



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

### **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva: Prognóstico e Sobrevida a Longo Prazo**

Pedro Daniel Fernandes Cardoso

**Orientado por:**

Professor Doutor Fernando Maltez

**Co-Orientado por:**

Dra Sara Simões Lino

---

**JUNHO'2021**

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados”.

## Resumo

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) caracterizada pela ativação do poliomavírus humano John Cunningham (JCV) em estados de imunossupressão severa, resultando numa apresentação heterogénea de sintomas neurológicos e cognitivos. Apesar de rara na população em geral, apresenta taxas de incidência consideráveis em grupos de risco, com elevada mortalidade e incapacidade progressiva.

Apresenta-se o caso de dois doentes com LEMP que desenvolveram síndrome inflamatória de restituição imunológica (SIRI), tendo neste contexto realizado terapia antirretrovírica combinada (TARV) e corticoterapia. Estas medidas demonstram-se benéficas contendo o declínio neurológico e um resultado clínico favorável em termos de sobrevida e limitação funcional. Este trabalho reforça a importância do diagnóstico precoce e do *follow-up* de grupos de risco, levantando novas questões em relação à ação adjuvante da corticoterapia e ao papel da SIRI no desfecho clínico.

Ao longo deste trabalho é efetuada uma revisão da literatura da LEMP e de JCV, procurando expor o enquadramento histórico e epidemiológico, a apresentação clínica, assim como, analisar as abordagens diagnósticas e terapêuticas.

**Palavras-Chave:** leucoencefalopatia multifocal progressiva; vírus *John Cunningham*; síndrome Inflamatória de restituição imunológica; sobrevida a longo prazo.



## **Abstract**

Progressive multifocal leukoencephalopathy (LEMP) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) characterized by the activation of the human John Cunningham polyomavirus (JCV) in states of severe immunosuppression, resulting in a heterogeneous presentation of neurological and cognitive symptoms. Although rare in the general population, it has considerable incidence rates in risk groups, with high mortality and progressive disability.

We present the case of two patients with LEMP who developed immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) and underwent combined antiretroviral therapy (ART) and corticosteroid therapy. These measures shown to be beneficial in containing neurological decline and a favourable clinical outcome in terms of survival and functional limitation. This work reinforces the importance of early diagnosis and follow-up of risk groups, raising new questions regarding the adjuvant action of corticosteroid therapy and the role of SIRS in clinical outcome.

Throughout this work, a review of the LEMP and JCV literature is carried out, seeking to expose the historical and epidemiological context, the clinical presentation, as well as to analyse the diagnostic and therapeutic approaches.

**Keywords:** progressive multifocal leukoencephalopathy; John Cunningham virus; immune reconstitution inflammatory syndrome; long-term survival.



# Índice

Resumo.....	3
Abstract .....	5
Índice.....	7
A. Abreviaturas.....	9
B. Revisão .....	11
1. História e descoberta da leucoencefalopatia multifocal progressiva.....	11
2. Epidemiologia.....	12
3. Vírus John Cunningham (JCV).....	13
4. Fatores de Risco .....	16
5. Apresentação Clínica .....	16
6. Diagnóstico.....	17
7. Síndrome inflamatória de restituição imunológica (SIRI) – LEMP .....	19
7.1 Apresentação clínica .....	19
7.2 Diagnóstico.....	20
7.3 Tratamento da SIRI.....	21
8. LEMP associada a fármacos imunomoduladores.....	22
9. Abordagem terapêutica atual .....	23
10. Prognóstico.....	23
C. Casos Clínicos .....	25
Caso clínico 1.....	25
Caso clínico 2.....	29
D. Discussão.....	33
Agradecimentos .....	39
Bibliografia .....	41
Anexos.....	47



## **A. Abreviaturas**

5-HT2a: 5-hidroxitriptamina 2a

ADN: ácido desoxirribonucleico

BHE: barreira hematoencefálica

BKV: vírus BK

CE: crânio-encefálica

EM: esclerose múltipla

EV: endovenoso

FLAIR: *fluid attenuated inversion recovery*

HLA: antígeno leucocitário humano

Ig: imunoglobulina

IL: interleucina

INF: interferão

JCV: vírus John Cunningham

kb: kilobases

LCR: líquido cefalorraquidiano

LEMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva

PCR: reação em cadeia da polimerase

RMN: ressonância magnética nuclear

RNA: ácido ribonucleico

RRNC: região regulatória não codificante

SIDA: síndrome de imunodeficiência adquirida

SIRI: síndrome inflamatória da reconstituição imunológica

SNC: sistema nervoso central

SU: serviço de urgência

SV40: vírus símio 40

TARV: terapêutica antirretroviral combinada

TC: tomografia computadorizada

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa

VIH: vírus da imunodeficiência humana

VP: *viral capsid protein*

## B. Revisão

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença oportunista rara, caracterizada pela ativação de poliomavírus John Cunningham (JCV) levando à infecção destrutiva dos oligodendrócitos e, em menor extensão, dos astrócitos, resultando na desmielinização do sistema nervoso central (Castle & Robertson, 2019).

Embora rara na população em geral, a LEMP apresenta uma incidência notável em grupos de risco (doentes com imunodepressão grave). O decurso natural da doença é fatal num período de meses. A investigação e estudo da mesma adquire significado pela falta de opções terapêuticas (Tan & Koralnik, 2010; Jelcic *et al.*, 2017).

### 1. História e descoberta da leucoencefalopatia multifocal progressiva

A primeira descrição daquela que vem a ser a LEMP ocorre em Boston, Estados Unidos da América, em 1958, por Astrom, Mancall e Richardson. A patologia foi considerada uma complicação de etiologia indeterminada, detetada em três doentes (com leucemia linfocítica crónica e doença de *Hodgkin*) (Astrom *et al.*, 1958).

Em 1965, surge a suspeita de um vírus como agente etiológico através do estudo das lesões ao microscópico eletrónico (Koralnik, 2006). A descoberta do vírus ocorre em 1971 após o isolamento em cultura de células gliais de um doente com linfoma de *Hodgkin* chamado John Cunningham, que nomeia o JCV (Pavlovic *et al.*, 2015).

Antes da pandemia de VIH/SIDA, a LEMP era associada a doentes imunodeprimidos com doenças hematológicas malignas, tumores de órgãos sólidos, doenças crónicas inflamatórias ou decorrentes de transplante (Tan & Koralnik, 2010). Em 1980, a pandemia leva ao aumento exponencial dos diagnósticos e cerca de 5% dos doentes infetados por VIH desenvolviam LEMP (Cortese *et al.*, 2020). Atualmente, este grupo representa, sensivelmente, 88% dos casos de LEMP (Tan & Koralnik, 2010).

Em 2005, começam a surgir casos pelo uso de natalizumab. Efetivamente, as características demográficas da LEMP têm mudado com os fármacos moduladores da resposta imunitária a assumirem um papel de relevo no últimos anos (Lindå *et al.*, 2009).

## 2. Epidemiologia

Na epidemiologia da LEMP distinguem-se três épocas: antes do aparecimento da infecção por VIH/SIDA, após o aparecimento da infecção por VIH/SIDA e após a utilização das terapêuticas modificadoras biológicas (Calabrese & Fasnmyer, 2011).

Antes da pandemia VIH/SIDA, a LEMP era uma doença rara. A prevalência estimada na população geral era de 4,4 casos por 100.000 indivíduos (Tan & Koralnik, 2010). A maioria dos diagnósticos surgiam em doentes sob corticoterapia ou com patologia hematológica maligna. Em 1984, apenas existiam descrições de 230 casos (Lima, 2013). Durante a pandemia por VIH/SIDA, a incidência da LEMP aumentou em 50 vezes e a infecção por VIH tornou-se a principal causa (Lima, 2013). A mortalidade associada aumenta de 1,5 (pré-VIH) para 6,1/10.000.000 de indivíduos (Tan & Koralnik, 2010).

Antes da terapêutica antirretrovírica combinada, a sobrevida média era de seis meses e menos de 10% dos doentes continuavam vivos após um ano (Lima, 2013). Em 1996, a introdução da terapêutica antirretrovírica de alta eficácia (HAART) leva ao decréscimo da incidência e mortalidade da LEMP, uma vez que a restauração da resposta imune pela terapêutica antirretrovírica (TARV) é o melhor preditivo de sobrevida da LEMP (Lima, 2013; Casado *et al.*, 2014). A sobrevida a um ano passa de 10% nos anos 80 para 50% após a TARV (Calabrese & Fasnmyer, 2011). Metade dos sobreviventes a longo prazo passam a apresentar ligeira ou nenhuma incapacidade (Lima, 2013).

Atualmente, a LEMP afeta uma em cada 200.000 pessoas (Bellizzi *et al.*, 2013). Os grandes grupos de risco são os doentes infetados por VIH (cerca de 80% dos casos), os doentes com patologia hematológica maligna (cerca de 10%) e os doentes tratados com natalizumab (menos de 5%) (Cortese *et al.*, 2020).

Não está esclarecido por que razão a LEMP é mais frequente em doentes com SIDA *versus* outros contextos de imunodepressão. Assumem-se possibilidades como a duração da imunossupressão, interações entre VIH e JCV e a lesão cerebral pela infecção por VIH (Bellizzi *et al.*, 2013).

### 3. Vírus John Cunningham (JCV)

A LEMP surge pela reativação de JCV num ambiente de imunodepressão celular.

JC tem uma dimensão de 40 nm, estrutura icosaédrica e um genoma de ADN em dupla hélice circular com 5,13 kb, tendo sido demonstrado que contém micro-RNA (Abrão *et al.*, 2020). É um poliomavírus (relacionado com BKV e SV40) e por isso tem uma gama de hospedeiros limitada, não infectando outras espécies (White *et al.*, 2005).

O genoma de JCV divide-se na região codificante e na regulatória. A região codificante (90% do genoma) é bem conservada, não se associando à patogénese, e é composta pelos *early genes* e os *late genes*. A região regulatória não codificante (RRNC) não codifica proteínas, mas tem funções de controlo da transcrição e replicação vírica, sendo particularmente variável e crítica para definir a virulência de JCV (Tan & Koralnik, 2010). Em doentes saudáveis, está preservada, contrastando com os doentes com LEMP onde a região RRNC é rearranjada (Pavlovic *et al.*, 2015).

A transcrição é iniciada na RRNC. Os *early genes* codificam proteínas reguladoras (*large T*, *small t* e as *T'*) envolvidas na transcrição, regulação e replicação. Por sua vez, os *late genes* codificam proteínas estruturais (VP1 a 3), a agnoproteína e outras com funções desconhecidas (Sunyaev *et al.*, 2009; Tan & Koralnik, 2010).

**Tabela 1:** Esquematização da região codificante do JCV, proteínas e função:

Genoma	Proteínas	Função
<i>Early Genes</i>	Reguladoras	<i>Large T</i> Proteína de ligação ao ADN necessária para a replicação e transcrição do ADN viral. Conservada em todos os genótipos.
		<i>Small t</i> Papel na replicação viral e patogenicidade em humanos.
		<i>T'</i> 135, 136 e 165 Replicação do ADN e interação com proteínas celulares.
<i>Late Genes</i>	Estruturais	VP1 Garante a estrutura icosaédrica do JCV. Contém os epítomos para reconhecimento de anticorpos. Mutações da VP1 favorecem o evolução da LEMP, ao afetar a aptidão do JCV de se ligar ao ácido siálico. É a região mais variável.
		VP2 e a VP3 Elementos estruturais menores, necessários à propagação.
	Agnoproteína	Pequena proteína reguladora que interage diretamente com a proteína <i>large T</i> e a regula negativamente.

