

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA CONFIRMADA POR PCR PARA VÍRUS JC NO LÍQUOR

Relato de caso

Alessandro Comarú Pasqualotto¹, Alice J.Z. de Mattos², Marineide Melo Rocha¹

RESUMO - Relatamos um caso de leucoencefalopatia multifocal progressiva, doença infecciosa desmielinizante do sistema nervoso central, seguido de revisão da literatura. Comenta-se a importância diagnóstica dos métodos de imagem, bem como da análise do líquido e da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Até o presente momento, não há terapia efetiva para a condição, com sobrevivência média de 1-6 meses nos pacientes não tratados; evolução favorável pode ocorrer no subgrupo de pacientes que obtêm melhora da imunidade com o uso de terapia anti-retroviral.

PALAVRAS-CHAVE: leucoencefalopatia multifocal progressiva, HAART, infecção pelo HIV, SIDA, vírus JC, PCR.

Progressive multifocal leukoencephalopathy confirmed by PCR: case report

ABSTRACT - A case of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is presented, with literature review. PML diagnosis and its differential diagnosis are presented, with emphasis on neuroradiology, cerebrospinal fluid analysis and polymerase chain reaction studies. The prognosis of PML is usually poor, with a median survival of 1-6 months. There is yet no proven effective treatment for this condition; HAART has become the standard of care for these patients.

KEY WORDS: progressive multifocal leukoencephalopathy, HAART, HIV infections, AIDS, JC virus, polymerase chain reaction

Inicialmente descrita pelo neuropatologista alemão Hallervorden no início dos anos 30 em uma monografia sobre doenças únicas e não-classificáveis¹, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi claramente definida como síndrome apenas em 1958, com a observação de 3 características histopatológicas cardinais: desmielinização, oligodendrócitos com núcleos aumentados e astrócitos bizarros². Apesar da demonstração de corpos de inclusão no núcleo de oligodendrócitos danificados, sugerindo possível etiologia viral, a causa da doença foi confirmada apenas após isolamento de um papovavírus em culturas de tecido cerebral fetal, o vírus JC³. Em 1984, havia 230 casos de LMP descritos na literatura médica⁴. A maioria destes pacientes (62%) tinha como fator predisponente doença linfoproliferativa. A associação entre LMP e a SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) foi relatada em 1981, um ano após o reconhecimento da síndrome⁵. Desde então, esta doença tem se tornado mais freqüente, hoje constituindo importante diagnóstico diferencial

entre os distúrbios neurológicos que acometem esses pacientes.

Relatamos um caso de LMP confirmado por reação em cadeia da polimerase (PCR) em paciente com SIDA, seguido de revisão da literatura.

CASO

Mulher de 51 anos, solteira, do lar, foi admitida no Serviço de Neurologia do hospital em estado de mal convulsivo. A paciente era previamente hígida, exceto por herpes zoster ocorrido há 2 anos. Há 6 meses, estava em investigação de doença neurológica que iniciou como disfasia súbita, com lenta progressão para monoparesia (membro superior direito), hemiparesia e hemiplegia à direita. Houve perda ponderal de 10 kg no período. Ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio realizada 5 meses antes da internação mostrou hipersinal na substância branca do hemisfério cerebral esquerdo (Fig 1).

A admissão hospitalar, encontrava-se em mau estado geral, gemente, afásica e hemiplégica à direita. Apresentava hiperreflexia à direita, com sinal de Babinski neste lado. As pupilas eram isocóricas, com reflexos fotomotor e consensual presentes bilateralmente; não

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre RS, Brasil: ¹Serviço de Infectologia; ²Serviço de Neurologia.

Recebido 30 Outubro 2003, recebido na forma final 2 Janeiro 2004. Aceito 22 Janeiro 2004.

Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto - Rua Honório Silveira Dias 912/203 - 90550-150 Porto Alegre RS - Brasil. E-mail: acpasq@terra.com.br

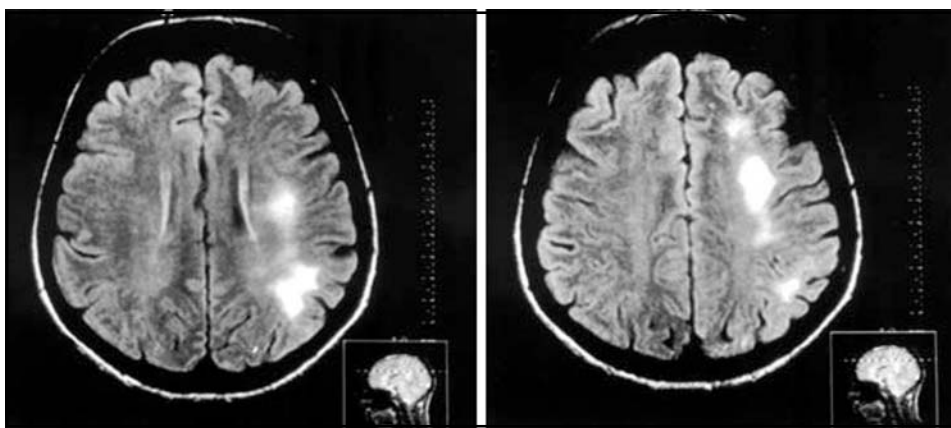


Fig 1. Ressonância nuclear magnética de crânio realizada 5 meses antes da primeira internação hospitalar. Observa-se extensa área de hipersinal na substância branca do hemisfério cerebral esquerdo.

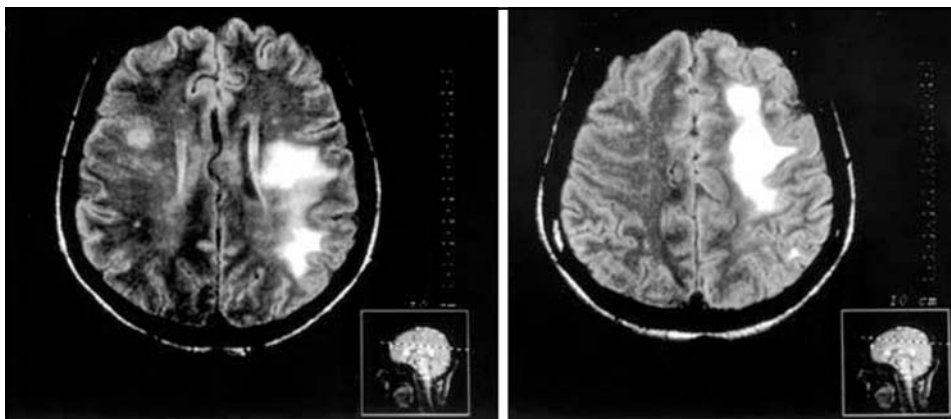


Fig 2. Ressonância nuclear magnética de crânio realizada durante a primeira internação hospitalar. Em relação à ressonância anterior, observa-se aumento na extensão das áreas de hipersinal comprometendo a substância branca nos lobos frontal e parietal esquerdos, não havendo impregnação anômala do gadolínio. Há lesões envolvendo também o tálamo (à esquerda) e a substância branca fronto-parietal direita.

havia disfunção de esfíncteres nem alterações ao exame dos nervos cranianos. Após o controle das crises, manteve-se clinicamente estável, afebril, orientada no tempo e no espaço, com disfasia de expressão.

O radiograma de tórax não mostrou alterações. Nova RNM mostrou (Fig 2), em relação ao exame anterior, aumento na extensão das áreas de hipersinal comprometendo a substância branca nos lobos frontal e parietal esquerdos, sem impregnação anômala do gadolínio. Observaram-se lesões envolvendo o tálamo à esquerda e a substância branca fronto-parietal direita (áreas de gliose e/ou desmielinização). Foi realizada punção lombar, que mostrou pressão de abertura normal, líquor límpido, com 2 células/mm³ (predomínio de linfócitos), glicorraquia 69 mg/dl e proteinorraquia 39 mg/dl. A pesquisa de BAAR (bacilos álcool-ácido resistentes) foi negativa, assim como a de fungos e bactérias (exame direto e cultura).

A presença de lesões compatíveis com candidose oral motivou a realização de sorologia para HIV (vírus da imunodeficiência humana), cujo resultado foi positivo (ELISA e imunofluorescência indireta). A contagem de células CD4 foi 34/mm³ (citometria de fluxo), com carga viral de 2300 cópias/ml (3,36 log₁₀ por NASBA). A detecção

de anticorpos IgG foi negativa para toxoplasmose e a detecção do antígeno criptocócico por látex foi negativa no soro. Foi então solicitada avaliação e transferência para o Serviço de Infectologia.

