

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

Guilherme Augusto Metzner

**Comparando a apresentação por imagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com infecção pelo HIV e em pacientes em uso de natalizumab**

Ribeirão Preto

2023

GUILHERME AUGUSTO METZNER

**Comparando a apresentação por imagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com infecção pelo HIV e em pacientes em uso de natalizumab**

**Versão Original**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem  
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Metzner, Guilherme Augusto.

Comparando a apresentação por imagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com infecção pelo HIV e em pacientes em uso de natalizumab

33 páginas.; 12 ilustrações; 1 tabela

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos

1. Ressonância Magnética; 2. Natalizumab; 3. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Metzner, Guilherme Augusto.

Título: “Comparando a apresentação por imagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com infecção pelo HIV e pacientes em uso de natalizumab.”

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Banca examinadora:

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## RESUMO

METZNER, G. A. Comparando a apresentação por imagem da leucoencefalopatia multifocal progressiva em pacientes com infecção pelo HIV e em pacientes em uso de natalizumab. 2023. 62f. Tese (Mestrado profissional). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introdução:** A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma infecção grave do sistema nervoso central causada pelo vírus JC, ocorrendo majoritariamente em situações de imunossupressão, sendo muito prevalente em indivíduos com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). No entanto, além da infecção pelo HIV, há anos chama a atenção a apresentação da doença como sequela do tratamento imunossupressor com natalizumab para esclerose múltipla. **Método:** Foi realizado levantamento retrospectivo utilizando o banco de dados institucional de casos de LEMP durante período de dez anos (2010-2020) submetidos a ressonância magnética. A apresentação de imagem destes casos foi confrontada com as descrições na literatura. **Resultados:** Foram encontrados 26 casos elegíveis para análise, não havendo casos atribuíveis a complicação do uso de natalizumab. Chama a atenção que a maior parte dos casos se encaixou na categoria de LEMP provável de acordo com os critérios diagnósticos da Associação Americana de Neurologia (AAN). A apresentação de imagem foi concordante com as descrições da literatura para LEMP decorrente de infecção pelo HIV. **Conclusão:** A apresentação de imagem dos casos de LEMP desta instituição é concordante com as descrições da literatura. **Palavras-chave:** ressonância magnética; natalizumab; leucoencefalopatia multifocal progressiva.

## ABSTRACT

METZNER, G. A. **MRI on HIV-infected PML and natalizumabe-associated PML**. 2023. 62p. Thesis (Professional Masters). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

**Introduction:** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a severe infection of the central nervous system caused by the JC virus, occurring mostly as a consequence of immunosuppression, being very prevalent in individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV). However, in addition to HIV infection, attention has been drawn for years to the presentation of the disease as a consequence immunosuppressive therapy with natalizumab for multiple sclerosis. **Method:** A retrospective survey was carried out using the institutional database in search of PML cases during a ten-year period (2010-2020) undergoing magnetic resonance imaging. The imaging presentation of these cases was compared with the descriptions in the literature. **Results:** There were 26 cases eligible for analysis, none attributable to complication from the use of natalizumab. It is noteworthy that most cases fit into the category of probable PML according to the diagnostic criteria of the American Neurological Association (AAN). The imaging presentation was consistent with the descriptions in the literature for PML due to HIV infection. **Conclusion:** The imaging presentation of PML cases at this institution is consistent with the descriptions in the literature. **Keywords:** magnetic resonance imaging; natalizumab; progressive multifocal leukoencephalopathy.

## **ABREVIATURAS E SIGLAS**

AAN	Academia Americana de Neurologia
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
CTL	Linfócito T Citotóxico
DWI	Imagem Ponderada em Difusão
EM	Esclerose Múltipla
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IRIS	Síndrome da Reconstituição Imune
LCR	Líquido Cefalorraquiano
LEMP	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
NCCR	Non Coding Control Region
NTZ	Natalizumab
PCR	Reação em Cadeira da Polimerase
PVHA	Pessoas vivendo com HIV/AIDS
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
Th1	Linfócito T helper tipo 1
Treg	Linfócito T regulatório



## SUMÁRIO

### RESUMO

INTRODUÇÃO.....	1
EPIDEMIOLOGIA .....	4
BIOLOGIA VIRAL.....	4
PATOGÊNESE E PATOLOGIA .....	4
Princípios de resposta imune a infecções virais .....	5
O caminho do JC até o SNC .....	5
Particularidades no HIV.....	5
Particularidades com o natalizumab .....	5
Patologia .....	5
Síndrome da reconstituição imune .....	5
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS .....	4
MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS.....	4
DIAGNÓSTICO .....	4
Farmacovigilância .....	5
OBJETIVO.....	4
METODOLOGIA.....	4
RESULTADOS .....	4
DISCUSSÃO .....	4
CONCLUSÃO.....	4
REFERÊNCIAS.....	4
ANEXOS .....	4

## **INTRODUÇÃO**

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença infecciosa do sistema nervoso central (SNC) causada pelo vírus JC, da família poliomaviridae, cujo sítio preferencial de acometimento é o encéfalo.

Trata-se de doença considerada infecção oportunista, fortemente propensa a se desenvolver em situações de supressão da imunidade celular, particularmente no espectro HIV/AIDS, embora tratamentos quimioterápicos e imunossuppressores para doenças inflamatórias também carreguem risco.

Em concordância com a diversidade de locais possíveis de infecção dentro do encéfalo, podem-se desenvolver uma ampla variedade de manifestações clínicas, igualmente diversas na sua severidade, indo desde sinais e sintomas leves com pouca morbidade até déficits letais.

Há extensa descrição na literatura dos achados na ressonância magnética da infecção em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA). No entanto, têm crescido descrições dos achados da doença como complicação do tratamento com natalizumab para doenças autoimunes, particularmente esclerose múltipla (EM). Até o momento da conclusão deste trabalho, não havia casos da doença como complicação do uso de natalizumab nesta instituição. Desse modo, foi realizada uma compilação das alterações na ressonância magnética de pacientes diagnosticados com LEMP como complicação de outras causas de imunossupressão nesta instituição, a fim de confrontá-las com as alterações descritas na literatura em pacientes com LEMP como complicação do uso de natalizumab.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Já desde primeiras descrições a LEMP era uma infecção característica de situações de imunossupressão, particularmente do braço celular (2, 3, 14, 39), havendo hoje o entendimento de que se trata de uma infecção oportunista (4).

Enquanto os primeiros relatos habitualmente eram descritos em pacientes portadores de neoplasias, a partir dos anos 1980 se iniciaram os relatos da doença como infecção oportunista em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (5, 24). O interesse pela doença fora deste contexto foi renovado após a publicação em 2005 de relatos de LEMP em pacientes em uso de natalizumab como terapia imunossupressora para doença

de Crohn e esclerose múltipla (6, 7, 8, 12), o que motivou a proibição temporária da utilização do medicamento em alguns países.

Atualmente, a incidência da LEMP é significativamente maior em PVHA, que chegam a responder por 82% dos casos (2, 5, 23, 39). Apesar do recente interesse pelo risco de desenvolvimento da doença especificamente como complicação do tratamento com o natalizumab, muitas outras terapias imunossupressoras também carregam esse risco (2, 3, 9), como infliximab, rituximab, fingolimode, dimetil fumarato e micofenolato de mofetila.

## **BIOLOGIA VIRAL**

Acredita-se que mais da metade da população mundial tenha infecção latente pelo JC, cuja incidência aumenta com a idade, podendo chegar a 80% de soropositividade aos 70 anos (23, 24, 39). 10 a 30% dos infectados eliminam o vírus na urina (2, 14).

O vírus recebe esta denominação das iniciais de John Cunningham, paciente acometido pela doença e de cujo cérebro o vírus foi pela primeira vez isolado em 1971 (1).

Trata-se de um vírus não envelopado da família poliomaviridae, cujo material genético é composto por DNA de fita dupla e cujo capsídeo é composto por três proteínas, VP1, VP2 e VP3 (2, 5). O genoma tem locais de ligação para fatores de transcrição comuns, como NF- $\kappa$ B, AP-1, e HIF-1 $\alpha$  (22).

Uma das regiões do DNA recebe a denominação noncoding control region (NCCR), e nela fica a origem de replicação (2). Esta região pode sofrer variações, fenômeno que se acredita ter papel fundamental na patogênese da LEMP (2). A primeira variante descrita da NCCR recebe a denominação prototípica e caracteristicamente possui repetições em tandem de bases nitrogenadas, sendo a variante mais comumente encontrada em tecidos doentes com LEMP (em outras palavras, a variante efetivamente patogênica).

Além da variante prototípica, existe a variante denominada arquetípica, na qual não se encontram repetições em tandem, sendo raramente encontrada em tecidos doentes com LEMP, sugerindo que ela possui baixo potencial patogênico; por outro lado, esta variante é frequentemente encontrada em partículas virais eliminadas na urina (2).

Portanto, acredita-se que a variante arquetípica seja a presente no ambiente e a responsável pela disseminação e contágio, enquanto a variante prototípica seja a forma patogênica

responsável pela LEMP, de modo que apenas dentro do hospedeiro ocorre a conversão da variante arquetípica para a prototípica (2, 12, 22, 23). A maior parte da população é portadora da variante arquetípica, a qual causa apenas infecção latente subclínica.

Cabe lembrar que, mesmo na presença de um ambiente imune favorável à ocorrência de mutações no vírus (como será explicado adiante), considera-se a emergência da variante prototípica como resultado das mutações um evento raro, em concordância com a raridade do diagnóstico de LEMP (23).

## **PATOGÊNESE E PATOLOGIA**

### **Princípios de resposta imune a infecções virais**

A erradicação de infecções virais necessita da participação dos linfócitos T  $CD4^+$  e  $CD8^+$ , os quais diferenciam-se em linfócitos T helper tipo 1 (Th1) e linfócitos T citotóxicos (CTL), respectivamente, para realizarem suas funções efetoras de defesa. Estas são células mediadoras fundamentais do chamado ramo celular da resposta imune adaptativa ou adquirida, o qual é ativado em infecções virais de modo geral.