A prevalência de anticorpos específicos contra JCV aumenta durante a infância, mas o modo de transmissão não está completamente compreendido. Todavia, a transmissão oral/fecal é a mais plausível (Oberdorfer *et al.*, 2009; Pavlovic *et al.*, 2015). JCV foi encontrado em esgotos, sugerindo que a ingestão de água ou comida contaminada possam ser vias de entrada (White *et al.*, 2005). Outras vias de transmissão são a inalação respiratória, a transplacentária e a transfusão (Bellizzi *et al.*, 2013).

Nem todos os portadores de JCV desenvolvem LEMP. A patogénese da doença requer uma série de etapas que começa pela infeção primária que ocorre na infância e é quase sempre assintomática (Tan & Koralnik, 2010). Após a infeção primária, o vírus permanece quiescente nos rins, medula óssea, baço, rim e tecido linfóide. Perante estados de imunodepressão reativa e dissemina para o SNC (via hematogénica), levando à infeção lítica dos oligodendrócitos e consequente desmielinização (Cortese *et al.*, 2020). A hipótese da infeção latente é suportada pelo facto da LEMP ser muito rara em crianças (apenas 14 casos, de 1992 a 2009) (Oberdorfer *et al.*, 2009). Além disso, a IgG para JCV é frequente na LEMP, ao contrário da IgM que raramente é observada, o que sugere que a infeção não será recente (Kedar & Berger, 2011; Weissert, 2011).

O desenvolvimento da LEMP requer rearranjos da RRNC do JCV, exclusivos de cada indivíduo, sugerindo que emergem no hospedeiro. A evidência mostra a existência de maior variabilidade da RRNC em imunocomprometidos sem LEMP e uma relação entre a duração da imunodepressão e incidência de LEMP, admitindo-se que a imunossupressão induza as novas RRNC (Pavlovic *et al.*, 2015). Perante a acentuada diminuição das células TCD4<sup>+</sup>, as novas formas mais neurotrópicas são reativadas e as células infetadas migram para a circulação periférica e daí para o SNC (Aksamit, 2008).

Perante a incapacidade do sistema imunitário em conter e eliminar a infeção, ocorre a ligação entre JCV e os resíduos de ácido siálico da membrana celular externa (Weissert, 2011). O recetor de serotonina 5-HT<sub>2a</sub> demonstrou ter um papel na incorporação de JCV nas células gliais. (Cortese *et al.*, 2020). O vírus é captado por endocitose e transportado para o núcleo, segue-se a transcrição e replicação. Uma vez formadas, as proteínas víricas reúnem-se com o ADN vírico. Finalmente, os novos vírus são libertados por lise celular e seguem-se as vias apoptóticas (Weissert, 2011).

JCV está globalmente distribuído, com anticorpos contra o vírus detetados entre 70 e 90% dos indivíduos (com taxas de infecção menores em África e Ásia e maiores no Japão e Estados Unidos da América) (Sidhu & McCutchan, 2010; Abrão *et al.*, 2020).

Contra o esperado, os casos de LEMP nos países em desenvolvimento são mais raros que nos países desenvolvidos. Explicado pela carência de métodos de diagnóstico adequados, levando ao subdiagnóstico e pela morte por outras doenças oportunistas, antes da contagem de células TCD4<sup>+</sup> baixa o suficiente para a LEMP. Em paralelo, diferentes localizações geográficas têm diferentes variantes de JCV (Vidal *et al.*, 2012).

**Tabela 2:** Distribuição geográfica dos tipos de JCV.

Distribuição geográfica	Variante de JCV
Europa e Américo-Europeus	Tipo 1 e 4
Asiáticos e Nativos Americanos	Tipo 2 a
África e Afro-americanos	Tipo 3, 5 e 6
Asiáticos (Sul Asiáticos)	Tipo 2d e 7c
Ilhas do Pacífico	Tipo 2e, 8a e 8b

A classificação em oito genótipos é com base no gene VP1. Os tipos 1 e 2 são mais frequentemente associados à LEMP. De realçar o genótipo 1b (subtipo do 1) prevalente no mediterrâneo (Fink *et al.*, 2010). O tipo 4 e os genótipos 3, 5 e 6 (considerados “africanos”) têm baixa associação com a LEMP (Sidhu & McCutchan, 2010). Pode ocorrer infecção com diferentes variantes ao longo da vida (Weissert, 2011).

A infecção por JCV tem consequências além da LEMP, estando envolvida em variadas condições. A infecção de células granulares resulta na neuronopatia das células granulares com evolução progressiva da disfunção cerebelosa (Lima, 2013). Geralmente, JCV é restrito à substância branca, mas a atingimento da substância cinzenta pode ocorrer, resultando a encefalopatia por JCV. (Cortese *et al.*, 2020). Há descrições de JCV no líquido cefalorraquidiano (LCR) de imunodeprimidos que apenas apresentavam sinais meníngeos, levando ao diagnóstico de meningite por JCV. (Lima, 2013). Os poliomavírus têm um potencial papel no desenvolvimento de neoplasias, mas não há evidência suficiente para o estabelecimento de uma relação de causalidade. (Weissert, 2011). Ainda, a natureza desmielinizante da LEMP levou à investigação de relações entre JCV e esclerose múltipla, mas não se verificou associação (White *et al.*, 2005).

#### 4. Fatores de Risco

Os doentes com infeção por VIH são o maior grupo de risco para o desenvolvimento de LEMP, representando 80% dos casos. (Post *et al.*, 2013). Os doentes hematológicos, constituem cerca de 10% dos casos, tendo um prognóstico mau com apenas 10% a sobreviver aos dois meses do diagnóstico. Presentemente, doentes sob natalizumab representam 5% dos casos de LEMP (Pavlovic *et al.*, 2015). A LEMP está também associada a estádios clínicos pós transplantação de órgãos, tumores sólidos, quimioterapia, doenças autoimunes e défices imunológicos congénitos (Khanna *et al.*, 2009).

#### 5. Apresentação Clínica

A apresentação clínica depende da extensão da desmielinização e das estruturas cerebrais envolvidas. Apesar da desmielinização ser multifocal, numa fase inicial pode ser unifocal e ocorrer em qualquer região da substância branca, tronco cerebral e/ou cerebelo (Saribaş *et al.*, 2010). Pode apresentar-se com (Berger, 2007):

- ▷ défices visuais (hemianopsia homónima, diplopia ou cegueira cortical);
- ▷ disfunção cognitiva e comportamental (alterações da personalidade, labilidade emocional, demência subcortical rapidamente progressiva e perda de memória);
- ▷ défices motores (paresias, plegias e fraqueza muscular);
- ▷ défices sensoriais;
- ▷ alterações da linguagem (afasia e disartria);
- ▷ descoordenação e/ou dificuldades na marcha (ataxia e dismetria).

As lesões hemisféricas são as mais comuns, contudo o tronco cerebral e o cerebelo estão afetados em 18% dos doentes. A sintomatologia pode incluir queixas de vertigens, cefaleias, convulsões, sinais parkinsonianos, e *neglet* (Saribaş *et al.*, 2010).

Habitualmente os sintomas estão organizados numa tríade clássica de défices motores (25 a 33% dos doentes), défices visuais (35 a 45%) e disfunção cognitivo-comportamental (cerca de 33%) com uma evolução subaguda, fatal em semanas, sem a existência de tratamento (Koralnik, 2006; Weissert, 2011).

Apesar da LEMP afetar essencialmente a substância branca, há relatos de convulsões por desmielinização da substância branca na região imediatamente adjacente ao córtex (Tan & Koralnik, 2010).

Geralmente, não envolve o nervo ótico ou a medula espinhal. Contudo, em cadáveres, há evidência de desmielinização da medula em doentes previamente assintomáticos (Bernal-Cano *et al.*, 2007). Nas autópsias de doentes com SIDA, 5% apresentam LEMP, mas apenas 25% destes desenvolvem clínica (Glass & Venter, 2009).

## **6. Diagnóstico**

O diagnóstico precoce é essencial para limitar o dano permanente do SNC, contudo a LEMP não se caracteriza por sintomas patognomónicos, o que dificulta o diagnóstico (Ghezzi *et al.*, 2011). Na suspeita de LEMP, deve proceder-se à avaliação clínica, seguida de exames imagiológicos, de análise do LCR e, se necessário, de biópsia cerebral (Kappos *et al.*, 2011).

O diagnóstico fundado é conseguido pela deteção de ADN ou proteínas víricas na hibridação *in situ* ou imunohistoquímica de uma amostra de biópsia cerebral (Tan & Koralnik, 2010). Na ausência de biópsia para estabelecer o diagnóstico, é necessário que haja clínica e imagiologia sugestivas, a confirmação do ADN do JCV no LCR e a inexistência de outros diagnósticos compatíveis (Bjørnar Alstadhaug *et al.*, 2017).

### 6.1 Neuro imagiologia:

A LEMP é descrita pela primeira vez na TC em 1977 (Shah *et al.*, 2010).

As lesões desmielinizantes da LEMP estão localizadas na substância branca (região subcortical, periventricular e pedúnculos cerebelares), não correspondendo a territórios vasculares específicos (Kartau *et al.*, 2019), são confluentes, bem delimitadas, assimétricas, sem realce em anel e supratentoriais. Numa fase inicial, as lesões podem ser circulares e unifocais (Shah *et al.*, 2010). Os lobos mais afetados são o parietal e occipital, seguidos do frontal. A LEMP clássica não apresenta edema cerebral, efeito de massa e não realça com o contraste (Zhai & Brew, 2018).

As lesões podem ser identificadas em estruturas da substância cinzenta, como o corpo caloso, tálamo e os gânglios da base, uma vez que são constituídos por elementos mielinizados (Tan & Koralnik, 2010).

Na TC as lesões são hipodensas com áreas irregulares. A RMN é mais sensível que a TC, tendo a capacidade de evidenciar lesões quando a TC é normal e até antes do desenvolvimento de sintomas. Em T2 e FLAIR, são evidentes áreas assimétricas de hiperintensidade e, em T1, hipointensidade (Aksamit, 2008; Shah *et al.*, 2010).

A imagiologia por si só não estabelece o diagnóstico. Os casos com clínica típica e neuroimagem sugestivas são considerados “possíveis” mesmo sem deteção de JCV no LCR, caso outras causas sejam excluídas (Kappos *et al.*, 2011).

#### 6.2 Punção lombar e a reação em cadeia de polimerase (PCR):

A PCR revolucionou o diagnóstico da LEMP ao substituir o papel imperativo da biópsia cerebral. Em doentes com VIH e neuroimagem típica, a especificidade é superior a 90% e a sensibilidade situa-se entre 70 e 90% (Khanna *et al.*, 2009).

Se sintomas e achados imagiológicos forem compatíveis com LEMP, deve solicitar-se a avaliação do LCR para estabelecer o diagnóstico de forma minimamente invasiva (Zhai & Brew, 2018). Contudo, o ADN de JCV não é detetado em um terço dos doentes com confirmação histológica, logo a PCR negativa não exclui LEMP. Além disso, a sensibilidade diminui para 60% se o doente estiver sob TARV (Wang *et al.*, 2020). Se não for identificado JCV no LCR, e a suspeita for elevada, recomenda-se repetir a PCR. Se novamente negativo, considerar biópsia cerebral (Calabrese & Fasenmyer, 2011).

#### 6.3 Histologia – Biópsia cerebral:

A biópsia cerebral é um método invasivo que, apesar de mais específica, tem vindo a ser substituída pela PCR, dada a colheita de LCR ser um método menos invasivo (Ikeda *et al.*, 2017). Histologicamente, a LEMP caracteriza-se pela infeção produtiva, lítica dos oligodendrócitos e astrócitos, com múltiplas áreas de desmielinização (Khanna *et al.*, 2009; Weissert, 2011).