Realizou-se nova punção lombar, com realização de PCR para toxoplasmose, citomegalovírus e herpes simplex no líquor, todos negativos. O teste (qualitativo) de PCR no líquor foi positivo para vírus JC (*nested PCR*), o que, somado ao quadro clínico-radiológico, confirmou o diagnóstico de LMP. A paciente teve alta em uso de zidovudina, lamivudina e nelfinavir, além de profilaxia primária para pneumocistose com sulfametoxazol-trimetoprima. Nas semanas seguintes, houve franca deterioração neurológica, com evolução para o coma. O óbito ocorreu três meses após a alta (nove meses após o início dos sintomas); os familiares da paciente consentiram com a publicação deste manuscrito.

DISCUSSÃO

LMP é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central (SNC) que resulta em infecção dos oligodendrócitos

relacionada a um vírus neurotrópico chamado JC (iniciais do primeiro paciente em que a infecção foi descrita), membro da família papovavírus pertencente ao gênero poliomavírus. Nenhuma síndrome clínica tem sido inequivocamente associada à infecção aguda pelo vírus JC, cuja porta de entrada costuma ser a via aérea superior⁶. Após a infecção, o vírus pode permanecer latente em vários tecidos, como o sistema reticuloendotelial e os rins (tem sido demonstrada também infecção nas tonsilas, no baço, nos linfonodos, nos linfócitos e nos pulmões). Acredita-se que o vírus possa ser detectado no SNC apenas após reativação, na qual os linfócitos circulantes infectados, particularmente células B, cruzam a barreira hemato-encefálica, podendo levar à infecção de astrócitos junto aos vasos sanguíneos⁶. A elevada prevalência de anticorpos IgG na população adulta (80-90%)⁴ e a raridade dos casos de doença em crianças reforçam o conceito de que LMP seja o resultado da reativação viral em indivíduos que se tornam imunossuprimidos⁷.

A doença é raramente observada na ausência de imunossupressão celular. Embora a frequência de LMP em pacientes com imunodeficiência celular não-infectados pelo HIV seja de difícil estimativa, esta não parece se aproximar à prevalência de 4-5% observada na SIDA^{8,9}. Esta associação parece resultar de uma combinação de imunodeficiência celular e inflamação do SNC resultantes da infecção pelo HIV. A imunossupressão levaria à expressão do vírus JC nos linfócitos B, enquanto a inflamação poderia facilitar a entrada destas células no SNC⁹.

Clinicamente, a LMP apresenta-se como doença neurológica focal associada à evidência radiológica de doença na substância branca, na ausência de efeito de massa. Sintomas motores são frequentes, incluindo monoparesia progressiva, hemiparesia, ataxia ou, ocasionalmente, manifestações extrapiramidais. Sintomas neuro-oftálmicos ocorrem em 50% dos pacientes, sendo a manifestação de apresentação em 30-45%^{4,10}. O déficit visual mais frequente é hemianopsia homônima, resultante de lesões nas radiações ópticas¹⁰; com a progressão da doença, pode haver cegueira cortical (presente ao diagnóstico em 5-8%)⁴. Outras alterações incluem afasia, alexia sem agrafia e, em raras ocasiões, anormalidades motoras oculares.

O espectro descrito de alterações cognitivas é amplo. Diferentemente das alterações globais lentamente evolutivas da demência associada ao HIV, a deterioração mental da LMP é mais rapidamente progressiva, em conjunto com déficits neurológicos focais. Distúrbios da linguagem podem ser observados assim como disartria. Manifestações infrequentes incluem cefaléia, convulsões e vertigem⁹. Distúrbios sensoriais ocorrem em cerca de 10% dos pacientes com LMP, sendo menos comuns que os distúrbios motores ou visuais⁴. No presente relato, houve franco predomínio de alterações mo-

toras focais, com preservação da consciência até os estágios mais avançados da doença.