Deficiência de células T  $CD4^+$  e T  $CD8^+$  é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de LEMP, independente da natureza da doença de base e do mecanismo de deficiência imunitária (i.e. depleção celular absoluta ou apenas inibição funcional) (12, 14, 17).

Os linfócitos Th1 possuem funções efetoras diversas, merecendo destaque a secreção da citocina interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), por meio da qual fazem aumentar a capacidade fagocítica dos macrófagos, os quais eliminam as células infectadas (12). Existem fortes evidências da grande importância das células Th1 para controle e erradicação da infecção (21, 41).

À semelhança dos macrófagos, os linfócitos T efetores citotóxicos também eliminam células infectadas, não por meio de fagocitose, mas por meio da indução de apoptose e lesão da membrana celular. Existem evidências de que a sobrevivência e funcionamento adequado dos CTL depende dos linfócitos Th1 (13, 20, 22, 41).

Há fortes evidências do papel fundamental da imunidade celular para o controle tanto da infecção latente pelo JC como da LEMP em si (22), tendo sido demonstrado que doentes com

LEMP com boa evolução apresentam sinais mais exuberantes de ativação tanto dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> como T CD8<sup>+</sup> (20).

Além destes subtipos celulares, existem os linfócitos T regulatórios (Treg), promotores da contração e homeostasia da resposta imune por meio da secreção da citocina interleucina 10 (IL-10), a qual possui propriedades anti-inflamatórias. Desse modo, seus efeitos são fundamentais para suprimir a atuação em excesso dos linfócitos Th1 e citotóxicos e assim evitar dano tecidual autoimune.

A fim de ilustrar a importância dos linfócitos Treg, já foi demonstrado que seu funcionamento está comprometido na esclerose múltipla. Por outro lado, sabe-se que vírus causadores de infecções latentes, como o JC, podem levar a produção aberrante e excessiva de IL-10, assim impedindo a erradicação da infecção (9).

O outro ramo da resposta imune adquirida é denominado ramo humoral, mediado por anticorpos circulantes produzidos por linfócitos B e mais apropriado para a eliminação de patógenos extracelulares. À semelhança da situação com os CTL, o funcionamento adequado dos linfócitos B depende dos linfócitos T, os quais induzem a produção de anticorpos de alta afinidade e capacidade neutralizante (41). Sabe-se que na infecção pelo JC ocorre a produção de anticorpos direcionados contra a proteína VP1 do capsídeo, porém há poucas evidências de que sejam capazes de erradicar, controlar e nem de prevenir a infecção (3, 12, 14, 21, 22, 24, 41); tal observação está de acordo com o perfil de doentes com LEMP, cuja condição imunossupressora de base frequentemente envolve algum tipo depleção funcional de linfócitos T e consequente prejuízo à produção de anticorpos eficazes (41).

### **O caminho do JC até o SNC**

Conforme exposto, a primoinfecção ocorre pela variante arquetípica do JC, acreditando-se que o contágio se dê por meio de contato interpessoal e de ingestão. Uma vez adquirido, o vírus tem tropismo por células tubulares renais, células das tonsilas palatinas, linhagens celulares provenientes da medula óssea, células de Schwann, oligodendrócitos e astrócitos.

Acredita-se que a entrada na célula seja mediada por receptores contendo resíduos terminais de ácido siálico e pelo receptor de serotonina do tipo 5HT<sub>2A</sub>R, ao passo que a internalização ocorra por meio de endocitose em vesículas revestidas por clatrina (2). O vírus então realiza um trajeto passando por endossomos tardios, o retículo endoplasmático e o citosol até chegar

ao núcleo da célula, onde estabelece infecção latente e assintomática por anos. Para o controle da infecção neste estado latente, é crucial a integridade do ramo celular da resposta imune adaptativa (3).

Na eventualidade de alcançar o sistema nervoso central, o vírus se replica intensamente no interior dos oligodendrócitos, o que causa a LEMP. No entanto, para que a infecção do SNC seja bem sucedida, acredita-se que o vírus necessite sofrer mutações na região NCCR de seu material genético que o convertam da variante arquetípica para a prototípica, possivelmente enquanto ainda está interior dos linfócitos B. Nesse ponto, é importante destacar que a ocorrência de supressão da imunidade celular cria um ambiente altamente favorável à ocorrência de mutações, assim aumentando a probabilidade de emergência da variante prototípica. Nesta variante, o material genético do vírus assume uma estrutura em repetição (ou “em tandem”), possuindo mais sítios de ligação de fatores de transcrição (2, 22, 24), desse modo aumentando sua capacidade de transcrição gênica, replicação e, conseqüentemente, sua patogenicidade.

Baseado no exposto, um dos modelos para história natural da infecção propõe que a transmissão se dá por meio da inalação ou ingestão da variante arquetípica do vírus, o sítio primário de infecção sendo então células imunes das vias aéreas superiores (por exemplo, das tonsilas palatinas). A partir disso, o vírus seria transportado no interior de linfócitos (provavelmente linfócitos B) até a medula óssea e o rim, estabelecendo infecção latente (2, 9, 12, 14, 21, 22). Na ocorrência de imunossupressão, o vírus sofreria conversão à variante prototípica e migraria ao sistema nervoso central, seja como partícula viral livre ou dentro dos linfócitos B, desencadeando a LEMP (2, 12, 14, 21).

Cabe lembrar que existem outros modelos propostos para a patogênese, um dos pontos de conflito sendo em qual(is) órgão(s) o vírus estabelece latência e efetivamente sofre conversão para a variante patogênica prototípica (se na medula óssea, nos rins ou diretamente no sistema nervoso central) (23, 39, 41).

Além desta polêmica, relatos de detecção da variante prototípica na urina tanto de pacientes sintomáticos como assintomáticos e da identificação de semelhanças no material genético de partículas virais isoladas de pacientes sintomáticos motivam discussões acerca da possibilidade de também existir contágio direto pela variante prototípica, em vez de apenas pela arquetípica (12).

## **Particularidades no HIV**

O risco de se desenvolver a LEMP na infecção pelo HIV é particularmente maior com uma contagem de linfócitos abaixo de 200 células/ $\mu$ l. Acredita-se que o controle da infecção latente pelo JC dependa sobretudo da competência da imunidade celular, não parecendo haver uma participação importante da imunidade humoral (2, 12). Juntas, estas observações ajudam a entender o maior risco de LEMP em PVHA, uma vez que nelas há uma depleção seletiva de linfócitos  $CD4^+$ , células efetoras necessárias para adequada sobrevivência e função dos linfócitos  $CD8^+$ . Ademais, existem observações de aumento da circulação de linfócitos B na infecção pelo HIV, favorecendo o transporte e entrada do JC no SNC, dado o papel destas células como carregadoras do vírus latente (2).

Estudos mostram particularidades da biologia do HIV que beneficiam a proliferação do vírus JC, merecendo destaque o papel da proteína Tat. Esta é uma proteína regulatória com o efeito de aumentar a capacidade de transcrição não só do DNA do próprio HIV como também do JC, um evento vantajoso se considerarmos que já foi demonstrada a co-localização de ambos os vírus em astrócitos (2, 17, 22, 23). Também se demonstrou a internalização isolada da Tat, assim eliminando a necessidade de co-localização de partículas virais na mesma célula para a ocorrência deste sinergismo.

Finalmente, o HIV faz aumentar a permeabilidade da barreira hemato-encefálica, a expressão de moléculas de adesão pelo endotélio e a produção de quimiocinas nos tecidos, assim potencialmente facilitando a entrada do JC no SNC (2, 17).

## **Particularidades com o natalizumab**

O natalizumab é um anticorpo monoclonal contra a cadeia  $\alpha 4$  (CD49d) das integrinas  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$ , moléculas de adesão presentes na superfície de leucócitos, cujo bloqueio tem o efeito de limitar a migração leucocitária para o interior do sistema nervoso central (12, 21), particularmente de linfócitos T  $CD4^+$  e linfócitos B  $CD19^+$  (9). Considerando a participação de linfócitos Th1 na patogênese da esclerose múltipla, entende-se o papel do natalizumab no controle da doença; por outro lado, como efeito adverso, há prejuízo à resposta imune protetora contra o JC, uma vez que ela também depende da participação dos linfócitos Th1 (9).

Cabe ressaltar que, embora o natalizumab cause redução na contagem absoluta de leucócitos no LCR, proporcionalmente já se observou aumento da quantidade de linfócitos T CD8 e linfócitos B; acredita-se que estes subtipos celulares em particular sejam mais resistentes ao bloqueio do CD49d, assim mantendo uma capacidade residual de entrada no SNC (38).

Além disso, diferente dos linfócitos Th1, sabe-se que a migração dos linfócitos Treg para o SNC é menos dependente da participação do CD49d e, portanto, menos afetada pelo natalizumab. Assim, levanta-se a hipótese de que a droga poderia fazer aumentar a proporção destas células regulatórias dentro do SNC, fenômeno que, somado à diminuição da população de células Th1 teciduais, proporcionaria um ambiente anti-inflamatório favorável à proliferação do vírus (9, 22).

Baseado no que foi exposto, conclui-se que o natalizumab leva a diminuição da imunovigilância do SNC, aumentando o risco de desenvolvimento da LEMP. Tal risco já motivou a suspensão temporária da droga em alguns países.

Somando-se a estes efeitos no fenótipo imunitário do SNC, o natalizumab também faz aumentar a contagem de linfócitos periféricos, particularmente de linfócitos B e Th1 (2, 9, 12, 14, 21, 38). Acredita-se que tal efeito seja atribuível à liberação destas células dos reservatórios presentes na medula óssea e no baço (9, 23). Na condição de potenciais carregadores do vírus, pode-se compreender como a liberação destas células na circulação aumenta a probabilidade de o JC chegar até o SNC.