## 7. Síndrome inflamatória de restituição imunológica (SIRI) – LEMP

A LEMP-SIRI, descrita pela primeira vez em 1992, define-se pelo agravamento paradoxal transitório (ou início) dos sintomas de LEMP após a interrupção da imunossupressão (Bjørnar Alstadhaug *et al.*, 2017) devido à infiltração de linfócitos T (Weissert, 2011). Entre 10 e 20% dos doentes com LEMP que iniciam TARV desenvolvem SIRI (Post *et al.*, 2013). Geralmente ocorre entre três e seis semanas depois de iniciar a TARV (variações de uma a 104 semanas) (Weissert, 2011).

A restauração da resposta imune celular dirigida contra JCV é essencial no tratamento da LEMP, mas se for rápida e exagerada, pode ser prejudicial e desencadear a SIRI (Tan & Koralnik, 2010). É frequentemente autolimitada, porém pode ser fatal ou estar associada a sequelas permanentes (Lima, 2013).

Os fatores de risco para a LEMP-SIRI incluem (Schutte, 2013; K. Tan *et al.*, 2009):

1. Contagens de Linfócitos TCD4<sup>+</sup> <50 células/ $\mu$ L aquando do início TARV;
2. Diminuição rápida da carga vírica de VIH após instituir TARV;
3. Infeções oportunistas ativas ou subclínicas quando a TARV é iniciada;
4. Doentes *naïve* para a TARV.

### 7.1 Apresentação clínica

A apresentação clínica é marcada pelo agravamento transitório da situação clínica ou desenvolvimento de novos sintomas neurológicos e, em casos mais graves, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana (Weissert, 2011).

A LEMP-SIRI pode ser diagnosticada quando doentes infetados por VIH tratados com TARV (independente do antirretrovírico) aumentam a contagem de células TCD4<sup>+</sup> e diminuem os níveis de RNA de VIH no plasma (Schutte, 2013). Nos doentes sem VIH pode desenvolver-se por eliminação do imunossupressor (Bjørnar Alstadhaug *et al.*, 2017).

Note-se o papel da SIRI no “desmascaramento” da LEMP subclínica. Nesta entidade, a SIRI ocorre precocemente após iniciar a TARV (Coomes *et al.*, 2018), representando a exposição prévia do sistema imune aos antígenos JCV.

## 7.2 Diagnóstico

Diagnosticar a SIRI-LEMP é desafiador pela inexistência de critérios diagnósticos estabelecidos. Na tentativa de uniformizar o conceito, foram criados critérios para definição de SIRI (adaptados de Gheuens *et al.*, 2012; Sidhu & McCutchan, 2010):

1. Doente com diagnóstico de infeção VIH-SIDA;
2. Agravamento súbito dos sinais e sintomas neurológicos. No contexto de resposta imunológica com aumento nas contagens de células T CD4<sup>+</sup> e diminuição no RNA plasmático do VIH ou após a descontinuação da medicação imunossupressora;
3. Edema, efeito de massa ou lesões com captação de contraste na RMN;
4. Diagnóstico de LEMP estabelecido;
5. Os sintomas não podem ser explicados por uma outra infeção recentemente adquirida, por toxicidade farmacológica ou tumor.

### Achados imagiológicos

Na RMN, ao contrário da LEMP clássica, há captação de contraste (gadólíneo) nas lesões, denotando a disrupção da barreira hematoencefálica (BHE) secundária ao processo inflamatório (Zhai & Brew, 2018). Ainda assim, a captação de contraste apenas ocorre em 56% dos casos e a sua ausência não exclui SIRI dado que a captação surge numa fase avançada da doença, levando ao subdiagnóstico (Gheuens *et al.*, 2012). Em casos mais graves, a inflamação pode estar associada a edema, efeito de massa, com herniação e morte (Kartau *et al.*, 2019).

### Histologia

Na biópsia cerebral há evidência de inflamação e infiltrados de linfócitos TCD8<sup>+</sup> e macrófagos nas áreas de desmielinização, ao contrário da LEMP clássica. Os linfócitos TCD4<sup>+</sup> estão virtualmente ausentes (Weissert, 2011). A infiltração de células TCD8<sup>+</sup> é a marca patológica da SIRI no SNC (Schutte, 2013), sugerindo que as lesões decorrem um desequilíbrio do rácio de células TCD8<sup>+</sup>/TCD4<sup>+</sup> (Vendrely *et al.*, 2005).

Os exames pós-morte mostram lesões inflamatórias de LEMP com abundante JCV e infiltração parenquimatosa e perivascular por linfócitos T. Há também leucoencefalite perivenosa sem vírus detetáveis (inespecífica) (Vendrely *et al.*, 2005).

### 7.3 Tratamento da SIRI

Em doentes infetados por VIH com LEMP-SIRI, o tratamento com TARV permite a recuperação de células TCD4<sup>+</sup> funcionais enquanto diminui a carga vírica plasmática de VIH (Oberdorfer *et al.*, 2009). Apesar da suspensão da TARV reduzir o estímulo imediato do sistema imunológico, esta estratégia não está recomendada (Lima, 2013).

Em doentes não infetados por VIH e com LEMP-SIRI, geralmente é usado o tratamento com corticosteroides para reduzir/modular a resposta inflamatória e evitar a deterioração potencialmente fatal (Lima, 2013). A terapêutica com corticoides é controversa pelo efeito imunossupressor, que pode aumentar a replicação vírica de VIH ou interferir na terapêutica de doentes com neoplasias ou doenças autoimunes. Além disso, o facto de a SIRI ser ligeira e autolimitada em grande parte dos casos questiona o seu uso generalizado (Tan & Koralnik, 2010). Nos casos mais graves os resultados são mais consensuais e o uso de corticoterapia parece ser benéfica (Lima, 2013).

O impacto da SIRI no prognóstico e sobrevida da LEMP não gera concordância, havendo estudos que defendem que a SIRI não tem impacto na sobrevivência (sobrevida a um ano: 54% na LEMP-SIRI *versus* 49% LEMP clássica) (Harrison *et al.*, 2011; Post *et al.*, 2013). Em outros, sugere-se que a SIRI pode levar a uma sobrevida prolongada, quando gerida adequadamente contendo a resposta inflamatória (Weissert, 2011). Os resultados dispares e inconclusivos são justificados com a necessidade do estudo de grupos mais alargados de doentes, que são difíceis pela raridade deste fenómeno.

## 8. LEMP associada a fármacos imunomoduladores

Nos últimos anos, as terapêuticas com anticorpos monoclonais têm sido associadas à LEMP pela depressão do estado imunitário. Patologias como esclerose múltipla (EM), doença de Crohn, psoríase e lúpus eritematoso sistêmico passaram a ser grupos de risco devido à sua terapêutica (Harrison *et al.*, 2011; Zhai & Brew, 2018).

O natalizumab foi o primeiro anticorpo monoclonal humanizado a ser associado à LEMP em 2005, sendo inclusive retirado do mercado, até à sua reintrodução em 2006 (Tan & Koralnik, 2010). O risco de desenvolver LEMP aumenta com o número de infusões e duração da terapêutica, com um risco a dois anos de 1,78 em cada 1000 doentes sob terapêutica (Lima, 2013). Todos os doentes com EM sob terapêutica com natalizumab que apresentem alteração do estado clínico devem estabelecer o diagnóstico diferencial entre a recidiva da EM e a LEMP. Este diagnóstico diferencial é particularmente difícil, mas há achados clínicos, como a presença de neurite ótica e atingimento da medula espinal (que são poupados na LEMP), que podem ser sugestivos (Kappos *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2010).

Desde o natalizumab, diversos anticorpos monoclonais têm sido associados à LEMP, nomeadamente: efalizumab, rituximab (Lima, 2013), fingolimod (Berger *et al.*, 2018), alemtuzumab, brentuximab e obinutuzumab (Bohra *et al.*, 2017). Também com o TNF $\alpha$ , micofenolato de mofetil, ciclofosfamida e azatioprina (Weissert, 2011).

O tratamento da LEMP associada aos anticorpos monoclonais é distinto da LEMP clássica. A LEMP, nestes doentes, surge no decorrer da imunodepressão induzida, pelo que a plasmaferese ou a imunoabsorção são capazes de reduzir a concentração sérica do fármaco, contudo a rápida restauração da resposta imune pode causar SIRI até três a seis semanas depois (Sørensen *et al.*, 2012; Lima, 2013; Kartau *et al.*, 2019).

Dado o risco de desenvolver LEMP com a terapia com anticorpos monoclonais, a caracterização de marcadores pré-diagnósticos de LEMP seria muito útil, com a monitorização de JCV no sangue e na urina a poder ajudar a determinar indivíduos em risco. Contudo, ainda não há consenso entre estudos (Lima, 2013).

## 9. Abordagem terapêutica atual

Atualmente, não há nenhum fármaco antivírico ou profilaxia específicos para a LEMP (Pavlovic *et al.*, 2015; Jelcic *et al.*, 2017). O tratamento atual está focado na reconstituição imunológica para controlo da infeção pelo JCV, mas evitando a SIRI. Esta abordagem permitiu a redução da incidência e melhoria da sobrevida. Ainda assim os resultados continuam relativamente pobres (Rodríguez *et al.*, 2014).

Nos doentes infetados por VIH, a TARV é a forma mais eficaz de prevenir o aparecimento da SIDA e, com ela, a LEMP (doença definidora de SIDA, presente em 5% dos doentes) (Pavlovic *et al.*, 2015). A diminuição da incidência de SIDA e de LEMP e o aumento da sobrevivência nos últimos anos resultou do uso generalizado da TARV em doentes infetados por VIH. Nos doentes sob anticorpos monoclonais que desenvolvem LEMP, a reconstituição imune é obtida por plasmaferese. Se após este procedimento ocorrer uma SIRI severa, deverá ser instituída corticoterapia (Pavlovic *et al.*, 2015).

Quando a reconstituição imune é lenta ou impossível torna-se necessário um tratamento antivírico específico para o controlo de JCV. Além disso, o controlo de JCV, exclusivamente pela reconstituição imunológica, traz consigo o risco de danos devido a resposta imunológica excessiva que poderia ser minimizada pelo uso de terapêutica antivírica específica (Clifford *et al.*, 2013).

## 10. Prognóstico

A LEMP apresenta uma elevada mortalidade e incapacidade progressiva. Apesar de fatal e sem tratamento específico, a TARV para doentes infetados por VIH permitiu reduzir a morbidade da LEMP. Antes da TARV, 5% dos doentes VIH eram diagnosticados com LEMP, destes apenas 10% estavam vivos um ano após o diagnóstico. Com a TARV, a sobrevida aumentou para 50 a 78%, e metade dos sobreviventes apresenta ligeira ou nenhuma incapacidade (Grabar *et al.*, 2008; Lima, 2013). Ainda assim, 40% dos sobreviventes tem deficiências importantes (Falcó *et al.*, 2008; Pavlovic *et al.*, 2015).

São fatores preditivos de sobrevivência de LEMP em doentes VIH: aumento de células TCD8<sup>+</sup> citotóxicas anti-JCV (Khanna *et al.*, 2009); elevada contagem de células TCD4<sup>+</sup> (acima de 200 células/mm<sup>3</sup>) (Weissert, 2011); a maior captação de contraste

imagiológico é controversa (Tan & Koralnik, 2010); recuperação neurológica precoce (Tan & Koralnik, 2010); baixa carga viral de JCV no LCR, com menos sobrevida para cargas virais acima de 50 a 100 cópias JCV/ $\mu$ L de LCR (Khanna et al., 2009); baixa carga de RNA viral do VIH (J. R. Berger, 2006; Casado et al., 2014) e LEMP como primeira manifestação de SIDA (Casado et al., 2014).

A frequência de SIRI aumenta em contagens baixas de células TCD4<sup>+</sup> (Khanna et al., 2009). O impacto da SIRI no prognóstico e sobrevida da LEMP não gera concordância, mas a maior parte dos estudos defende que não tem impacto (Harrison et al., 2011).

