Y-L. Pembrolizumab (keytruda). *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:2777–2789. [\[Crossref\]](#)
7. Boumaza X, Bonneau B, Roos-Weil D, Pinnetti C, Rauer S, Nitsch L, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated by immune checkpoint inhibitors. *Ann Neurol*. 2023;93:257–270. [\[Crossref\]](#)
8. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80:1430–1438. [\[Crossref\]](#)
9. Koutsavlis I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma. A literature review and lessons to learn. *Ann Hematol*. 2021;100:1–10. [\[Crossref\]](#)
10. Steinhart MJ, Wiercinska E, Pham M, Grigoleit GU, Mazzoni A, Da-Via M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient post allo-HCT successfully treated with JC virus specific donor lymphocytes. *J Transl Med*. 2020;18:177. [\[Crossref\]](#)
11. Jing W, Gershan JA, Blitzer GC, Palen K, Weber J, McOlash L, et al. Adoptive cell therapy using PD-1+ myeloma-reactive T cells eliminates established myeloma in mice. *J Immunother Cancer*. 2017;5:51. [\[Crossref\]](#)
12. Hallett WH, Jing W, Drobyski WR, Johnson BD. Immunosuppressive effects of multiple myeloma are overcome by PD-L1 blockade. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1133–1145. [\[Crossref\]](#)
13. Mateos M-V, Orłowski RZ, Ocio EM, Rodríguez-Otero P, Reece D, Moreau P, et al. Pembrolizumab combined with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: phase I KEYNOTE-023 study. *Br J Haematol*. 2019;186:e117–e121. [\[Crossref\]](#)
14. Volk T, Warnatz K, Marks R, Urbach H, Schlus G, Strohmeier V, et al. Pembrolizumab for treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy in primary immunodeficiency and/or hematologic malignancy: a case series of five patients. *J Neurol*. 2022;269:973–981. [\[Crossref\]](#)