Como último efeito a se comentar, o natalizumab pode aumentar a produção de fatores de transcrição que atuam na NCCR do JC, assim aumentando a probabilidade de conversão para a variante patogênica prototípica (14).

Preditores do risco de desenvolver LEMP associada à terapia com natalizumab (NTZ-LEMP) incluem a presença de anticorpos séricos contra o JC, tratamento prolongado além de 24 meses e uso prévio de outras terapias imunossupressoras (9, 14, 22). Ainda não está claro porque pacientes com títulos elevados de anticorpos séricos contra o JC têm maior risco de desenvolver NTZ-LEMP (24).

## **Patologia**



O JC causa uma infecção citolítica no SNC, cujo achado histopatológico chave é a lise dos oligodendrócitos, representando a base da desmielinização (2, 10). Há aumento do volume dos seus núcleos e podem-se observar inclusões eosinofílicas (22). Na periferia das lesões ficam as zonas de desmielinização ativa (22).

Astrócitos também podem ser infectados, aumentando de volume e seus núcleos assumindo uma morfologia disforme por vezes descrita como “aberrante” ou “bizarra” (2, 3, 10, 22).

Pode haver infiltração tecidual por macrófagos e micróglia, embora tais células não costumem ser diretamente infectados pelo JC.

Há que se levantar considerações sobre a resposta inflamatória na LEMP. A apresentação em pacientes infectados pelo HIV, geralmente referida como “clássica”, caracteristicamente mostra pouco infiltrado inflamatório e grande quantidade de células ativamente infectadas pelo JC (40).

Por outro lado, a avaliação histopatológica da NTZ-LEMP evidencia menor quantidade de células infectadas e maior infiltrado inflamatório. Da mesma maneira, nela também é possível encontrar com maior frequência sinais indiretos de resposta inflamatória na ressonância magnética, por vezes semelhantes aos encontrados em doentes com síndrome da reconstituição imune (23, 40). Propõe-se que a ocorrência de inflamação na NTZ-LEMP decorre do mecanismo de ação da droga, a qual promove uma imunossupressão apenas parcial, poupando um pouco de imunovigilância no SNC.

Referente aos sinais de ativação da resposta imune celular, merece destaque a observação de que casos de LEMP com evolução favorável demonstram um bom equilíbrio na presença de linfócitos T  $CD4^+$  e  $CD8^+$  no infiltrado inflamatório; por outro lado, tanto casos de LEMP com evolução desfavorável quanto casos de LEMP-IRIS mostram sinais de um desequilíbrio imunitário, com infiltrado inflamatório composto predominantemente por linfócitos T  $CD8^+$  (19, 21, 24, 35).

Embora não seja frequente a infecção direta de neurônios, a disfunção e lesão axonal decorrentes da desmielinização podem desencadear morte neuronal (2, 3).

## **Síndrome da reconstituição imune**

Até o momento não existem terapêuticas específicas para a LEMP. Desse modo, na situação da LEMP decorrente da infecção pelo HIV, adota-se a conduta de iniciar o tratamento anti-retroviral o mais rápido possível, a fim de restabelecer a imunocompetência do SNC. No entanto, a magnitude da reativação do sistema imunitário pode ser tamanha que o dano inflamatório pode ser mais deletério que a LEMP em si, condição chamada síndrome da reconstituição imune (LEMP-IRIS). Situação semelhante pode ocorrer em portadores de esclerose múltipla submetidos a plasmaferese para retirada do natalizumab da circulação.

A LEMP-IRIS é uma complicação temida em virtude do potencialmente letal edema encefálico decorrente do processo inflamatório.

A avaliação histopatológica da LEMP-IRIS evidencia intensa reação inflamatória, predominantemente por linfócitos T CD8<sup>+</sup> e plasmócitos, com baixa taxa de detecção do JC em meio às lesões (19, 24, 29, 34, 40); a carga inflamatória tende a ser maior do que a encontrada tanto em casos de LEMP “clássica” como em casos de NTZ-LEMP “inflamatória” sem IRIS (29, 34). Esta última observação apresenta reflexos na apresentação por imagem da LEMP-IRIS e da NTZ-LEMP sem IRIS, servindo inclusive de base para distinção destas condições na ressonância magnética, o que será explorado mais à frente (34).

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

O espectro da sintomatologia é amplo, considerando que qualquer região do parênquima encefálico é suscetível à infecção (10). É característica a evolução subaguda de sinais e sintoma focais como déficits motores e sensitivos, afasia, ataxia, crises epilépticas, declínio cognitivo e hemianopsia.

Consideram-se fatores de bom prognóstico na NTZ-LEMP baixa carga viral no SNC, alta contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> no plasma e alta contagem de linfócitos T CD8<sup>+</sup> específicos para o JC no plasma (19).

## MANIFESTAÇÕES IMAGINOLÓGICAS

Embora até o momento não tenha sido descrito nenhum achado de imagem exclusivo da doença, diante de um contexto clínico apropriado há uma série de alterações imaginológicas que permitem levantar a suspeita com segurança (10).

É consenso de que o exame de escolha para a avaliação é a ressonância magnética (RM), um dos motivos sendo sua maior sensibilidade para detecção de lesões na substância branca cerebral, principal subsítio de acometimento dentro do encéfalo.

Ao nível supratentorial, caracteristicamente observam-se lesões multifocais na substância branca subcortical frontal e parieto-occipital com prolongamento T1 e T2, os correspondentes histopatológicos sendo desmielinização, gliose e inflamação. As margens das lesões são bem delimitadas na face cortical e pouco delimitadas na face profunda voltada para a substância branca. A partir da região subcortical há tendência para crescimento das lesões em direção aos centros semiovais e regiões periventriculares.

A quantidade de lesões na ressonância magnética tem relação com a carga viral no LCR. A presença de poucas lesões aumenta a chance de pesquisa negativa do material genético viral no LCR, reforçando a importância da ressonância magnética como ferramenta para diagnóstico precoce da doença (40).

Existe tendência para crescimento e confluência das lesões com a evolução da doença, podendo progredir para aparecimento de pequenas cavidades e atrofia (27).

Não se espera hemorragia nas lesões.

Podem apresentar sinal alto nas imagens ponderadas em difusão (DWI), achado que possivelmente reflete a presença de desmielinização ativa na periferia, onde o inchaço e posterior lise dos oligodendrócitos causa redução do volume do espaço extracelular, assim limitando a livre difusão da água (30, 39). A pesquisa deste achado é particularmente útil no contexto da farmacovigilância, uma vez que ele não é comumente encontrado nas lesões próprias da esclerose múltipla (40). Na evolução da doença ocorre diminuição do sinal DWI com correspondente aumento do coeficiente de difusão aparente (ACD), refletindo desarranjo da arquitetura tecidual e conseqüente facilitação à difusão (39).

Podem ocorrer lesões na substância cinzenta cortical (27, 30). Também é possível o acometimento do cerebelo e tronco encefálico, embora seja mais frequentemente observado em conjunto com outras lesões supratentoriais.

Não existem relatos de acometimento do nervo óptico, e há poucos relatos de acometimento da medula espinhal (10, 27).

Como indicadores da presença de processo inflamatório nas lesões, podem-se listar a presença de: (1) focos puntiformes de prolongamento T2 tanto na periferia como no interior das lesões; (2) realce pós-contraste; e (3) sinais de efeito de massa (34). Tais achados serão mais bem explorados nos parágrafos a seguir.

Podem-se encontrar lesões puntiformes com prolongamento T2 na substância branca cerebral profunda, tanto no interior como ao redor de uma lesão maior (*milky-way sign*), acreditando-se que reflitam a presença de processo inflamatório perivascular (40). Ressalta-se que, embora inicialmente descrito na NTZ-LEMP, já existem descrições deste achado em LEMP decorrente de outras condições, inclusive pelo HIV (23, 26, 27, 30, 34).

Em se tratando da LEMP decorrente de infecção pelo HIV, não é frequente ocorrer realce das lesões após a administração de meio de contraste, provavelmente refletindo a baixa magnitude da resposta inflamatória nas apresentações chamadas “clássicas”. Por outro lado, na NTZ-LEMP o achado de realce pós-contraste é mais frequente, podendo chegar a 40% dos casos, refletindo a presença de processo inflamatório (3, 10, 26, 30, 34, 40). Tal observação motiva a denominação da NTZ-LEMP também como LEMP “inflamatória”, distinguindo-a da chamada LEMP “clássica”, com pouca inflamação, decorrente de infecção pelo HIV.

Na LEMP-IRIS, são achados frequentes a ocorrência de realce pós-contraste das lesões, a presença de um halo de encurtamento T1 na sua periferia e a ocorrência de efeito de massa (26). Tomando como base apenas os achados de imagem, pode ser difícil diferenciar esta condição da NTZ-LEMP sem IRIS, uma vez que em ambas é possível a presença de realce pós-contraste (40). A distinção, no entanto, que deve considerar tanto a clínica quanto os achados de imagem, é crucial para adequada tomada de conduta, considerando-se as consequências potencialmente devastadoras de se iniciar um tratamento imunossupressor na intenção de controlar a IRIS em um paciente que apresente na verdade infecção ativa (34).

Estudo conduzido por Wattjes e colaboradores (34) demonstrou como os indicadores da presença de processo inflamatório, particularmente a observação de efeito de massa, são mais

exuberantes na ressonância magnética de pacientes com LEMP-IRIS. Portanto, embora tanto a LEMP-IRIS como a NTZ-LEMP demonstrem infiltrado inflamatório e realce pós-contraste, a magnitude do processo é maior naquela, podendo servir de base para distinção entre as condições na RM.