Embora a confirmação diagnóstica requeira estudo anatomopatológico, os métodos de imagem podem fortemente sugerir o diagnóstico. À tomografia computadorizada de crânio, pode-se observar a presença de múltiplas lesões hipodensas envolvendo a substância branca, que geralmente não impregnam com contraste e não exibem efeito de massa. Pode haver envolvimento da substância cinzenta, mas apenas em combinação com doença na substância branca¹¹. RNM é a modalidade de imagem de escolha, evidenciando múltiplas lesões assimétricas hiperintensas (brancas) em T₂ e de baixa densidade (escuras) em T₁; assim como na tomografia computadorizada, a impregnação de contraste é uma exceção, ocorrendo em 5-10% (realce periférico discreto)¹². O diagnóstico diferencial de LMP deve ser feito com outras doenças que ocupam espaço no SNC em pacientes com SIDA, em especial toxoplasmose (a causa mais comum) e linfoma primário do SNC. A LMP geralmente difere dessas duas condições focais devido à sua evolução temporal mais lenta, paucidade de manifestações sistêmicas, ausência de febre e consciência usualmente preservada (conforme ilustrado no presente caso).

A desmielinização ocorre como processo multifocal, podendo em raras ocasiões ser unifocal. As lesões usualmente iniciam na junção cortical entre a substância cinzenta e a branca, com disseminação concêntrica; possuem tamanho variável (de 1 mm a vários centímetros), podendo coalescer. Embora possa haver lesões em qualquer local do SNC, há predileção pelos lobos parieto-occipitais. Em revisão de 47 casos comprovados por biópsia ou autopsia, observou-se envolvimento da fossa posterior (cerebelo e tronco cerebral) em um terço, e em 5-10% a doença foi encontrada apenas nestas estruturas¹².

A análise de rotina do líquido costuma ser inespecífica, geralmente refletindo anormalidades atribuíveis à infecção pelo próprio HIV. O emprego da técnica de PCR para a detecção do vírus JC (particularmente *nested PCR*), por sua vez, tem sido progressivamente incorporado como ferramenta diagnóstica útil¹³, com sensibilidade de 43-92%, especificidade de 92-100%^{11,14-16}. O valor preditivo positivo e negativo de PCR no líquido se aproximam a 90%^{14,17}, tornando-o método crescentemente empregado como alternativa à biópsia cerebral. Embora um resultado negativo não exclua o diagnóstico, a presença de PCR positivo em contexto clínico-radiológico compatível é suficiente para estabelecer o diagnóstico¹². Em adição, a quantificação do DNA do vírus JC no líquido parece possuir importância prognóstica, podendo ser útil para monitorizar a resposta à terapia^{9,13}.

Até o momento, não há tratamento efetivo para a LMP. Um relato sugeriu que a LMP associada ao HIV possa responder à zidovudina (AZT)¹⁸. Cidofovir, um análogo de nucleotídeo,

tem mostrado eficácia *in vitro* contra o vírus JC, e é droga promissora no tratamento da LMP¹⁹. Estudos sugerem que o uso de terapia anti-retroviral combinada (HAART) possa resultar em regressão da doença, com melhora da sobrevida²⁰⁻²⁶. Na maior série publicada (n=57)²³, melhora neurológica foi vista após 2 meses de tratamento em apenas 4% dos pacientes sem uso de HAART, enquanto que 26% dos pacientes com uso de HAART mostraram melhora ou estabilidade neurológica (p=0,03); 8% e 57%, respectivamente, alcançaram níveis indetectáveis de DNA do vírus JC no líquido (p=0,04). A probabilidade de sobrevida em 1 ano foi de 4% na ausência de HAART e de 46% no grupo tratado. Os autores concluíram que o uso de HAART e a não progressão neurológica nos 2 meses após o diagnóstico foram fatores independentemente associados com melhor sobrevida. Entre os pacientes tratados com HAART, uma contagem de DNA do vírus JC no líquido abaixo de 4,7 *log* e a obtenção de níveis indetectáveis com o tratamento foram preditores de sobrevida a longo prazo²³.

Em estudo de 25 pacientes com LMP, o uso de HAART foi associado a sobrevida média de 46 semanas (0-51 semanas). Neste estudo, o prognóstico foi significativamente pior para pacientes com CD4 abaixo de 100 células/mm³²⁴. Em estudo de coorte realizado na França²⁵, comparou-se retrospectivamente o desfecho clínico em 246 pacientes com LMP tratados na era pré e pós-inibidores de protease. A probabilidade de sobrevida em 6 meses foi quase 2 vezes maior (60,5% *versus* 34,5%) para os pacientes tratados na "era HAART". Outro estudo²⁶ também mostrou efeito favorável do uso de HAART; os pacientes tratados tiveram maior taxa de negatificação do líquido (DNA do vírus JC) e maior sobrevida. Desta forma, esta modalidade terapêutica é, no presente momento, a de maior potencial de sucesso no tratamento da LMP¹¹. Entretanto, pode haver progressão da doença mesmo em pacientes com resposta virológica e imunológica ao uso de HAART²⁷; o fenômeno de reconstituição imune associado ao uso de terapia antiretroviral pode ainda, levar ao surgimento de lesões de apresentação atípica (por vezes com impregnação periférica de contraste), podendo também haver piora paradoxal da doença²⁸.

