



Cas Clinique

Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive dans un Contexte de Maladie Lymphoproliférative

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a context of lymphoproliferative disease

Coulibaly T^{1,2}, Seck LB³, Landoue G^{1,2}, Yalcouyé A¹; Guinto CO^{1,2}

RÉSUMÉ

La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une affection démyélinisante subaiguë du système nerveux central liée à une infection opportuniste par le virus JC, survenant quasi-exclusivement dans un contexte de déficit de l'immunité cellulaire. Elle doit être systématiquement évoquée devant toute situation neurologique évocatrice, y compris en l'absence de SIDA surtout au cours d'une leucémie lymphoïde chronique et un traitement aux immunosuppresseurs. Il faut savoir répéter une PCR du virus qui peut être négative au début dans le liquide céphalorachidien. Nous reportons un cas de LEMP chez un homme âgé de 67 ans porteur d'une leucémie lymphoïde chronique traitée par l'association Rituximab – Fludarabine – Cyclophosphamide. La recherche du génome viral par PCR dans le LCR s'est révélée positive. Sous Cidofovir, l'état clinique du patient est resté stable dans un premier temps avant de se dégrader.

ABSTRACT

Progressive multifocal leukoencephalopathy is a subacute demyelinating disease of the central nervous system. It is related to an opportunistic infection caused by the JC virus, occurring almost exclusively in a context of cellular immune deficiency. It should be suspected in case of any suggesting neurological condition, even in the absence of AIDS, especially when treatment with immunosuppressors is associated. It is important to repeat the PCR of the JC virus, which can be negative at the onset of the disease. We report one case of Progressive multifocal leukoencephalopathy in 67 years old male patient with chronic lymphoid leukemia treated with Rituximab – Fludarabine – Cyclophosphamide. PCR search in the spinal fluid was positive. He patient was treated with cidofovir and its state worsened after an initial stabilization.

(1) Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G, Bamako, Mali;
 (2) Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB), Mali;
 (3) Service de Neurologie, Center Hospitalier National Universitaire Fann – Avenue Cheikh Anta Diop - Dakar, Sénégal;

Auteur correspondant :

Dr Thomas COULIBALY
 Adresse e-mail : coulibalythomas@yahoo.fr
 Boite postale : 1805 Bamako/ MALI
 Tel: (+223) 76 48 37 98

Mots-clés : Leucoencéphalopathie - Multifocale - Leucémie - Virus JC.

Keywords: Leucoencephalopathy - Multifocal - Lymphemia – JC virus.

INTRODUCTION

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une affection démyélinisante subaiguë du système nerveux central (SNC) liée à une infection opportuniste par un Polyomaviridae, le virus JC et beaucoup plus exceptionnellement le BK ou le virus SV40 [1, 2]. Elle survient chez les patients immunodéprimés, le plus souvent atteint du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), beaucoup plus rarement au cours des hémopathies malignes telles que la maladie de Hodgkin et la leucémie lymphoïde chronique [3]. Nous rapportons un cas de LEMP chez un patient de 67 ans atteint d'une leucémie lymphoïde chronique.

OBSERVATION

Il s'agit d'un sujet de sexe masculin âgé de 67 ans qui a été hospitalisé dans le service de Neurologie pour un trouble phasique associé à une maladresse de la main droite, d'évolution progressive depuis 6 semaines. Ces troubles

phasiques consistaient en une dysarthrie associée à un manque du mot.

Le scanner cérébral initial fait aux urgences avait évoqué un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique jonctionnel postérieur gauche. L'écho Doppler des troncs artériels supra-aortiques était normal.

Après transfert dans le service de Neurologie, l'interrogatoire avait retrouvé des antécédents d'AVC ischémique transitoire, de prothèse totale de la hanche droite, de diverticulose sigmoïdienne, de hernie hiatale et de leucémie lymphoïde chronique traitée par l'association Rituximab – Fludarabine - Cyclophosphamide.

L'examen physique avait mis en évidence une aphasie de Broca et une hémiparésie droite spastique proportionnelle. L'IRM cérébrale a montré des plages en hypersignal T2 et en FLAIR (Figure 1), et en hyposignal plus limitées en T1 (Figure 2), de sièges pariéto-occipital gauche, occipital droit, frontal bilatéral, sans effet de masse sur les structures ventriculaires ou les sillons, sans rehaussement après injection de Gadolinium (Figure 3).