## **DIAGNÓSTICO**

O exame histopatológico de amostra do cérebro pode ter até 100% de especificidade no diagnóstico da LEMP, a melhor entre todos os exames laboratoriais disponíveis no momento, embora sua sensibilidade possa variar de 64 a 96% (3). Além disso, o caráter invasivo da biópsia cerebral limita sua aplicabilidade na maioria dos cenários clínicos.

A pesquisa do material genético do vírus no líquido cefalo-raquiano (LCR) por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) pode alcançar mais de 95% de sensibilidade e 97% de especificidade (3). No entanto, tal desempenho é obtido pelos kits comerciais geralmente apenas partir da presença de 200 cópias/ml. Desse modo, considerando que a carga viral pode ser menor que 100 cópias/ml tanto no HIV em vigência de tratamento quanto na esclerose múltipla, diante de uma forte suspeita clínica de LEMP é necessária a coleta de novas amostras caso o exame inicial tenha sido negativo (10, 16, 22).

A análise complementar do LCR em geral mostra baixa celularidade ( $< 20$  células/mm<sup>3</sup>), aumento discreto da proteinorraquia e comumente glicorraquia normal (10).

Em 2013 a Academia Americana de Neurologia (AAN) propôs um algoritmo diagnóstico para a LEMP, baseado na presença de clínica compatível, achados de imagem característicos e material genético do JC no LCR, de modo que a caracterização de diagnóstico definitivo obrigatoriamente exige a positividade simultânea destes três critérios. A abordagem sugerida independe do mecanismo básico de imunossupressão que levou ao desenvolvimento da infecção (10).

Contudo, tem-se chamado a atenção na literatura para a baixa sensibilidade deste algoritmo, uma vez que a ressonância magnética é capaz de detectar a LEMP mesmo em fases assintomáticas da doença, durante as quais a pesquisa do material genético do JC pode ser negativa. Assim, tem-se levantado discussões sobre a necessidade de revisão do documento, a fim de se readequar a esta nova era de diagnóstico precoce da LEMP por meio da RM, particularmente no contexto de farmacovigilância (31, 32, 36).

## **Farmacovigilância**

O natalizumab é uma droga altamente eficaz no controle da esclerose múltipla, podendo reduzir em até 68% ao ano a ocorrência de surtos, porém carregando o risco do desenvolvimento de LEMP (25). Particularmente nesta situação, trabalhos têm demonstrado evolução mais favorável de casos de LEMP cujo diagnóstico foi feito precocemente durante fases subclínicas da doença, detectáveis apenas por meio da ressonância magnética e com baixa carga de lesões (3, 23, 27, 33); cabe lembrar que proporções variáveis destas infecções assintomáticas (chegando a 20% em algumas séries de farmacovigilância) não apresentam material genético do JC detectável no LCR (23, 27, 28, 36).

Baseado nisso, existe ampla aceitação da utilização da ressonância magnética como ferramenta para rastreamento e diagnóstico precoce da LEMP durante o tratamento com natalizumab, idealmente visando a detecção ainda durante a fase assintomática. Não há consenso sobre qual a periodicidade ideal de realização do exame para rastreamento, embora haja evidências de que um intervalo de 3-4 meses proporciona a detecção de casos ainda com baixa carga de lesões e melhor prognóstico em comparação com intervalos maiores (24, 28).

## **OBJETIVO**

Considerando o crescimento da utilização do natalizumab para tratamento da esclerose múltipla, neste trabalho confrontaram-se a apresentação de imagem de casos de LEMP decorrente de infecção pelo HIV atendidos neste hospital com a apresentação de casos NTZ-LEMP descritos na literatura. Espera-se conscientizar a comunidade radiológica da existência na NTZ-LEMP, permitindo diagnóstico precoce e melhorando o prognóstico desta perigosa doença.

## **METODOLOGIA**

Levantaram-se pacientes atendidos no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto de 2000 a 2020 que se encaixassem nas categorias de LEMP possível, provável ou definitiva, de acordo com o algoritmo proposto pela AAN, e que tenham realizado exame de ressonância magnética do crânio no processo de investigação diagnóstica.

Baseando-se nas descrições da doença na literatura, definiram-se achados a serem caracterizados nos exames de RM. Os exames foram analisados por dois radiologistas, já cientes do contexto de LEMP dos pacientes, resolvendo-se eventuais discordâncias na leitura por meio de discussões entre si.

Todos os exames dispunham de imagens ponderadas em T2 e de aquisições pós-contraste. À exceção de dois pacientes, todos dispunham também de imagens ponderadas em difusão.

## **RESULTADOS**

Identificaram-se 26 pacientes elegíveis dentro do intervalo de tempo escolhido, sendo cinco na categoria possível (65,3%) e nove na categoria definitiva (34,6%) de LEMP conforme o algoritmo da AAN. Todos os pacientes eram portadores de infecção pelo HIV, não havendo nenhum paciente em uso de natalizumab.

A tabela lista os achados analisados nos exames de imagem e sua frequência.

Distribuição	Focal (até duas)	0/26 (0%)
	Multifocal (três ou mais)	8/26 (30%)
	Confluente	18/26 (70%)
Bordas	Bem definidas na SC e mal definidas na SB	20/26 (77%)
	Bem definidas na SC e SB	1/26 (3%)
	Mal definidas	5/26 (20%)
Tamanho	> 3 cm	24/26 (92%)
	< 3 cm	2/26 (8%)
Localização	Subcortical	24/26 (92%)
	Cortical	0/26 (0%)
	SB periventricular	7/26 (26%)
	SB profunda	23/26 (88%)
	SC profunda	12/26 (46%)
	Infratentorial	13/26 (50%)
Sinal T1 na periferia	Alto	3/26 (12%)
	Normal	23/26 (88%)
Milky-way	Presente	19/26 (73%)
	Ausente	7/26 (27%)
Hipersinal DWI periférico*	Presente	14/24 (58%)
	Ausente	10/24 (42%)
Sinais inflamatórios	Efeito de massa	0/26 (0%)
	Realce pós-contraste	4/26 (15%)
	Ausentes	22/26 (85%)

SC: substância cinzenta

SB: substância branca

Considerou-se SB profunda como aquela imediatamente sob a região subcortical porém sem alcançar a borda periventricular

Tanto os núcleos da base como os tálamos foram considerados SC profunda

\* Dois pacientes não dispunham de imagens ponderadas em difusão

## DISCUSSÃO

Chama-se a atenção que a maior parte dos pacientes elegíveis se encaixava apenas na categoria de possível LEMP de acordo com os critérios da AAN (65,3%); contudo, a equipe assistente considerou LEMP o diagnóstico apropriado para todos os pacientes.



De modo geral, a distribuição dos achados é condizente com as descrições de LEMP em pacientes com infecção pelo HIV. Predominam lesões supratentoriais, confluentes, de bordas bem delimitadas na face voltada para a substância cinzenta e mal delimitadas na face voltada para a substância branca. Foi mais frequente o acometimento da substância branca subcortical e profunda, com eventual acometimento da substância cinzenta profunda e infratentorial. Eventualmente, encontraram-se lesões puntiformes com aspecto do *milky way sign* e sinal alto na periferia nas imagens ponderadas em difusão. Não foram frequentes sinais de processo inflamatório ativo.

## CONCLUSÃO

A LEMP continua sendo uma causa frequente de morbidade em pacientes com HIV e sem terapêutica específica. No entanto, o diagnóstico precoce proporciona melhor prognóstico e pode ser obtido por meio da ressonância magnética. Isoladamente, nenhuma das suas manifestações de imagem são absolutamente específicas, porém a observação cuidadosa e o conhecimento do contexto clínico permitem chegar ao diagnóstico mesmo sem a confirmação laboratorial.

Além da infecção pelo HIV, na última década alertou-se quanto ao risco de desenvolvimento da LEMP em pacientes fazendo uso do natalizumab. Nestes pacientes, vale a mesma observação a respeito do poder da ressonância magnética de realizar o diagnóstico preciso e precoce da doença.

Considerando como a apresentação de imagem pode ser inespecífica e sutil a depender do estágio de evolução da doença, cabe ao radiologista manter um alto grau de suspeição ao avaliar os exames de pacientes sob risco.

Além disso, merecem ser debatidos e revisados os critérios diagnósticos da LEMP, a fim de atribuir maior valor à ressonância magnética como ferramenta de realizar diagnóstico preciso mesmo na ausência de resultados positivos nos exames laboratoriais.

## REFERÊNCIAS

1. Padgett, B. L., Zurhein, G. M., Walker, D. L., Eckroade, R. J., & Dessel, B. H. (1971). Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *The Lancet*, 297(7712), 1257–1260.

2. Ferenczy, M. W., Marshall, L. J., Nelson, C. D., Atwood, W. J., Nath, A., Khalili, K., & Major, E. O. (2012). Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(3), 471–506.
3. Kartau, M., Sipilä, J. O. T., Auvinen, E., Palomäki, M., & Verkkoniemi-Ahola, A. (2019). Progressive multifocal leukoencephalopathy: Current insights. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, Volume 9, 109–121.
4. Mills, E. A., & Mao-Draayer, Y. (2018). Understanding Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Risk in Multiple Sclerosis Patients Treated with Immunomodulatory Therapies: A Bird's Eye View. *Frontiers in Immunology*, 9.
5. Abrão, C. de, Silva, L. R., Souza, L. C., Bisso, N. de, Turchi, M. D., & Guilarde, A. O. (2021). AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical*, 54.
6. Van Assche, G., Van Ranst, M., Sciot, R., Dubois, B., Vermeire, S., Noman, M., Verbeeck, J., Geboes, K., Robberecht, W., & Rutgeerts, P. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 362–368.
7. Kleinschmidt-DeMasters, B. K., & Tyler, K. L. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 369–374.
8. Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., Bollen, A. W., & Pelletier, D. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *New England Journal of Medicine*, 353(4), 375–381.
9. Mills, E. A., & Mao-Draayer, Y. (2018). Understanding progressive multifocal leukoencephalopathy risk in multiple sclerosis patients treated with immunomodulatory therapies: A bird's eye view. *Frontiers in Immunology*, 9.
10. Berger, J. R., Aksamit, A. J., Clifford, D. B., Davis, L., Korálnik, I. J., Sejvar, J. J., Nath, A. (2013). PML diagnostic criteria: Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*, 80(15), 1430-1438.
11. Wüthrich, C., Kesari, S., Kim, WK. et al. Characterization of lymphocytic infiltrates in progressive multifocal leukoencephalopathy: Co-localization of CD8+ T cells with JCV-infected glial cells. *Journal of NeuroVirology* 12, 116–128 (2006).
12. Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, Peterson I (2018) T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology* 223:508–517
13. Kalams, S. A., & Walker, B. D. (1998). The critical need for CD4 help in maintaining effective cytotoxic T lymphocyte responses. *Journal of Experimental Medicine*, 188(12), 2199–2204.