O diagnóstico precoce é especialmente importante na LEMP. Apesar do estudo da mefloquina como tratamento da LEMP não ter sido frutuoso, foi possível perceber que a redução precoce da carga de ADN de JCV está associada a um melhor resultado (Clifford et al., 2013). De destacar que a TARV impede a disfunção neurológica progressiva e prolonga a sobrevida, mas não restaura completamente a função perdida, enfatizando a importância do diagnóstico precoce (Sidhu & McCutchan, 2010).

A LEMP precoce (menos de seis meses) após início de TARV aparenta ter um melhor prognóstico com sobrevida mais longa. (Sidhu & McCutchan, 2010).

Dois terços dos casos recentes de LEMP em doentes infetados por VIH foram observados em doentes que não compareceram a consultas clínicas (*versus* um terço que corresponde às resistências aos antiviricos), sendo por isso importante focar nas estratégias de *follow-up* para evitar a progressão para uma doença incapacitante (Casado et al., 2014).

O prognóstico é significativamente pior em condições que não permitem a melhoria da imunidade contra JCV (neoplasias, transplantes ou doenças autoimunes).

## C. Casos Clínicos

### Caso clínico 1

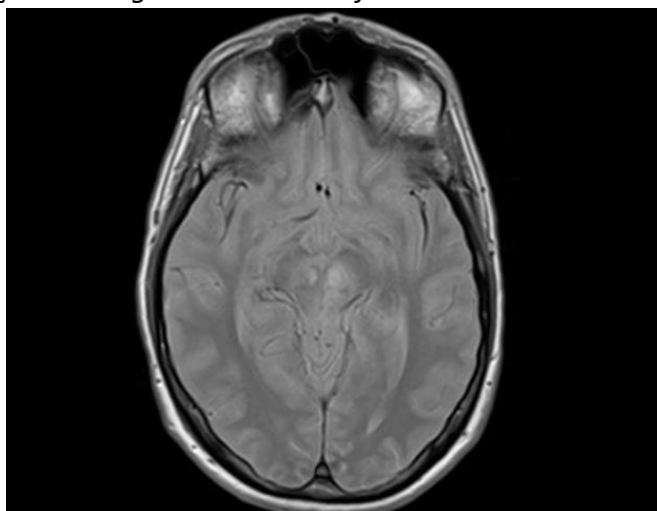
Homem de 35 anos, natural e residente em Lisboa, com antecedentes pessoais de infeção por VIH, conhecida desde 2013, no contexto de episódio de sífilis secundária (primária em 2012).

Apesar do bom estágio imunológico (TCD4<sup>+</sup>: 800 células/  $\mu$ L e carga viral: 38,000 cópias/ $\mu$ L) apresentou uma reativação de Vírus Varicella zoster, com zona dorsal, em 2014 e decidiu-se iniciar TARV com abacavir/lamivudina e efavirenze (ABC/3TC e EFV).

Recorreu ao SU, no dia seguinte ao início de TARV, com um quadro de ataxia da marcha e disartria, apurando-se nessa altura duas semanas de evolução de parestesias peri-buciais e no hemicorpo direito.

Na avaliação clínica objetivou-se a diminuição da força muscular global e paresia do membro superior direito com predomínio distal (grau 4/5). Neste contexto, foi internado no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Curry Cabral.

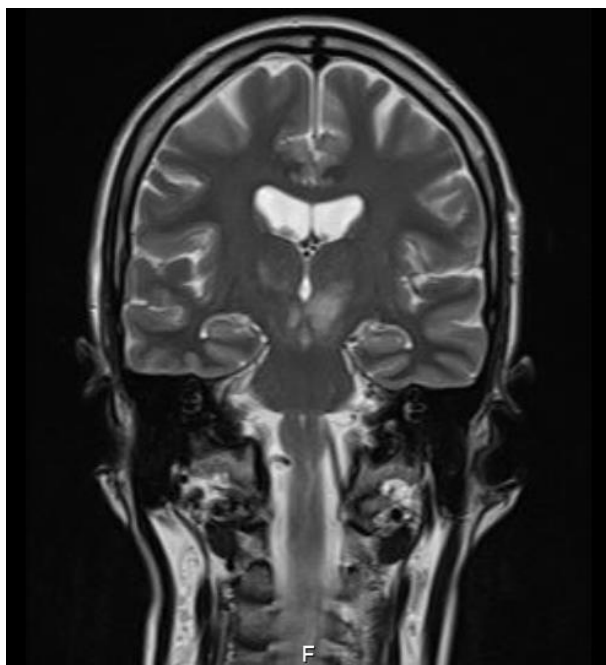
Para esclarecimento do quadro, realizou avaliação imagiológica com TC-CE e posteriormente RMN-CE (anexos 3 e 4 e figura 1), destacando-se na TC *“hipodensidade mesencefálica periaquedutal e do pedúnculo cerebral esquerdo”* e na RMN *“a presença de áreas lesionais coalescentes, afetando o mesencéfalo bilateralmente (e substância branca peri-aquedutal), com maior expressividade à esquerda, os tálamos bilateralmente, apresentam hipersinal em FLAIR, com hipo/isossinal em T1, sem reforços após injeção EV de gadolínio e sem efeito de massa”*.



**Figura 1:** RMN-CE obtida a 09/11/2014, relatório no anexo 4

Neste contexto, foi realizada uma punção lombar, com o LCR a apresentar uma avaliação bioquímica com pleocitose sem predomínio descrito (49 cél/ $\mu$ L), discreta hiperproteinorráquia (66,9 mg/dL) e glucorráquia normal. A PCR foi positiva para Vírus Epstein Barr, Vírus JC e TPHA positiva. Na avaliação analítica anticorpo anti CMV IgM positivo, TPHA positiva e RPR 1/32, carga viral de VIH-1 de 349 cópias/mL e linfócitos TCD4+ 833 células/ $\mu$ L (25%), rácio T4/T8 0,43. Iniciou terapêutica com penicilina para tratamento de neurosífilis. Ao 13º dia de internamento apresenta agravamento da disartria e início de disfasia da leitura (episódio único). Iniciou mirtazapina no contexto de humor deprimido e teve alta para ambulatório, mantendo como déficits hemiparésia direita do membro superior, predomínio distal, e do membro inferior, com claudicação da marcha.

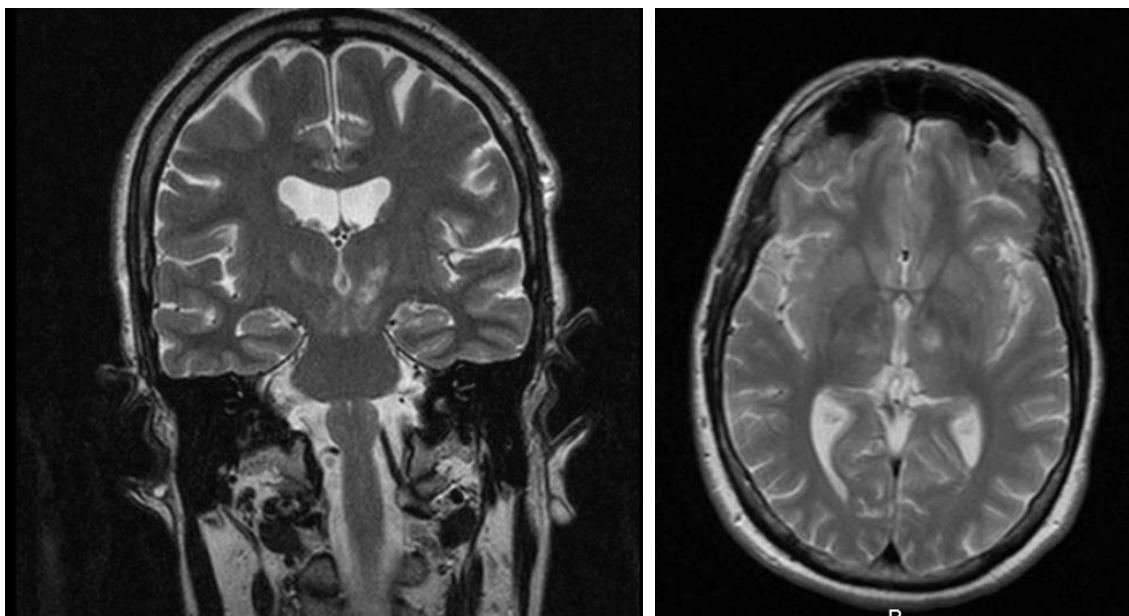
Em ambulatório repetiu a RM-CE (anexo 5 e figura 2), mantendo as lesões assinaladas, interessando a substância branca peri-aquedutal e mesencefálicas bilateralmente, de maior expressão à esquerda e as lesões talâmicas bilaterais; sem realce anómalo após a administração de contraste, mas com limites mais precisos e com maior hipossinal em T1. Nessa altura apresentava agravamento neurológico, com acentuação da hemiparesia e aparecimento de diplopia.



**Figura 2:** RMN-CE em T2 com contraste, obtida a 03/12/2014, relatório no anexo 5

Verificou-se boa resposta à TARV com descida de carga vírica (65 cópias/mL) e subida de LTCD4<sup>+</sup> para 1062 células/  $\mu$ L. Perante a hipótese de SIRI-LEMP, optou-se por iniciar corticoterapia sistêmica (Metilprednisolona - 1g EV durante três dias, seguido de prednisolona oral 60 mg com desmame progressivo). No final do primeiro mês de corticoterapia, apresentou melhoria dos défices motores (hemiparesia à direita mais discreta), ataxia e disartria mais ligeiras e reversão total da diplopia.

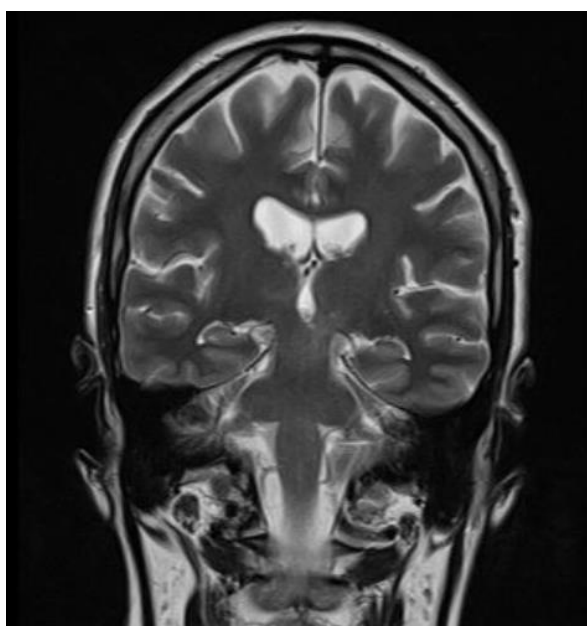
Após quatro meses de corticoterapia, manteve a melhoria dos défices (em particular da disartria e da hemiparesia). Repete RMN (anexo 6 e figura 3), sendo os dados imagiológicos coincidentes com a melhoria clínica: *“comparativamente com o estudo RMN efetuados a 09/11/2014 as lesões assinaladas na substância branca periaquedular e mesencefálicas e as talâmicas bilaterais, encontram-se menos exuberantes”*



**Figura 3:** RMN-CE nos planos coronal (à esquerda) e transversal (à direita) em T2 obtidos a 01/04/2015, relatório no anexo 6.

Quando suspendeu a corticoterapia, apresentava apenas parestesias peribucais com discreta disartria. Por queixas de pesadelos e insónias substituiu TARV por abacavir/lamivudina e raltegravir (ABC/3TC e RAL).

Após dois anos do início dos sintomas, é feito um novo estudo comparativo da RMN (anexo 7 e figura 4), que mostra: *“Persistindo as lesões da substância branca periaquedutal, mesencefálicas e talâmicas bilaterais, de maior expressividade à esquerda, as quais, no presente estudo, se encontram menos exuberantes. Os dados da imagem são coincidentes com a melhoria clínica, em função da terapêutica instituída, podendo agora afirmar-se certa estabilização da imagem”*. Clinicamente mantinha défices muito ligeiros (hemiparésia direita e disartria). Após a estabilização da doença realizou consultas de controlo a cada quatro meses, com cargas víricas indetetáveis e contagem de LTCD4<sup>+</sup> de 1400 células/ $\mu$ L.