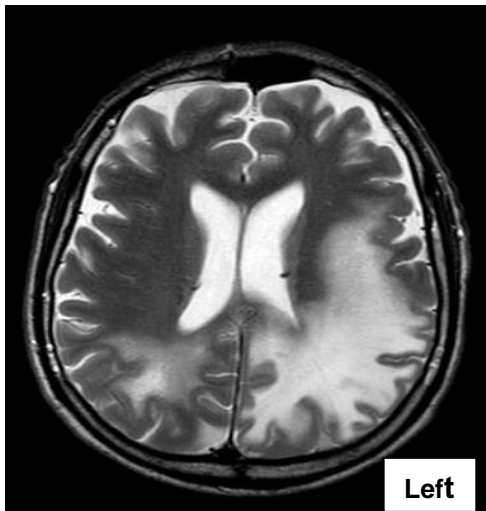


Figure 1 : IRM en T2 Flair : plages en hypersignal pariéto-occipital gauche, occipital droit, frontal bilatéral, sans effet de masse sur les structures ventriculaires ou les sillons

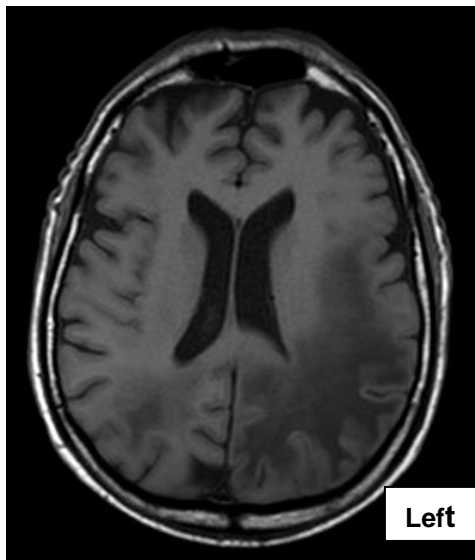


Figure 2 : IRM en hyposignal plus limitées en T1, de siège pariéto-occipital gauche, occipital droit, frontal bilatéral, sans masse sur les structures ventriculaires ou les sillons

Dans le contexte de maladie lymphoproliférative et de traitement immunosuppresseur, cet aspect radiologique a fait évoquer une LEMP. L'examen standard du LCR a retrouvé une protéinorachie normale à 0,37 g/l sans réaction cellulaire, avec une analyse bactériologique négative de même que la recherche de toxoplasme et de virus (CMV, EBV, PCR polyomavirus JC). Les sérologies HTLV 1 et 2, hépatitiques, HIV, CMV, EBV, syphilitique, de lyme et toxoplasmique étaient également négatives. L'hémogramme montrait une hyperleucocytose à 102 400 globules blancs/mm³ avec une lymphocytose à 95232 éléments/mm³. L'ionogramme sanguin, les fonctions rénale et hépatique, le bilan de l'hémostase, l'immunoelectrophorèse des protéines sériques, le bilan lipidique et le bilan thyroïdien étaient normaux. Nous avons malgré la négativité d'une première PCR du JC virus dans le LCR,

maintenu l'hypothèse d'une LEMP et procédé à une deuxième recherche du génome viral par PCR dans le LCR, qui s'est révélée positive. Le diagnostic de LEMP a été définitivement retenu et le patient référé en centre spécialisé après arrêt du traitement immunosuppresseur. Le schéma thérapeutique consistait en l'administration de Vistide* (Cidofovir) en perfusion IV à la posologie de 5 mg /kg une fois par semaine pendant quinze jours puis une fois tous les quinze jours, dans le cadre d'un protocole associant le Probenecide (Benemide*), un anti-émétique et une hydratation par voie intraveineuse. Sous Cidofovir, l'état clinique du patient est resté stable dans un premier temps avant de se dégrader.