14. Major, E. O., Yousry, T. A., & Clifford, D. B. (2018). Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: A decade of lessons learned. *The Lancet Neurology*, 17(5), 467-480.
15. Bartsch, T., Rempe, T., Leypoldt, F., Riedel, C., Jansen, O., Berg, D., & Deuschl, G. (2019). The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: A practical approach. *European Journal of Neurology*.
16. Marzocchetti, A., et al. 2005. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *J. Clin. Microbiol.* 43:4175–4177.
17. Berger, J. R., A. Chauhan, D. Galey, and A. Nath. 2001. Epidemiological evidence and molecular basis of interactions between HIV and JC virus. *J. Neurovirol.* 7:329–338.
18. Augusto, L., Neves, N., Reis, C., Abreu, C., & Sarmiento, A. (2015). Clinical and Radiological Characterization of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV-Infected Patients: A Retrospective Analysis and Review of the Literature. *Acta Médica Portuguesa*, 28(3), 286.
19. Sanjo, N., Nose, Y., Shishido-Hara, Y., Mizutani, S., Sekijima, Y., & Aizawa, H. et al. (2018). A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with more favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal Of Neurology*, 266(2), 369-377.
20. Gheuens S, Bord E, Kesari S, Simpson DM, Gandhi RT, Clifford DB, Berger JR, Ngo L, Koralnik IJ (2011) Role of CD4 + and CD8 + T-cell responses against JC virus in the outcome of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and PML with Immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Virol* 85:7256–7263
21. Jelcic, I., Jelcic, I., Faigle, W. et al. Immunology of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurovirol.* 21, 614–622 (2015).
22. Beltrami, S., & Gordon, J. (2014). Immune surveillance and response to JC virus infection and PML. *Journal of neurovirology*, 20(2), 137–149.
23. Cortese, I., Reich, D.S. & Nath, A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 17, 37–51 (2021).
24. Snopková S, Štourač P, Fašanková L, Mihalčín M, Havlíčková K, Svačinka R, Volfová P, Snopek P, Husa P. Progressive multifocal leukoencephalopathy - epidemiology, immune response, clinical differences, treatment. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2019 Winter;68(1):24-31. English.
25. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:899–910.
26. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779–787.

27. Wattjes, M. P., & Barkhof, F. (2014). Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opinion in Neurology*, 27(3), 260-270.
28. Scarpazza, C., Signori, A., Cosottini, M., Sormani, M. P., Gerevini, S., & Capra, R. (2019). Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Multiple Sclerosis Journal*.
29. Metz I, Radue EW, Oterino A, et al. Pathology of immune reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis with natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2012;123:235–45.
30. Mike P Wattjes, N. (n.d.). The chameleon of neuroinflammation: Magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy - Mike P Wattjes, Nancy D Richert, Joep Killestein, Marlieke de Vos, Esther Sanchez, Petur Snaebjornsson, Diego Cadavid, Frederik Barkhof, 2013.
31. Wijburg, M. T., Warnke, C., Killestein, J., & Wattjes, M. P. (2020, May 8). Application of "Mentzer's pml case definition" to natalizumab-treated patients in the setting of strict MRI-based pharmacovigilance - *journal of neurology*. SpringerLink.
32. Wijburg M; Warnke C; Barkhof F; Uitdehaag BMJ; Killestein J; Wattjes MP; (n.d.). Performance of PML diagnostic criteria in natalizumab-associated PML: Data from the Dutch-belgian cohort. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
33. Phan-Ba, R., Lommers, E., Tshibanda, L., Calay, P., Dubois, B., Moonen, G., Clifford, D., & Belachew, S. (2012, February). MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
34. Wattjes MP; Wijburg MT; van Eijk J; Frequin S; Uitdehaag BMJ; Barkhof F; Warnke C; Killestein J; (n.d.). Inflammatory natalizumab-associated PML: Baseline characteristics, lesion evolution and relation with PML-Iris. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
35. Kleinschmidt-DeMasters BK; Miravalle A; Schowinsky J; Corboy J; Vollmer T; (n.d.). Update on PML and PML-Iris occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Journal of neuropathology and experimental neurology*.
36. Wattjes, M. P., Vennegoor, A., Mostert, J., van Oosten, B. W., Barkhof, F., & Killestein, J. (2014, April 6). Diagnosis of asymptomatic natalizumab-associated PML: Are we between a rock and a hard place? - *journal of neurology*. SpringerLink.
37. Wattjes MP; Vennegoor A; Steenwijk MD; de Vos M; Killestein J; van Oosten BW; Mostert J; Siepman DA; Moll W; van Golde AE; Frequin ST; Richert ND; Barkhof F; (n.d.). MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
38. Häusler D; Akgün K; Stork L; Lassmann H; Ziemssen T; Brück W; Metz I; (n.d.). CNS inflammation after natalizumab therapy for multiple sclerosis: A retrospective histopathological and CSF Cohort Study. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*.

39. Bag, A. K., Curé, J. K., Chapman, P. R., Roberson, G. H., & Shah, R. (2010, October 1). JC virus infection of the brain. *American Journal of Neuroradiology*.
40. Baldassari, L. E., Wattjes, M. P., Cortese, I. C. M., Gass, A., Metz, I., Yousry, T., Reich, D. S., & Richert, N. (2021, November 16). *Neuroradiology of progressive multifocal leukoencephalopathy: A clinical trial perspective*. OUP Academic.
41. Ayers, K.N., Carey, S.N. and Lukacher, A.E. (2022), Understanding polyomavirus CNS disease – a perspective from mouse models. *FEBS J*.

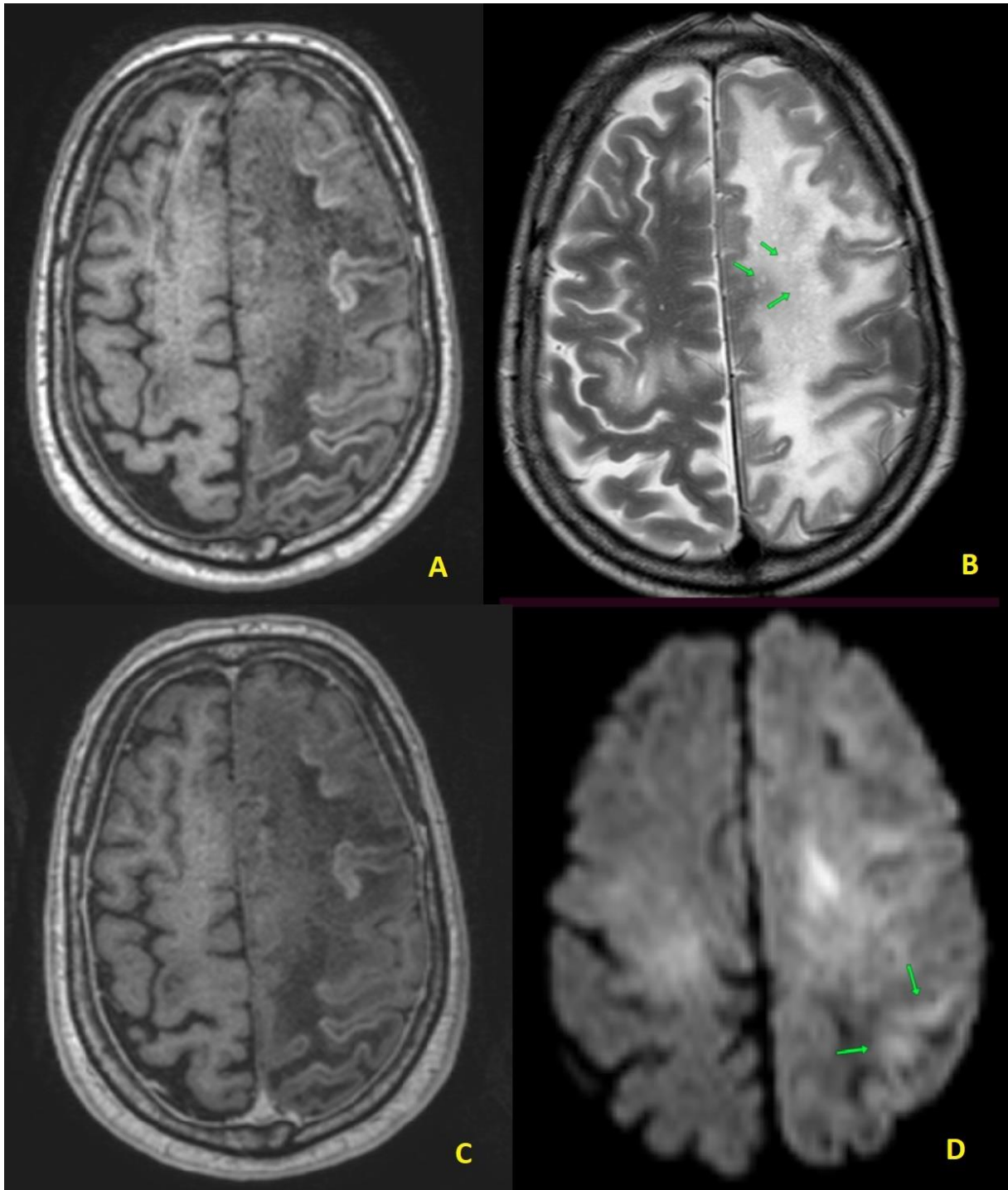


Figura 1. Sexo masculino, PCR negativo para o JC no LCR. Lesões grandes e confluentes no hemisfério cerebral esquerdo, com prolongamento T1 (A) e T2 (B), sem realce pós-contraste (C) e com áreas de hipersinal DWI na periferia (setas em D). Em meio à lesão na ponderação T2 se observam muitos pontos de intensidade de sinal alta (milky way, setas em A). Também se observa encurtamento T1 na periferia das lesões.