**Figura 4:** RMN-CE em T2, obtida a 11/10/2016, relatório no anexo 7.

Em 2017, o doente retornou à atividade laboral e revelou melhoria da síndrome depressiva, suspendendo a mirtazapina. Na última consulta (dezembro 2020), mantinha discreta disartria e limitação para movimentos finos da mão direita. A carga viral permanece indetetável e LTCD4<sup>+</sup> de 1114 células/ $\mu$ L.

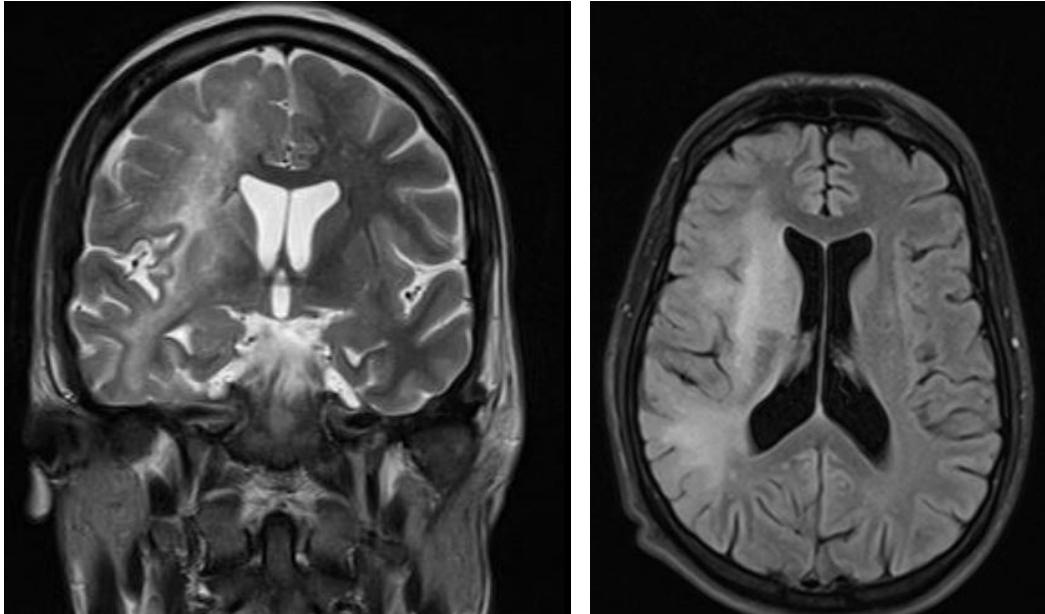
Durante todo o processo da doença, o doente foi acompanhado em consulta multidisciplinar onde, além da equipa de doenças infecciosas, estiveram incluídos a medicina física e reabilitação, terapia da fala e a neurologia.

## Caso clínico 2

Doente do género masculino de 33 anos, natural e residente em Lisboa.

Doente aparentemente bem até julho de 2015, quando inicia quadro de ansiedade e perturbação do sono que foram interpretados no contexto de stress no trabalho, sem alterações cognitivas na altura. Em agosto desenvolve quadro de tonturas e toracalgia posterior direita, que foram investigados em ambulatório – foi excluída patologia de ORL, tendo sido recomendado avaliação pela neurologia, que não realizou.

Um mês depois, apresentou quadro súbito de disartria. Desde então, teve instalação lenta, mas progressiva de confusão mental, discurso incoerente com posterior aparecimento de hemiparésia esquerda, causando dificuldade na marcha, associado a parestesias e perda da motricidade fina, motivo pelo qual recorreu novamente ao SU do Hospital Lusíadas após três meses do quadro inicial, realizou TC-CE, RMN-CE (anexo 8 e figura 5) e serologias. A TC-CE revelou pequeno enfarte talâmico profundo direito, de cronologia difícil de precisar, hipodensidade capsulo-radiária direita de provável natureza sequelar. A RMN mostrou extensas áreas de hipersinal, interessando maioritariamente a substância branca subcortical e profunda periventricular, dos lobos frontal, parieto-occipital, para além da substância branca subcortical, nomeadamente no hemisfério cerebral direito, sem sinais de efeito de massa loco-regionais. Existia também hipersinal difuso da região dos núcleos cinzentos basais à direita e lobo da ínsula, imagens sugestivas de LEMP. A serologia para VIH foi positiva, confirmando-se imunodepressão grave (Linfócitos LTCD4<sup>+</sup> de 36 células/ $\mu$ L), com carga vírica elevada (56,567 cópias/mL). Por agravamento progressivo do quadro neurológico em doente com VIH inaugural, foi transferido para SU do Hospital São José.



**Figura 5:** RMN-CE nos planos coronal em T2 com contraste (à esquerda) e transversal em FLAIR (à direita) obtidos a 23/10/2015, relatório no anexo 8.

Na avaliação pela neurologia: desorientação tempo-espacial, discurso lentificado, mas sem alterações de compreensão, nomeação ou repetição, hemiparesia esquerda de predomínio braquial (grau 3/5 no membro superior e 4/5 no inferior), sensibilidade conservada, ataxia e discreto tremor intencional à esquerda. Sinais vitais estáveis. Sem outras alterações.

Foi realizada punção lombar e no exame citoquímico não se evidenciavam alterações. A PCR para JCV foi positiva, confirmando o diagnóstico de LEMP. Analiticamente, a salientar uma proteína C reativa de 47 mg/dL, RPR 1/4 e TPHA positiva, com pesquisa no LCR negativa, que foi interpretada como cicatriz de sífilis. Neste contexto, foi iniciada TARV com dolutegravir/abacavir/lamivudina, com boa tolerância.

Durante o internamento manteve humor deprimido sob terapêutica antidepressiva com mirtazapina e apoio da psicologia.

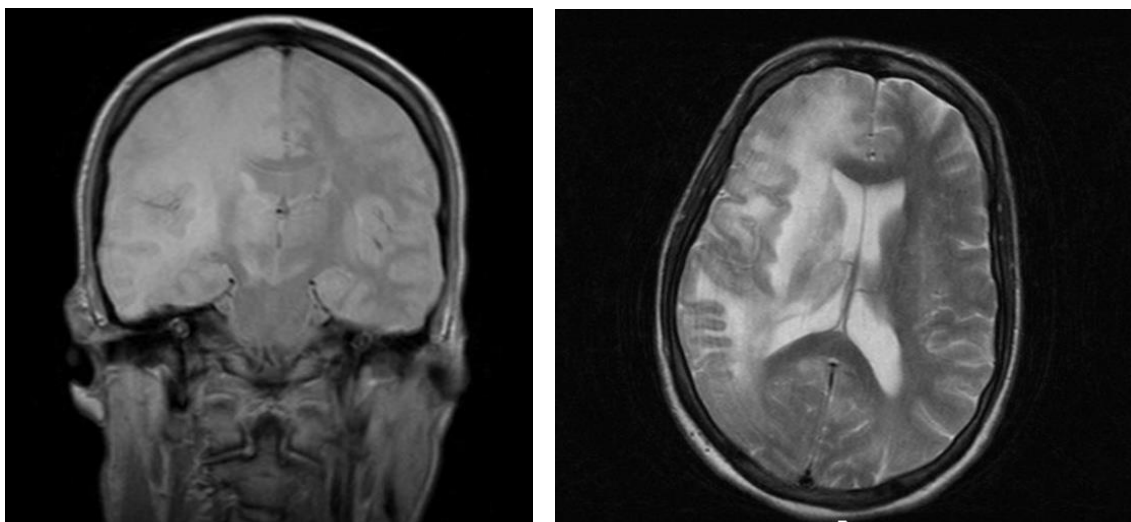
Iniciou programa de reabilitação intensivo, com agravamento do quadro neuromotor e cognitivo, apresentava hemiplegia do membro superior esquerdo e hemiparesia do membro inferior esquerdo (2/5). Em mutismo e com dificuldade na deglutição. Apresentava olhar preferencial para a direita, com aparente *neglect* do hemicorpo esquerdo. À campimetria de confrontação, parecia apresentar hemianópsia homónima esquerda.

Dado o agravamento clínico realizou nova RMN sem sinais de SIRS. Face ao início de TARV recente, em doente imunodeprimido, assumiu-se agravamento do quadro no contexto de SIRS, pelo que foi iniciada terapêutica com prednisolona 80mg (1mg/kg) e intensificação da fisioterapia.

Após duas semanas de corticoterapia, assistiu-se a alguma recuperação do estado neurológico, com melhoria da vigília, deglutição e fala, mas sem melhoria dos défices motores. Analiticamente, houve diminuição da carga viral (<20 cp/ml) e recuperação imunológica (LTCD4<sup>+</sup> de 226 células/ $\mu$ L).

O doente foi transferido para uma unidade de cuidados continuados e manteve seguimento em consulta externa de Doenças Infecciosas, sob fisioterapia intensiva e apoio psicológico.

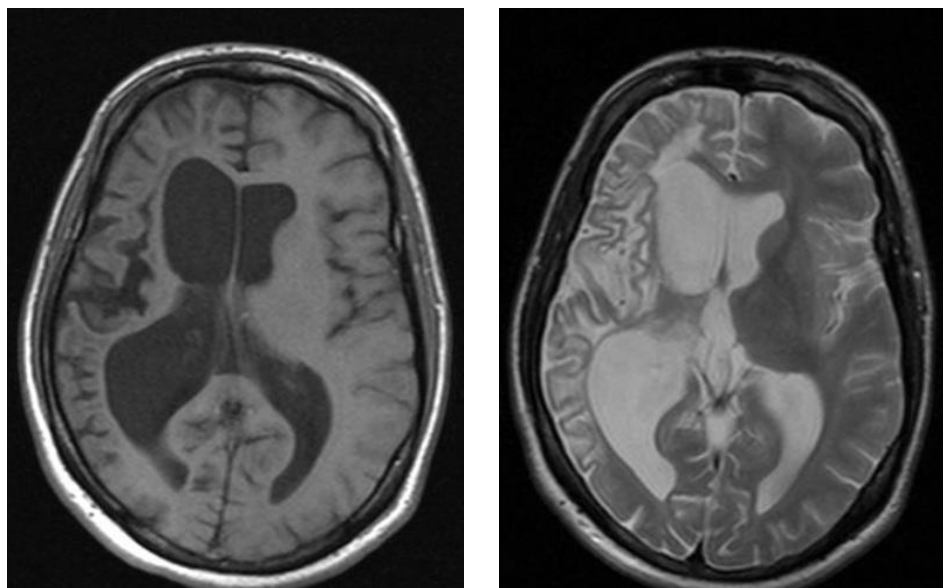
Em ambulatório realizou nova RMN-CE (anexo 9 e figura 6) que assinalava evolução desfavorável das áreas de hipersinal em comparação com a entrada, afetando maioritariamente a substância branca subcortical e profunda periventricular, e gânglios da base à direita. Apresentando efeito de massa. Ainda assim, não se definia captação de contraste anómala.



**Figura 6:** RMN-CE nos planos coronal (à esquerda) e transversal (à direita) obtidos a 25/11/2015, relatório no anexo 9.

Após seis meses, iniciou marcha com apoio e conseguiu mobilizar os membros superiores (força 3/5), mantendo ausência de motricidade fina. Mantinha ainda desvio conjugado do olhar, da parésia facial e da hemianópsia homónima esquerda. Realizou nova RMN que mostrou *“melhoria das lesões de LEMP/SIRI e melhoria componente neuroftalmológica”*.