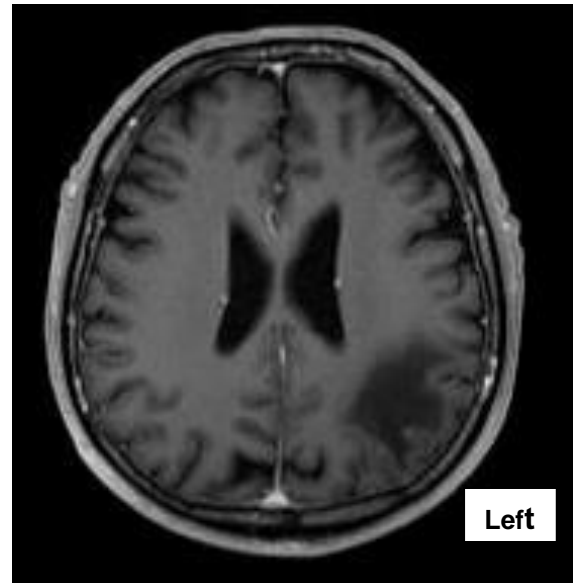


Figure 3 : En hyposignal plus limitées en T1 (Figure 2), de sièges pariéto-occipital gauche, occipital droit, frontal bilatéral, sans effet de masse sur les structures ventriculaires ou les sillons, sans rehaussement après injection de Gadolinium

DISCUSSION

La LEMP est une affection qui survient sur terrain d'immunodéficience liée à une infection, une maladie lymphoproliférative ou un traitement immunosuppresseur. Son diagnostic repose sur la mise en évidence de l'ARN du virus JC par PCR dans le liquide céphalo-rachidien. Cependant, ce test peut être négatif au début. Ainsi, il faut savoir le répéter si le contexte est fortement évocateur du diagnostic, dans la mesure où il a un excellent rendement avec une sensibilité de 72 % à 93 % et une spécificité de 92 % à 100 % [4]. Notre diagnostic a reposé sur des critères consensuels cliniques, radiologiques, virologiques [5]. En effet, nous avons évoqué le diagnostic sur l'aspect des lésions à l'IRM cérébrale associé au contexte clinique et la découverte du virus JC dans le liquide céphalorachidien. Le diagnostic différentiel principal était la leucoencéphalopathie liée aux immunosuppresseurs, décrite au cours du lupus érythémateux systémique traité [6], mais aussi au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la sarcoïdose, la granulomatose de Wegener, les myosites inflammatoires et la sclérose en plaque [7]. Cependant, certains arguments n'ont pas été en faveur d'une implication des

immunosuppresseurs : la survenue tardive, près de 10 ans après le début du traitement est atypique ; d'autre part, la baisse significative des doses d'immunosuppresseur, n'a entraîné aucune amélioration clinique chez notre malade. En revanche, une revue de 230 cas observés entre 1958 et 1984 montre que cette pathologie est associée dans 62% des cas à des maladies lymphoprolifératives telles que le lymphome hodgkinien et la leucémie lymphoïde chronique [8, 9]. Elle se caractérise par une altération de la substance blanche, prédominant au niveau des régions pariéto-occipitales comme c'est le cas chez notre patient, rarement au niveau de la substance grise [10]. Chez les patients infectés par le VIH, la LEMP revêt souvent un aspect clinique atypique [11]. Les crises d'épilepsie peuvent être inaugurales ou compliquer les formes évoluées de la maladie [12, 13,14]. Un syndrome parkinsonien un tableau évocateur d'une paralysie supranucléaire progressive ou des mouvements choréiques ont été plus rarement rapportés [15, 16,17]. Notre observation souligne l'intérêt de l'IRM cérébrale qui reste l'examen de choix devant une suspicion de LEMP, une discrète prise de contraste en périphérie des lésions témoigne d'une meilleure réaction immunitaire, mais son caractère pronostique est débattu [18]. Par contre, la présence d'un effet de masse est statistiquement associée à un moins bon pronostic. la PCR du virus JC dans le LCR a révolutionné le diagnostic depuis quelques années [19]. A ce jour, le traitement de la LEMP n'est pas défini et les schémas thérapeutiques admis sont le plus souvent inefficaces, avec une évolution fatale dans la majorité des cas. Le Cidofovir n'a apporté aucune amélioration chez notre patient malgré l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Il inhibe la réplication virale in vitro des Polyomaviridae expliquant son intérêt théorique dans le traitement de la LEMP, même si les études réalisées chez des patients sidéens atteints de LEMP n'ont pas retrouvé de bénéfice majeur [20, 21].