Figura 2. Sexo masculino, biópsia consistente com LEMP. Lesão na ponte com prolongamento T2 (A) e hipersinal DWI na periferia (B, setas). Corte mais inferior evidencia pontos de prolongamento T2 (C), lembrando o aspecto milky way frequentemente encontrado em lesões supratentoriais.

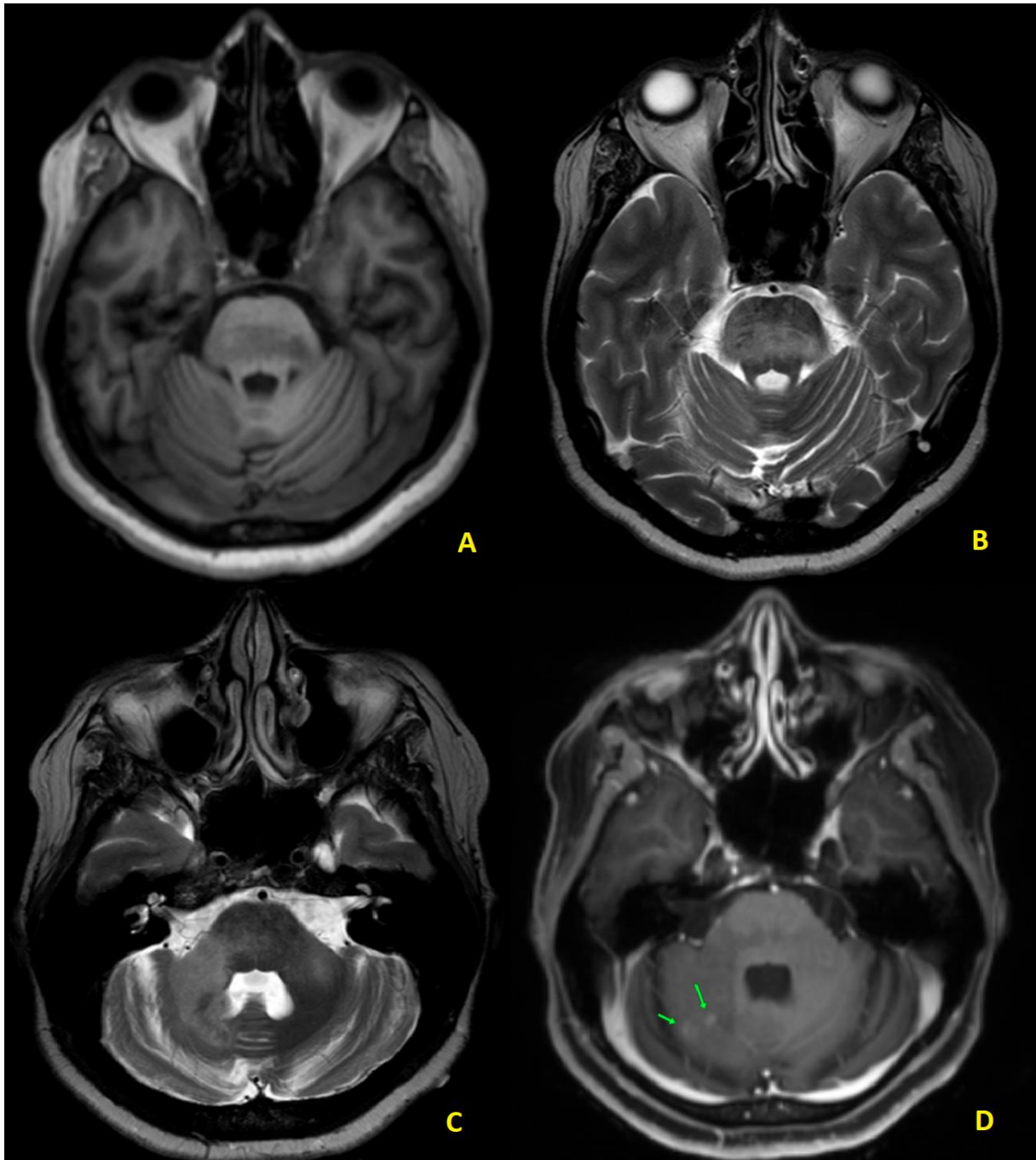


Figura 3. Sexo feminino, PCR positivo para o JC no LCR. Lesão na ponte com prolongamento T1 (A) e T2 (B). Também havia lesão no pedúnculo e hemisfério cerebelar direito (C) com realce pós-contraste (D, setas).



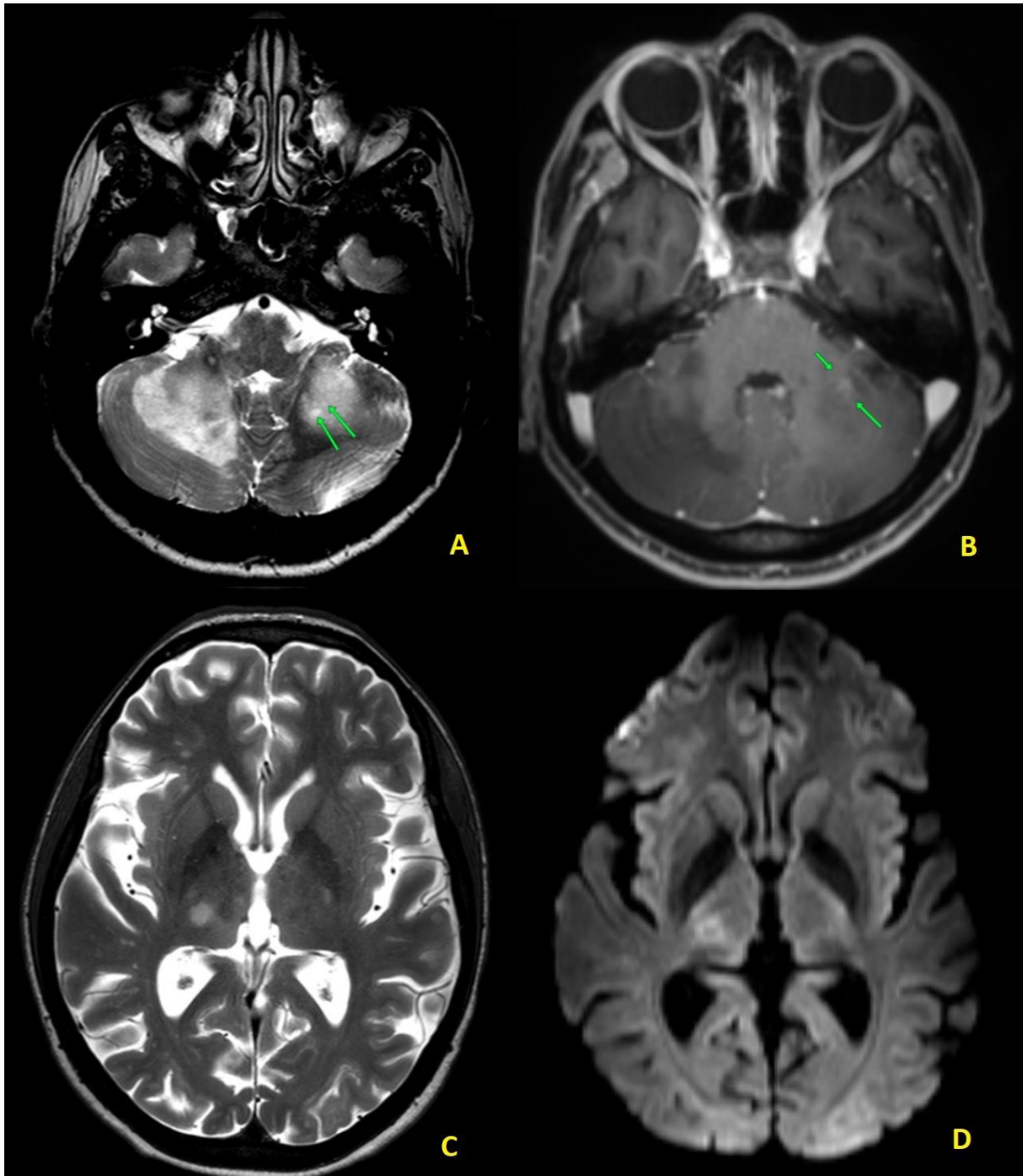


Figura 4. Sexo feminino, PCR negativo para o JC no LCR. Lesões confluentes nos pedúnculos e hemisférios cerebelares com prolongamento T2 (A) e focos de realce pós-contraste salpicado em meio às lesões (B). Em meio à lesão na ponderação T2 observam-se pontos de alta intensidade de sinal (milky way, setas em A). Também se observa lesão no tálamo direito com sinal alto na ponderação T2 (C) e hipersinal DWI na periferia (D).