A reavaliação imagiológica em 2017 evidenciou (anexo 10 e figura 7): áreas de hipersinal com localização compatível com as anteriores RMN, interessando maioritariamente a substância branca subcortical e profunda periventricular e gânglios da base à direita, apenas estando poupada a região occipital. Agora apresentava uma área de atrofia focal sequelar, sem reforços anómalos e dilatação passiva do sistema ventricular adjacente.



**Figura 7:** RMN-CE em T1 (à esquerda) e T2 (à direita) obtida a 04/10/2017, relatório no anexo 10.

Em 2018, com a manutenção do acompanhamento, está descrita uma marcha autónoma com apoio de auxiliar de marca. Mantém hemiparésia esquerda de predomínio braquial e iniciou sessões de botox - com melhoria da espasticidade. Readquiriu algumas competências como ler e utilizar o computador, sendo praticamente autónomo nas atividades diárias.

## D. Discussão

A LEMP é uma doença oportunista grave, que embora rara é fatal e acarreta grande morbidade associada. Assim, é importante reconhecer as suas características clínicas, imagiológicas e epidemiológicas de modo a chegar a um diagnóstico atempado, minimizar os danos do SNC e a mortalidade.

Nos casos expostos, a LEMP apresentou um desfecho relativamente favorável, com sobrevida e limitações toleráveis. Perante a falta de terapêutica anti-JCV disponível, o estudo destes doentes assume um papel significativo.

Apesar de ambos os casos serem doentes infetados por VIH (80% das LEMP) (Pavlovic *et al.*, 2015) o mecanismo que despoletou o aparecimento dos sintomas é distinto. No primeiro caso, os sintomas iniciais de LEMP são concomitantes ao início de TARV, com posterior agravamento de algumas manifestações, num doente com infeção por VIH, que, apesar do bom estágio imunológico tinha manifestações compatíveis com imunodepressão, como a zona. O segundo caso configura a apresentação clássica de LEMP, em doente com infeção por VIH e imunodepressão avançada.

A apresentação clínica da LEMP é muito inespecífica, dependo da extensão da desmielinização e das estruturas envolvidas. Em particular, no caso dois podemos observar uma evolução mais insidiosa, com discretas alterações do comportamento (“ansiedade” e perturbações do sono) e, após um mês, queixas de tonturas. Só ao terceiro mês de doença manifesta uma apresentação clínica mais robusta com alterações da linguagem, motoras e sensitivas, a par do agravamento da disfunção cognitiva. Além destas queixas, aquando do seu agravamento clínico inicia também défices visuais, descoordenação e *neglet*. Todos estes são sintomas esperados na LEMP e, além dos sintomas descritos nos casos, podem também surgir queixas de cefaleias, convulsões ou sinais parkinsonianos (Saribaş *et al.*, 2010; Weissert, 2011).

A análise dos achados acima descritos evidencia a falta de sintomas patognomónicos que tornam o diagnóstico de LEMP difícil e exigem uma elevada suspeição clínica. No diagnóstico diferencial (Tan & Koralnik, 2010) desta condição entram doenças como esclerose múltipla, epilepsia, acidentes vasculares cerebrais, neurotoxicidade por agentes farmacológicos ou outras infeções do sistema nervoso

central (como a neurosífilis no caso um) e doenças definidoras de SIDA (toxoplasmose e linfoma do SNC). Perante um doente com sintomas neurológicos e muito imunodeprimido é imperativo que surja a suspeita de LEMP, devendo-se proceder à avaliação clínica, imagiológica e análise do LCR, tal como foi realizado nos doentes descritos (Kappos *et al.*, 2011). A biópsia cerebral raramente é equacionada (Bjørnar Alstadhaug *et al.*, 2017).

A RMN-CE é considerada o método imagiológico de eleição para a LEMP (Shah *et al.*, 2010). Todavia, uma vez que estes doentes surgem com uma clínica inespecífica a TC-CE acaba por ser o primeiro exame realizado. Tal como esperado na LEMP, a TC-CE do primeiro doente apresentava lesões irregulares hipodensas (Shah *et al.*, 2010). Mas destaca-se o facto da TC do segundo doente não evidenciar alterações típicas, o que demonstra a superior sensibilidade da RMN que tem capacidade de evidenciar lesões quando a TC é normal e até antes de surgirem sintomas. As lesões de LEMP na RMN são localizadas na substância branca, confluentes, bem delimitadas, bilaterais, assimétricas e sem realce, apresentadas como hiperintensas em T2 e FLAIR e com hipossinal em T1 (Tan & Koralnik, 2010). Apesar de afeção mais comum ser ao nível dos lobos parietal e occipital, o primeiro doente apresentou envolvimento do mesencéfalo. Como esperado, a LEMP clássica não apresenta realce com contraste (Shah *et al.*, 2010).

Apesar de sugestivos, os dados clínicos e imagiológicos não são suficientes para estabelecer o diagnóstico (Kappos *et al.*, 2011) e por isso na investigação clínica seguiu-se a punção lombar para a pesquisa de JCV por PCR no LCR.

Como é habitual a cor e a bioquímica do LCR não apresentaram alterações (Zhai & Brew, 2018). No que diz respeito à PCR, ambos os doentes apresentaram evidência de JCV, o que confirma o diagnóstico. Apesar disto, é de destacar que um terço dos doentes com LEMP apresenta pesquisa negativa de JC no LCR, especialmente, se já estiverem sob TARV (Wang *et al.*, 2020).

Os dois doentes apresentaram um agravamento súbito dos sintomas da LEMP (no primeiro doente duas semanas após o início de TARV e no segundo, dias após). Neste contexto, ambos repetem a RMN que acaba por revelar uma SIRI, comum em 10 a 20% dos doentes que iniciam TARV (Post *et al.*, 2013). Ambos apresentavam fatores de risco

para a SIRI-LEMP, que estão descritos na literatura. Ao contrário da LEMP clássica, a SIRI apresenta captação de contraste, apesar de apenas ocorrer em 56% dos casos e, por isso, a sua ausência (como no caso dois) não exclui o diagnóstico de SIRI (Gheuens *et al.*, 2012), ainda assim, os dois verificaram um aumento das dimensões das lesões.

Em termos terapêuticos, a TARV é essencial em doentes infetados por VIH por permitir a recuperação de células TCD4<sup>+</sup>, sendo esta resposta suficiente em casos ligeiros. Em casos graves (deterioração neurológica e cognitiva, edema cerebral ou risco de herniação) como nos doentes apresentados, a corticoterapia parece ser benéfica, não existindo estudos controlados a concluir o seu efeito benéfico (Lima, 2013). No caso dos doentes apresentados, a corticoterapia parece ter sido um elemento-chave na estabilização clínica e posterior melhoria para ambos, o que possibilitou, até à data atual, a sobrevida de seis e sete anos, respetivamente.

Perante a falta de uma terapêutica eficaz e o mau prognóstico é essencial estudar doentes, como os apresentados, que tiveram uma evolução favorável e com sobrevivência a médio prazo. Um dos elementos que tem sido associado a um melhor prognóstico, tal como acontece no caso dois, é a LEMP com primeira manifestação da SIDA (Casado *et al.*, 2014; Khanna *et al.*, 2009), que geralmente significa que há pouca morbilidade associada. Outro fator apresentado na bibliografia é a elevada contagem de células TCD4<sup>+</sup> no diagnóstico (Weissert, 2011), e baixa carga vírica de VIH (Khanna *et al.*, 2009), assim como a recuperação neurológica precoce (Tan & Koralnik, 2010).

A instituição precoce de TARV é o melhor preditor de sobrevida e diminuição da disfunção progressiva (Grabar *et al.*, 2008; Lima, 2013), podendo não reverter as sequelas instaladas (Sidhu & McCutchan, 2010). Ao iniciar a TARV, 10 a 20% dos doentes vão desenvolver SIRI num período de três a seis semanas (tal como verificado em ambos os casos) (Coomes *et al.*, 2018), podendo até desmascarar LEMP subclínicas, como no caso um, em que tínhamos já sintomas discretos previamente à instituição de TARV. Interessantemente, LEMP precoce (até seis semanas desde o início de TARV) está associada a um melhor prognóstico (Sidhu & McCutchan, 2010).

Assim, surge de novo a questão: a SIRI melhora ou não o prognóstico? Os estudos (Harrison *et al.*, 2011; Post *et al.*, 2013) alegam que o prognóstico não melhora *per se* e

a sobrevivência ao ano são equivalentes na LEMP clássica e na LEMP-SIRI. Há, contudo, outros (Weissert, 2011) que defendem que a SIRI, com uma gestão adequada, pode ter uma sobrevida melhor. Os resultados díspares e inconclusivos resultam de pequenas séries, dado o número limitado de doentes com esta patologia.

É de referir que ambos os doentes iniciaram mirtazapina, um antidepressivo com efeito inibidor do recetor 5-HT<sub>2a</sub>, um adjuvante na entrada do vírus JCV nas células. Este fármaco verificou-se eficaz a inibir a replicação do JCV *in vitro* e, quatro descrições de caso mostram o seu efeito benéfico. Estudos posteriores questionam a sua eficácia (Epperla and Yale, 2013; Park *et al.* 2011; Verma *et al.* 2007; Cettomai and McArthur, 2009). Diversos fármacos têm sido testados e atingiram sucesso *in vitro*, mas não se transportou para a clínica pela falta de evidencia (Pavlovic *et al.*, 2015; Jelcic *et al.*, 2017; Rodríguez *et al.*, 2014).

Um fator importante é o facto de o segundo doente ter um período de imunossupressão indeterminado. Está provado que o tempo de imunossupressão favorece os rearranjos na RRNC, criando formas de JCV mais neurotrópicos e LEMP mais grave (Cortese *et al.*, 2020).

Desde 1958, houve diversas mudanças na epidemiologia e apresentação clínica da LEMP. Contudo, continua a ser necessário um melhor entendimento da atividade imune anti-JCV para que possam ser desenvolvidas estratégias de combate e evitar complicações iatrogénicas.

Dados os resultados e os desafios discutidos é de acreditar que a grande aposta no tratamento da LEMP deva ser dirigida para a profilaxia/prevenção, não só pelo desenvolvimento de vacinas, mas também identificação de grupos de risco e, no caso de doentes VIH, o diagnóstico precoce da infeção VIH e TARV universal, como está recomendada atualmente.

Para o futuro é preciso atuar em diversas áreas: nos biomarcadores pré-diagnóstico direcionados para grupos de risco para identificar o JCV no sangue ou na urina (local onde o vírus fica quiescente) e, através do estudo das variantes, identificar indivíduos com agentes mais neurotrópicos. Os métodos de prevenção e imunização

têm sido um dos focos atuais e estão atualmente em desenvolvimento anticorpos monoclonais específicos para as VP1 do JCV (mAbs), a ser caracterizados desde 2014 (Jelcic *et al.*, 2017). A imunização ativa está em vários estágios de desenvolvimento: vacinas orais com antígenos de JCV e um transportador adaptado para desencadear a resposta imune específica no trato intestinal e vacinas que consistem em IL-7 e partículas *virus-like* JCV (Gheuens *et al.*, 2012; Jelcic *et al.*, 2017). É necessário que os estudos sejam mais sistemáticos (Weissert, 2011). Novas técnicas com a espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótons (H-MRS) (Gheuens *et al.*, 2012) e a *real time* PCR com sondas híbridas que têm como alvo o grande antígeno T e que transferem energia de ressonância fluorescente (FRET) (Glass & Venter, 2009) poderão vir a ser úteis se tornadas custo-efetivas. Os tratamentos eficazes em cultura devem ser estudados em grupos maiores. E, acima de tudo, continua a ser essencial o acompanhamento dos doentes VIH para evitar a imunossupressão severa.