Conforme ocorrido no presente caso, a LMP usualmente é doença terminal no espectro de manifestações da SIDA, com sobrevida média de 1-6 meses na ausência de tratamento. Embora costume ocorrer com CD4 abaixo de 100/mm³, 7-25% dos casos ocorrem com CD4 acima de 200/mm³¹¹. Fatores associados com sobrevida mais prolongada incluem o uso de HAART, contagem de CD4 elevada ao tempo do diagnóstico ou elevações do mesmo para mais de 100 células/mm³, baixa carga viral do HIV, apresentação da LMP como diagnóstico inicial de SIDA, baixos níveis de vírus JC no líquido, eliminação do vírus JC do líquido e ausência de progressão neurológica nos 2 meses seguintes ao diagnóstico¹¹. No presente relato, houve franca progressão neuronóstica (devido principalmente à não

suspeição de infecção pelo HIV) e a baixa contagem de células CD4 devem ter contribuído de modo decisivo para esta má evolução.

REFERÊNCIAS

- Hallervorden J. Eigennartige und nicht rubriziebare Prozesse. In Bumke O (ed). Handbuch der Geisteskrankheiten: Vol. 2. Die Anatomie der Psychosen. Berlin: Springer, 1930.
- Aström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and lymphoma. *Brain* 1958;81:93-111.
- Padgett BL, ZuRhein G, Walker D, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971;1:1257-1260.
- Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984;2:299-313.
- Miller JR, Barret RE, Britton CB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. *N Engl J Med* 1982;307:1436-1438.
- Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Sem Neurol* 1999;19:193-200.
- Fazakerley JK, Walker R. Virus demyelination. *J Neurovirol* 2003;9:148-164.
- Stoner GL, Ryschkewitsch CF, Walker DL, et al. JC papovavirus large tumor (T)-antigen expression in brain tissue of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and non-AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;23:2271-2275.
- Seth P, Diaz F, Major EO. Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003;9:236-246.
- Omerud LD, Rhodes RH, Gross AS, et al. Ophthalmologic manifestations of acquired immune deficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ophthalmology* 1996;103:899-906.
- Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:103-115.
- Whiteman M, Post MJD, Berger JR, et al. PML in 47 HIV + patients. *Radiology* 1993;187:233-240.
- Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol* 2002;8:158-167.
- Fong IW, Britton CB, Luinstra KE, et al. Diagnostic value of detecting JC virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1995;33:484-486.
- McGuire D, Barhite S, Hollander H, et al. JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 1995;37:935-939.
- Weber T, Turner RW, Frye S, et al. Specific diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1994;169:1138-1141.
- Antinori A, Ammassari A, De Luca A, et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuro-radiological characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF. *Neurology* 1997;48:687-694.
- Baqi M, Kucharczyk W, Walmsley SL. Regression of progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy (letter). *AIDS* 1997;11:1526-1527.
- De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2000;14:117-121.
- Baldweg T, Catalan J. Remission of progressive multifocal leukoencephalopathy after antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1554-1555.
- Cinque P. Progressive multifocal leukoencephalopathy, HIV, and highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998;339:848-849.
- De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. The effect of potent antiretroviral therapy and JC virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2000;182:1077-1083.
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:623-625.
- Tassie JM, Gasnault J, Bentata M, et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. *Clinical Epidemiology Group. French Hospital Database on HIV. AIDS* 1999;13:1881-1887.

25. Giudici B, Vaz B, Bossolasco S, et al. Highly active antiretroviral therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy: effects on cerebrospinal fluid markers of JC virus replication and immune response. *Clin Infect Dis* 2000;30:95-99.
26. Tantisiriwat W, Tebas P, Clifford DB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1999;28:1152-1154.
27. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak T. Inflammatory reactions in HIV-1 infected person after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133:447-454.
28. Miralles P, Berenguer J, Lacruz C, et al. Paradoxical worsening of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy following HAART. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 598. Chicago, 2001.