CONCLUSION

La leucoencéphalopathie multifocale progressive doit être systématiquement évoquée devant toute situation neurologique évocatrice, y compris en l'absence de SIDA. Il faut savoir répéter une PCR du virus JC négative dans le liquide céphalorachidien si le contexte est en faveur du diagnostic.

Conflit d'intérêt: les auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêt

Approbation: Tous les auteurs ont approuvé la version finale du manuscrit avant sa soumission.

REFERENCES

1. Gallia GL, Houff SA, Major EO, Khalili K. 1997. Review: JC virus infection of lymphocytes-revisited. *J Infect Dis*, 176:1603-1609.
2. Gasnault J, Taoufik Y. 2006. New trends in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Rev Neurol*, 162:43-56.
3. Knowles WA. 2006. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Adv Exp Med Biol*, 577:19-45.
4. Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. 1999. JC virus DNA load in patient with and without

- progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*, 15:253-260.
5. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. 2003. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. *J Neurovirol*, 9 (Suppl 1):88-92.
6. Itoh K, Kano T, Nagashio C, Mimori A, Kinoshita M, Sumiya M. 2006. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 54:1020-1022.
7. Pagnoux C, Hayem G, Roux F, Rouidi SA, Palazzo E, Henin D, et al. 2003. JC virus leukoencephalopathy complicating Wegener's granulomatosis. *Joint Bone Spine*, 70:376-379.
8. Brooks BR, Walker DL. 1984. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*, 2:299-313.
9. Hou J, Major EO. 2000. Progressive multifocal leukoencephalopathy: JC virus induced demyelination in the immune compromised host. *J Neurovirol*, 6(Suppl 2):S98-S100.
10. Brooks BR, Walker DL. 1984. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*, 2:299-313.
11. Bienfait HP, Louwense ES, Portegies P, Van Der Meer JT. 1998. Progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as a solitary gray matter lesion. *J Neurol*, 245:557-558.
12. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, Dickinson G. 1987. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of 16 cases. *Ann Intern Med*, 107:78-87.
13. Ferrari S, Monaco S, Morbin M et al. 1998. HIV-associated PML presenting as epilepsy partialis continua. *J Neurol Sci*, 161:180-184.
14. Hamilton RL, Martinez AJ. 1998. Case of the month: September 1997 - A 26 year old woman with new onset seizures. *Brain Pathol*, 8:239-240.
15. Moulignier A, Mikol J, Pialoux G, Fénelon G, Gray F, Thiebaut JB. 1995. AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy revealed by new-onset seizures. *Am J Med*, 99: 64-68.
16. Bhatia KP, Morris JH, Frackowiak RS. 1996. Primary progressive multifocal leukoencephalopathy presenting as an extrapyramidal syndrome. *J Neurol*, 243:91-95
17. Alafuzoff I, Hartikainen P, Hanninen T et al. 1999. Rapidly progressive multifocal leukoencephalopathy with substantial cell-mediated inflammatory response and with cognitive decline of non-Alzheimer type in a 75-year-old female patient. *Clin Neuropathol*, 18:113-123.
18. Piccolo I, Causarano R, Sterzi R et al. Chorea in patients with AIDS. 1999. *Acta Neurol Scand*, 100:332-336.
19. Post JD, Yiannoutsos C, Simpson D et al. 1999. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? *AJNR Am J Neuroradiol*, 20:1896-1906.
20. Bosch J, Sumalla J, Mauleon A et al. 1999. Progressive multifocal leukoencephalopathy in elderly immunocompetent patients. Report of 2 cases. *Rev Neurol*, 29:133-137.
21. Case records of the Massachusetts general hospital. Weekly clinicopathological exercises. 1995. Case 20-1995. A 66 year-old man with a history of rheumatoid arthritis treated with adrenocorticosteroids, with the development of aphasia and right-sided weakness. *N Engl J Med*, 332:1773-1780