Em suma, a LEMP continua a apresentar morbidade e mortalidade críticas em doentes com VIH. Este trabalho, partindo da análise de dois casos clínicos relativamente positivos, enfatiza a importância de um diagnóstico precoce, *follow-up* devido e a urgência de terapêuticas anti-JCV. Reabre questões relativas ao papel da corticoterapia, apesar da imunossupressão, e perpetua a discussão sobre o impacto da SRI no prognóstico e sobrevida. Por fim, com o desfecho clínico favorável dos doentes apresentados, este trabalho valida grande parte dos fatores de sobrevida e de risco para desenvolvimento de SRI identificados nos distintos estudos. Reforçando a necessidade de estudos clínicos e pré-clínicos mais amplos e criação de diretrizes para cimentar e incrementar o conhecimento e oferta terapêutica.



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço à Dra Sara Lino e ao Professor Doutor Fernando Maltez por terem aceitado orientar-me neste desafio, conjugando as minhas áreas de interesse com problemáticas relevantes.

Agradeço à Clínica Universitária de Doenças Infeciosas e à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela oportunidade de realizar este trabalho.

Agradeço ao Serviço Doenças Infeciosas do Hospital de Curry Cabral pela disponibilidade e pelos dados fornecidos, essenciais à construção deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos pelo companheirismo e compreensão.

Agradeço à minha família o apoio.

Finalmente, agradeço aos doentes por terem aceitado partilhar os seus dados.



## Bibliografia

- Abrão, C. de O., da Silva, L. R. M., Souza, L. C. S., Bisso, N. de M., Turchi, M. D., & Guilarde, A. O. (2021). Aids-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 54, 1–4.
- Aksamit, A. J. (2008). Progressive Multifocal Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Leukoencephalopathy Opinion statement. In *Current Treatment Options in Neurology* (Vol. 10).
- Astrom, K.-E., Mancall, E. L., & Richardson, E. P. (1958). *Progressive Multifocal Leuko-Encephalopathy A Hitherto Unrecognized Complication Of Chronic Lymphatic Leukemia And Hodgkin's Disease 1*.
- Bellizzi, A., Anzivino, E., Rodio, D. M., Palamara, A. T., Nencioni, L., & Pietropaolo, V., (2013) New insights on human polyomavirus JC and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. In *Clinical and Developmental Immunology*.
- Berger, J. R. (2006). Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(3).
- Berger, J. R. (2007). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7, 461–469.
- Berger, J. R. (2011). The clinical features of PML. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(2).
- Berger, Joseph R., Cree, B. A., Greenberg, B., Hemmer, B., Ward, B. J., Dong, V. M., & Merschhemke, M. (2018). Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology*, 90(20).
- Bernal-Cano, F., Joseph, J. T., & Koralnik, I. J. (2007). Spinal cord lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy in an acquired immunodeficiency syndrome patient. *Journal of NeuroVirology*, 13(5), 474–476.
- Bjørnar Alstadhaug, K., Myhr, K., & Hanssen Rinaldo, C. (2017). *Progressive multifocal leukoencephalopathy | Tidsskrift for Den norske legeförening Progressive multifocal leukoencephalopathy KLINISK OVERSIKT*.
- Bohra, C., Sokol, L., & Dalia, S. (2017). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Monoclonal Antibodies: A Review. In *Cancer Control* (Vol. 24, Issue 4). SAGE Publications Ltd.
- Calabrese, L., & Fasenmyer, R. J. (2011). A rational approach to PML for the clinician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 78(2).
- Casado, J. L., Corral, I., García, J., Martínez-San Millán, J., Navas, E., Moreno, A., & Moreno, S. (2014). Continued declining incidence and improved survival of progressive multifocal

leukoencephalopathy in VIH/AIDS patients in the current era. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33(2), 179–187.

Castle, D., & Robertson, N. P. (2019). Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology*, 266(10), 2587–2589.

Clifford, D. B., Nath, A., Cinque, P., Brew, B. J., Zivadinov, R., Gorelik, L., Zhao, Z., & Duda, P. (2013). A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: Results and exploration of predictors of PML outcomes. *Journal of NeuroVirology*, 19(4), 351–358.

Coomes Eric A., Heendeniya Amila, & Bunce Paul E. (2018). *Progressive multifocal leukoencephalopathy unmasked by antiretroviral therapy for VIH.*

Cortese, I., Reich, D. S., & Nath, A. (2021). Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 17, Issue 1, pp. 37–51).

Falcó, V., Olmo, M., Villar del Saz, S., Guelar, A., Santos, J. R., Gutiérrez, M., Colomer, D., Deig, E., Mateo, G., Montero, M., Pedrol, E., Podzamczar, D., Domingo, P., & Llibre, J. M. (2008). *Influence of HAART on the Clinical Course of VIH-1-Infected Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Results of an Observational Multicenter Study.*

Fink, M. C. D., de Oliveira, A. C. P., Romano, C. M., Vidal, J. E., Urbano, P. R. P., Tateno, A. F., Oliveira, C. M., de Albuquerque Luna, E. J., & Pannuti, C. S. (2010). Molecular characterization of human polyomavirus JC in Brazilian AIDS patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Clinical Virology*, 48(1), 6–10.

Gheuens, S., Ngo, L., Wang, X., Alsop, D. C., Lenkinski, R. E., & Koralnik, I. J. (2012). *Metabolic profile of PML lesions in patients with and without IRIS An observational study.*

Ghezzi, A., Grimaldi, L. M. E., Marrosu, M. G., Pozzilli, C., Comi, G., Bertolotto, A., Trojano, M., Gallo, P., Capra, R., Centonze, D., Millefiorini, E., Sotgiu, S., Brescia Morra, V., Amato, M. P., Lugaresi, A., Mancardi, G., Caputo, D., Montanari, E., Provinciali, L., ... Tedeschi, G. (2011). Natalizumab therapy of multiple sclerosis: Recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group-Italian Neurological Society. *Neurological Sciences*, 32(2), 351–358.

Glass, A. J., & Venter, M. (2009). Improved detection of JC virus in AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy by T-antigen specific fluorescence resonance energy transfer hybridization probe real-time PCR: Evidence of diverse JC virus genotypes associated with progressive multifocal leukoencephalopathy in Southern Africa. *Journal of Medical Virology*, 81(11).

- Grabar, S., Lanoy, E., Allavena, C., Mary-krause, M., Bentata, M., Fischer, P., Mahamat, A., Rabaud, C., & Costagliola, D. (2008). Causes of the first AIDS-defining illness and subsequent survival before and after the advent of combined antiretroviral therapy. *VIH Medicine*, *9*(4), 246–256.
- Guevara-Silva, E. A., Ramírez-Crescencio, M. A., Soto-Hernández, J. L., & Cárdenas, G. (2012). Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS: Experience of a Mexican neurological centre. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *114*(7), 852–861.
- Harrison, D. M., Newsome, S. D., Skolasky, R. L., McArthur, J. C., & Nath, A. (2011). Immune reconstitution is not a prognostic factor in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neuroimmunology*, *238*(1–2), 81–86.
- Ikeda, J., Matsushima, A., Ishii, W., Goto, T., Takahashi, K., Nakamichi, K., Saijo, M., Sekijima, Y., & Ikeda, S. I. (2017). Brain biopsy is more reliable than the ADN test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Internal Medicine*, *56*(10), 1231–1234.
- Jelcic, I., Combaluzier, B., Jelcic, I., Sospedra, M., Grimm, J., & Martin, R. (2017). Prevention and therapy of JC polyomavirus-mediated progressive multifocal leukoencephalopathy - a realistic possibility? *Swiss Medical Weekly*, *147*.
- Kappos, L., Bates, D., Edan, G., Eraksoy, M., Garcia-Merino, A., Grigoriadis, N., Hartung, H. P., Havrdová, E., Hillert, J., Hohlfeld, R., Kremenchutzky, M., Lyon-Caen, O., Miller, A., Pozzilli, C., Ravnborg, M., Saida, T., Sindic, C., Vass, K., Clifford, D. B., ... King, J. (2011). Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Updated recommendations for patient selection and monitoring. In *The Lancet Neurology* (Vol. 10, Issue 8, pp. 745–758).
- Kartau, M., Sipilä, J. O., Auvinen, E., Palomäki, M., & Verkkoniemi-Ahola, A. (2019). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Current Insights. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, *Volume 9*, 109–121.
- Kedar, S., & Berger, J. R. (2011). The changing landscape of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Current Infectious Disease Reports*, *13*(4), 380–386.
- Khanna, N., Elzi, L., Mueller, N. J., Garzoni, C., Cavassini, M., Fux, C. A., Vernazza, P., Bernasconi, E., Battegay, M., & Hirsch, H. H. (2009). Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the swiss VIH cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(10), 1459–1466.
- Koralnik, I. J. (2006). Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? In *Annals of Neurology* (Vol. 60, Issue 2, pp. 162–173).

- Lima, M. A. (2013). Progressive multifocal leukoencephalopathy: New concepts. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(9 B), 699–702.
- Lindå, H., von Heijne, A., Major, E. O., Ryschkewitsch, C., Berg, J., Olsson, T., & Martin, C. (2009). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Monotherapy. In *N Engl J Med* (Vol. 361).
- Oberdorfer, P., Washington, C. H., Katanyuwong, K., & Jittamala, P. (2009). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in VIH-Infected Children: A Case Report and Literature Review. *International Journal of Pediatrics*, 2009, 1–6.
- Pavlovic, D., Patera, A. C., Nyberg, F., Gerber, M., & Liu, M. (2015). Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current treatment options and future perspectives. In *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* (Vol. 8, Issue 6, pp. 255–273).
- Post, M. J. D., Thurnher, M. M., Clifford, D. B., Nath, A., Gonzalez, R. G., Gupta, R. K., & Post, K. K. (2013). CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of VIH infection, Part 1: Overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal- Immune reconstitution inflammatory syndrome. In *American Journal of Neuroradiology* (Vol. 34, Issue 7, pp. 1297–1307).
- Rodríguez, M., Silva-Sánchez, F. A., Luna-Rivero, C., Vega-Barrientos, R., Alvarado-De La Barrera, C., & Reyes-Terán, G. (2014). Maraviroc failed to control progressive multifocal leukoencephalopathy-associated IRIS in a patient with advanced VIH infection. *Case Reports in Medicine*, 2014.
- Sarıbaşı, A. S., Özdemir, A., Lam, C., & Safak, M. (2010). JC virus-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. In *Future Virology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 313–323).
- Schutte, C.-M. (2013). Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Africa—A Review. *Journal of Multiple Sclerosis*, 01(02).
- Shah, R., Bag, A. K., Chapman, P. R., & Curé, J. K. (2010). Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. In *Clinical Radiology* (Vol. 65, Issue 6, pp. 431–439).
- Sidhu, N., & McCutchan, J. A. (2010). Unmasking of PML by HAART: Unusual clinical features and the role of IRIS. *Journal of Neuroimmunology*, 219(1–2), 100–104.
- Sørensen, P. S., Bertolotto, A., Edan, G., Giovannoni, G., Gold, R., Havrdova, E., Kappos, L., Kieseier, B. C., Montalban, X., & Olsson, T. (2012). Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. In *Multiple Sclerosis Journal* (Vol. 18, Issue 2, pp. 143–152).