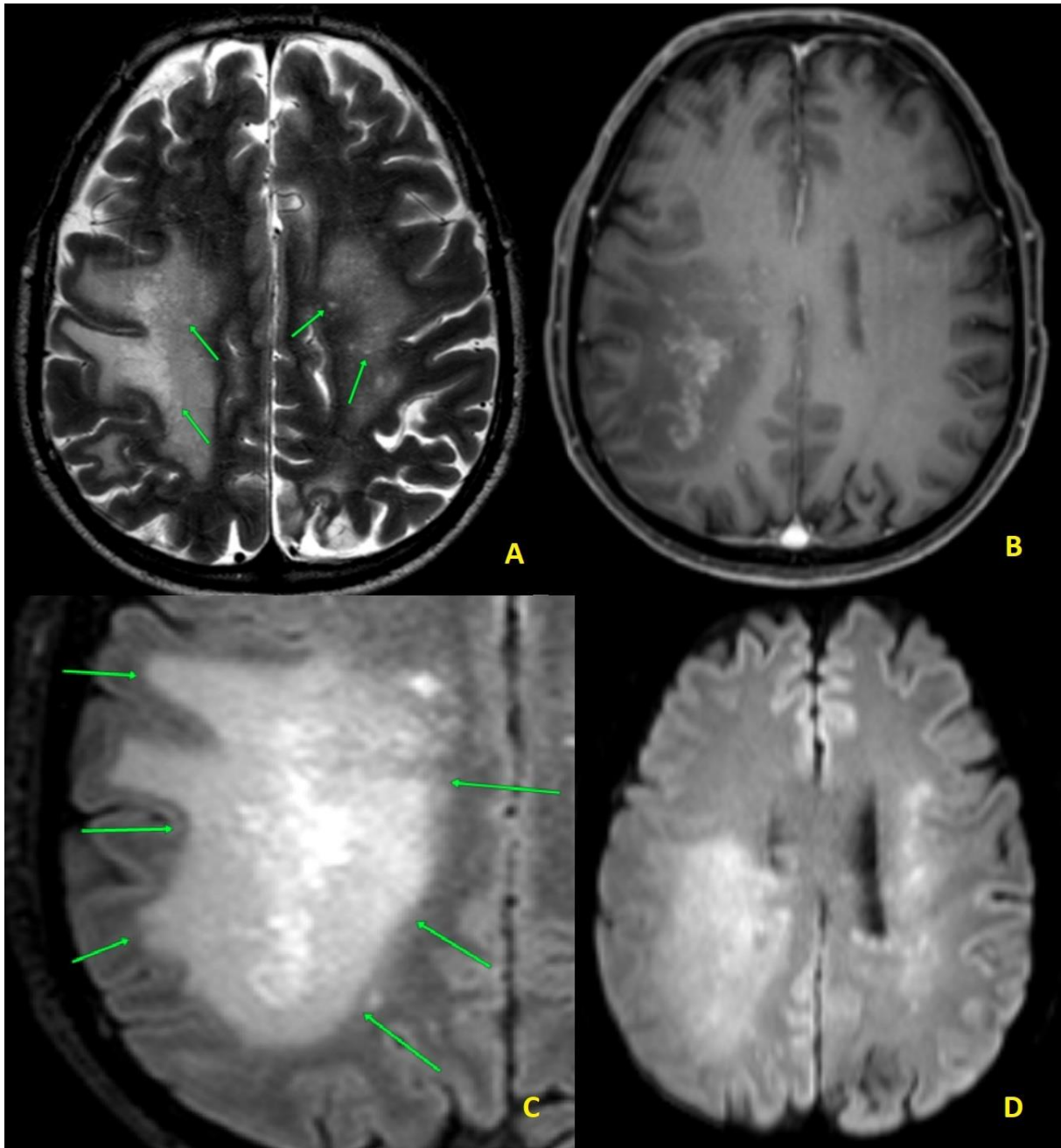


Figura 5. Sexo masculino, PCR negativo para o JC no LCR, biópsia com achados consistentes com encefalite viral. Lesões confluentes e grandes na substância branca cerebral com prolongamento T2 (A) e realce pós-contraste puntiforme tanto na periferia como em meio às lesões (B, setas). Há focos puntiformes de prolongamento T2 (milky way, A, setas). O detalhe no FLAIR (C) deixa evidente a borda bem delimitada das lesões na face voltada para o córtex cerebral e pouco delimitada na face profunda. Há hipersinal DWI por toda a área das lesões (D).

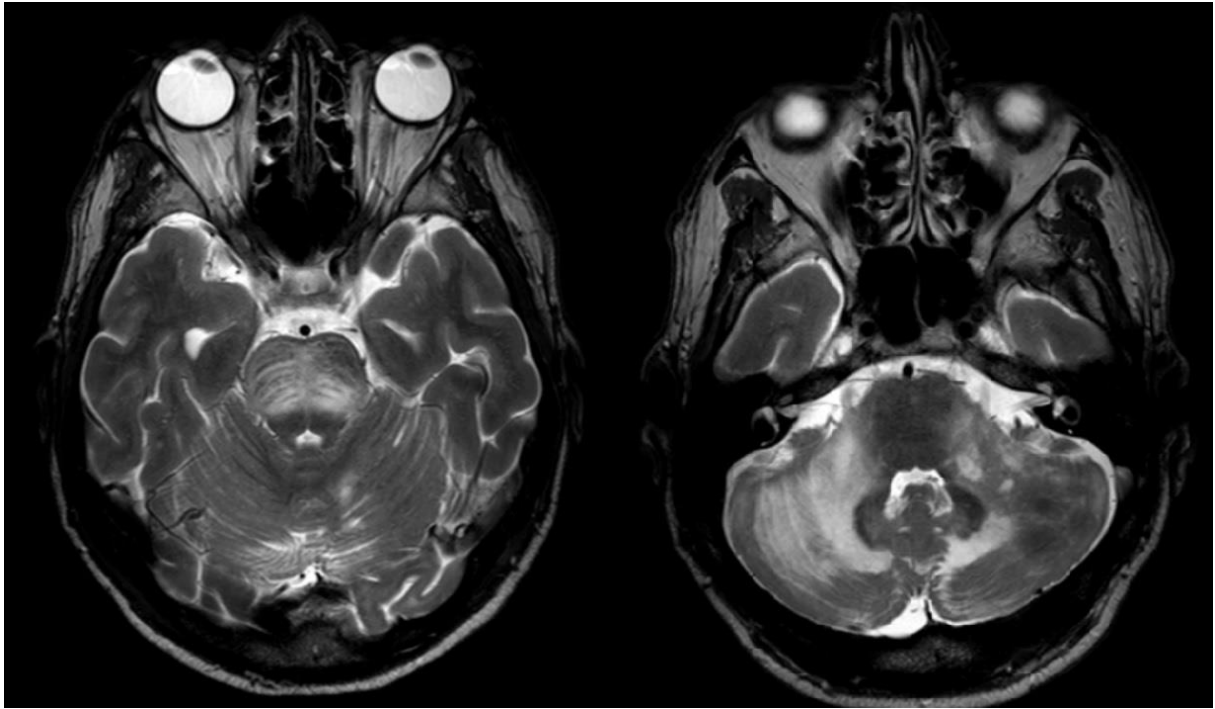


Figura 6. Sexo masculino, PCR positivo para o JC no LCR. Imagens ponderadas em T2 mostram lesões hiperintensas e confluentes no tronco cerebral e cerebello.