- Sunyaev, S. R., Lugovskoy, A., Simon, K., & Gorelik, L. (2009). Adaptive mutations in the JC virus protein capsid are associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *PLoS Genetics*, 5(2).
- Tan, C. S., & Koralnik, I. J. (2010). Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. In *The Lancet Neurology* (Vol. 9, Issue 4, pp. 425–437).
- Tan, K., Roda, M. R., Ostrow, L., McArthur, J., & Nath, M. A. (2009). *PML-IRIS in patients with VIH infection Clinical manifestations and treatment with steroids*.
- Vendrey, A., Bienvenu, B., Gasnault, J., Thiebault, J. B., Salmon, D., & Gray, F. (2005). Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathologica*, 109(4), 449–455.
- Vidal, J. E., Penalva De Oliveira, A. C., Cristina, M., & Fink, D. S. (2012). Aids-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Retrospective Study In A Referral Center In São Paulo, Brazil. In *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* (Vol. 50, Issue 4).
- Wang, M., Zhang, Z., Shi, J., Liu, H., Zhang, B., & Yan, J. (2020). *Progressive multifocal leukoencephalopathy in an VIH patient was diagnosed by 3 times lumbar punctures and 2 times brain biopsies*
- Weissert, R. (2011). Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neuroimmunology*, 231(1–2), 73–77.
- White, M. K., Gordon, J., Reiss, K., del Valle, L., Croul, S., Giordano, A., Darbinyan, A., & Khalili, K. (2005). Human polyomaviruses and brain tumors. In *Brain Research Reviews* (Vol. 50, Issue 1, pp. 69–85).
- Zhai, S., & Brew, B. J. (2018). Progressive multifocal leukoencephalopathy. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 152, pp. 123–137).



## Anexos

### ANEXO 1: Consentimento Informado do doente do caso clínico 1

---

01-03-2021 *Dr(a). Sara Lino (HCC-CE DOENCAS INFECCIOSAS)*

O doente dá o consentimento verbal para que os seus dados sejam incluídos numa tese do mestrado integrado de medicina.

### ANEXO 2: Consentimento Informado do doente do caso clínico 2

---

07-04-2021 *Dr(a). Joao Sousa Ribeiro (HCC-CE DOENCAS INFECCIOSAS)*

Doente dá o seu consentimento por via oral, para que os seus dados clínicos sejam usados no âmbito de tese de mestrado integrado em Medicina.

### ANEXO 3: Relatório da TC-CE de 09-11-2014

“No conjunto das imagens obtidas há a salientar duvidosa hipodensidade mesencefálica periaquedutal e do pedúnculo cerebral esquerdo, sem significativo carácter expansivo, encontrando-se regularmente permeáveis os espaços cisternais perimesencefálicos e periponticos. Calcificação nodular da porção anterior da foixe do cérebro, sem significativa repercussão sobre o parênquima cerebral adjacente (face interna dos lobos frontais). Estruturas medianas sem deformações significativas ou desvios posicionais. Sistema ventricular supra e infra-tentorial com morfo-volumetria adequada à idade. Ligeira acentuação difusa dos sulcos corticais hemisféricos cerebrais e do cerebelo, em particular do vérmis superior. Sem outros aspectos de significado patológico, no grupo etário do examinado. Atendendo ao contexto clínico e às imagens é pertinente a realização de RM encefálica.”

### ANEXO 4: Relatório da RMN-CE de 09-11-2014

“No conjunto das imagens obtidas há a salientar presença de áreas lesionais, em algumas áreas coalescentes, interessando o mesencéfalo bilateralmente (e substância branca peri-aquedutal), de franca maior expressividade à esquerda, os tálamos bilateralmente, em particular a face interna do tálamo esquerdo adjacente à parede do IIIº ventrículo e a região mais externa do tálamo direito, apresentando hipersinal nas ponderações de TR longo, sobretudo em FLAIR, sem retracção à difusão, com hipo/isossinal em T1, sem reforços anómalos de sinal após injeção EV de GAD e sem significativos sinais de efeito de massa associados, aspectos que, no contexto clínico de imunodeficiência adquirida e com erupção cutânea máculo-papular (visualizada), nos

pode levar a pensar em eventual infecção fúngica (criptococose?/histoplasmoses? em síndrome de reconstituição imune(SRI))/leucoencefalopatia do VIH?/LEMP?, não obstante estarem ausentes outras lesões interessando nomeadamente a substância branca dos hemisférios cerebrais e o quadro clínico/laboratorial do examinado ser aparentemente favorável, após o início da terapêutica (TARV). - Ausência de outras seguras anomalias da intensidade e distribuição de sinal nos diversos parênquimas intracranianos. Estruturas da linha média normalmente posicionadas e com morfologia preservada. Regularidade da transição bulbo-medular, ocupando as amígdalas cerebelosas topografia habitual e evidenciando morfologia normal. Aparente regularidade de calibre das artérias do polígono de Willis. Normal fluxo nas estruturas venosas do sistema venoso profundo.”

**ANEXO 5:** Relatório da RMN-CE de 03-12-2014

“Persistem as lesões assinaladas no estudo RM de referência acima citado, interessando a substância branca peri-aquedular e mesencefálicas bilateralmente de maior expressividade à esquerda e as lesões talâmicas bilaterais, igualmente de maior expressividade à esquerda, as quais, no presente estudo, se encontram mais exuberantes, com evolução de sinal idêntica à observada no estudo RM de Novembro do presente ano, continuando a não evidenciarem realce anómalo de sinal após injeção EV de soluto de contraste paramagnético sendo que, na presente RM encefálica se apresentam com limites mais precisos e com maior hipossinal em T1. Ausência de significativos sinais de efeito de massa regionais. Estruturas medianas normalmente posicionadas e com morfologia preservada. Os principais troncos arteriais e colectores venosos intracranianos apresentam o normal vazão de fluxo, permeáveis. Perante estes aspectos RM não podemos avaliar ainda a repercussão da terapêutica instituída para a neurosífilis, por ser demasiado cedo, mas não há uma melhoria imagiológica significativa (antes pelo contrário). Contudo, estes dados imagiológicos devem ser confrontados com os valores laboratoriais e com a evolução clínica.”

**ANEXO 6:** Relatório da RMN-CE de 01-04-2015

“No conjunto das imagens obtidas e, comparativamente com o estudo RMN efetuados a 09/11/2014 observamos aspetos sensivelmente sobreponíveis, persistindo as lesões assinaladas no estudo RMN de referência acima citado, interessando a substância branca peri-aquedular e mesencefálicas bilateralmente de maior expressividade à esquerda e as lesões talâmicas bilaterais, igualmente de maior expressividade à esquerda, as quais, no presente estudo, se encontram menos exuberantes, com evolução de sinal idêntica à observada no estudo RM de Novembro do presente ano, continuando a não evidenciarem significativo realce anómalo de sinal após injeção EV de soluto de contraste paramagnético. Ausência de significativos sinais de efeito de

massa regionais. Estruturas medianas normalmente posicionadas e com morfologia preservada. Os principais troncos arteriais e coletores venosos intracranianos apresentam o normal vazio de fluxo, atestando a sua permeabilidade.”

**ANEXO 7:** Relatório da RMN-CE de 11-10-2016

“Persistindo as lesões interessando a substância branca peri-aquedutal e mesencefálicas bilateralmente, de maior expressividade à esquerda e as lesões talâmicas bilaterais, igualmente de maior expressividade à esquerda, as quais, no presente estudo, se encontram menos exuberantes, com evolução de sinal idêntica à observada no estudo RM de janeiro de 2015, continuando a não evidenciarem significativo realce anômalo de sinal após injeção EV de soluto de contraste paramagnético, nem sinais de efeito de massa loco-regionais. Os dados da imagem são coincidentes com a melhoria clínica, em função da terapêutica instituída, podendo agora afirmar-se certa estabilização da imagem. Hordéolo palpebral inferior à direita”

**ANEXO 8:** Relatório da RMN-CE de 23-10-2015

“No conjunto das imagens obtidas evidenciamos extensas áreas de hipersinal, visualizadas nas ponderações de TR longo, interessando maioritariamente a substância branca subcortical e profunda periventricular, dos lobos frontal, parieto-occipital e interessando amplamente o córtex (muito hipodenso em T1), para além da substância branca subcortical, nomeadamente no hemisfério cerebral direito, bem como a substância branca subcortical parieto-occipital esquerda, não poupando as fibras em “U”, sem significativos sinais de efeito de massa loco-regionais, sem restrição à difusão e sem impregnação pelo produto de contraste paramagnético. Existe também hipersinal difuso da região dos núcleos cinzentos basais à direita e lobo da ínsula, apresentando características idênticas às anteriormente descritas, igualmente sem impregnação pelo produto paramagnético de contraste. Os aspectos RM anteriormente descritos, embora não muito habituais, mas possíveis, no contexto clínico do examinado, parecem-nos relacionados com LEMP. Estruturas da linha média normalmente posicionadas. Regularidade da transição bulbo-medular, ocupando as amígdalas cerebelosas topografia habitual e apresentando morfologia normal. Está preservado o habitual sinal de vazio de fluxo dos principais troncos arteriais e coletores venosos intracranianos, indicando a sua permeabilidade.”

**ANEXO 9:** Relatório da RMN-CE de 25-11-2015

“Por comparação com estudo RM CE prévio datado de 23/10/2015, assinala-se agora evolução desfavorável das áreas de hipersinal então identificadas e descritas (nas ponderações de TR longo), interessando maioritariamente a substância branca

subcortical e profunda periventricular, bem como os gânglios da base à direita, apenas estando poupada a região occipital. Existe assim maior extensão destas alterações de sinal, bem como é maior o seu efeito de massa, traduzido por menor definição dos sulcos corticais, moldagem dos ventrículos laterais e desvio da linha média encefálica no sentido direita-esquerda em 5mm (avaliado no plano axial ao nível dos buracos de Monro). Existe igualmente melhor definição, por aumento dimensional, da alteração de sinal da substância branca subcortical parieto-occipital e frontal alta, à esquerda, bem como é mais evidente o seu efeito de massa regional. Ausência de evidentes áreas de restrição à difusão das moléculas de água, no momento actual, na ponderação DWI. Do mesmo modo, não se definem seguros realces de sinal anómalos após administração e.v. de gadolínio. Sem densidades hemáticas recentes, em topografia intra-axial. Do conjunto das alterações referidas, e por enquadramento clínico-imagiológico, do ponto de vista da imagem parece mais plausível a hipótese de contexto de síndrome inflamatória da reconstituição imune, em contexto prévio de LEMP. As amígdalas cerebelosas não ultrapassam o foramen occipital. Seios cavernosos apresentam-se simétricos, apresentando os sífões carotídeos, bilateralmente, o habitual void de fluxo, indicando permeabilidade mantida.”

#### **ANEXO 10:** Relatório da RMN-CE de 04-10-2017

“Em apreciação comparativa com estudo RM CE prévio datado de 25/11/2015, assinala-se idêntica evolução de sinal das áreas de hipersinal então identificadas e descritas (nas ponderações de TR longo), interessando maioritariamente a substância branca subcortical e profunda periventricular, bem como os gânglios da base à direita, apenas estando poupada a região occipital. Representam área de atrofia focal sequelar hipointensa em Flair e T1, sem reforços anómalos após injeção ev de contraste. Dilatação passiva do sistema ventricular adjacente e alargamento dos sulcos corticais e vala sílvica homolaterais. Ausência de evidentes áreas de restrição à difusão das moléculas de água, na ponderação DWI. Não se definem seguros realces de sinal anómalos após administração e.v. de gadolínio. Sem densidades hemáticas recentes, em topografia intra-axial. Do conjunto das alterações referidas, e por enquadramento clínico-imagiológico, do ponto de vista da imagem as alterações referidas parecem-nos em relação com aspectos sequelares de síndrome inflamatória da reconstituição imune, em contexto prévio de LEMP. Regularidade da transição bulbo-medular, ocupando as amígdalas cerebelosas topografia habitual e apresentando morfologia normal. Está preservado o habitual sinal de vazão de fluxo dos principais troncos arteriais e colectores venosos intracranianos, indicando a sua permeabilidade.”

## ANEXO 11: Relatório Urkund do Trabalho Final de Mestrado



### Document Information

---

<b>Analyzed document</b>	Trabalho-Final-de-Mestrado-Pedro-Cardoso.pdf (D109834174)
<b>Submitted</b>	6/28/2021 1:02:00 PM
<b>Submitted by</b>	
<b>Submitter email</b>	pedrocardoso2@campus.ul.pt
<b>Similarity</b>	3%
<b>Analysis address</b>	emilia.valadas.ul@analysis.orkund.com