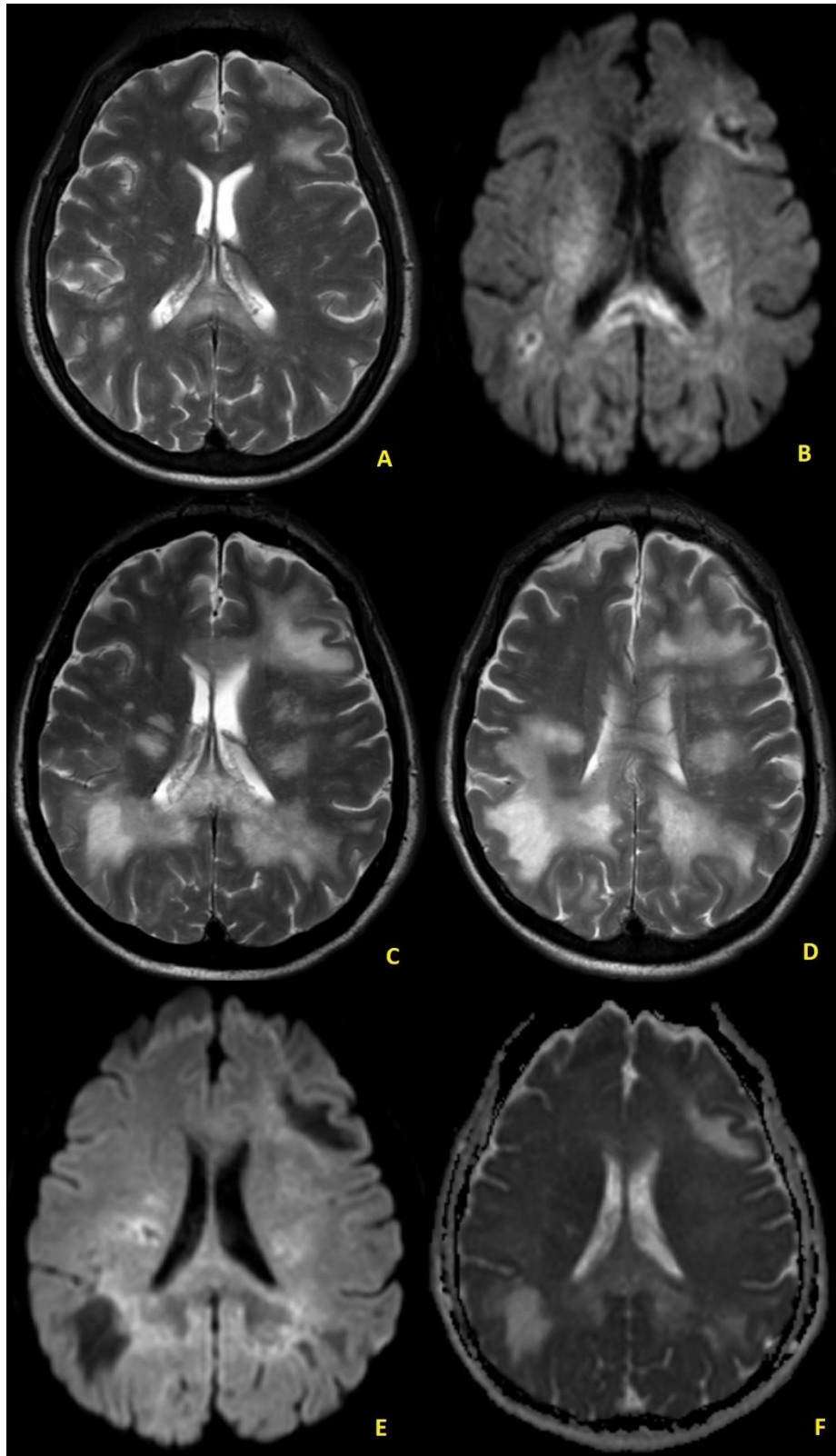


Figura 7. Sexo masculino, PCR positivo para o JC no LCR. Lesões multifocais no lobo parietal direito, lobo frontal esquerdo e esplênio do corpo caloso com prolongamento T2 (A) e hipersinal DWI na periferia (B). Após dois meses houve crescimento massivo das lesões (C e D). Embora ainda se observem muitas áreas de hipersinal DWI (E), destaca-se que na lesão do lobo parietal direito se observa grande área de hipossinal DWI com ADC elevado (F), provavelmente refletindo esgotamento do processo desmielinizante.

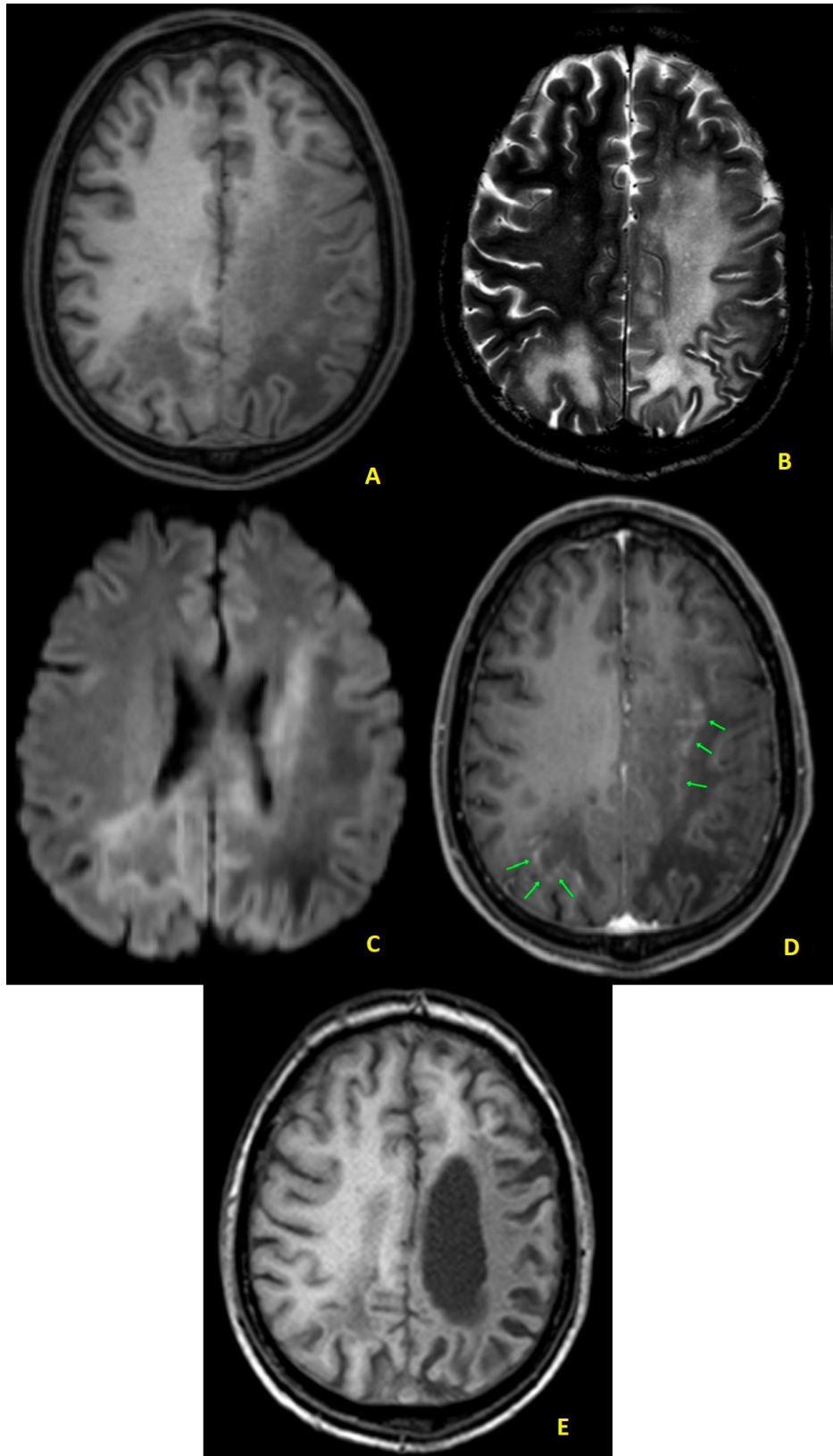


Figura 8. Sexo masculino, PCR positivo para o JC no LCR. Lesões grandes e confluentes no centro semioval esquerdo (A). Observam-se focos puntiformes de prolongamento T2 em meio às lesões (B). Há hipersinal DWI (C) e realce pós-contraste pontilhado (D, setas) na periferia. Observa-se perda de volume nos locais após oito meses de evolução (E).



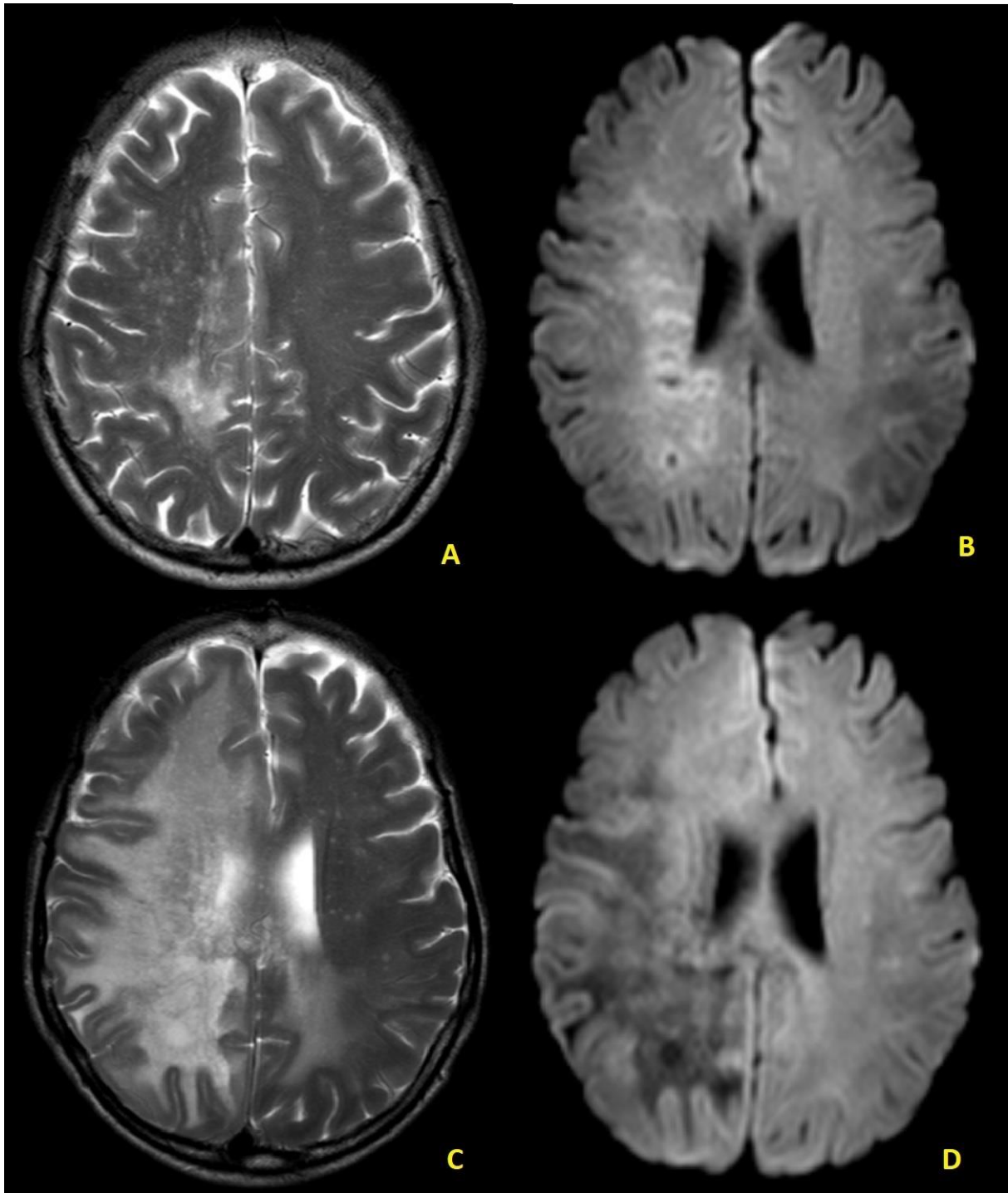


Figura 9. Sexo feminino, biópsia consistente com encefalite viral. Lesão confluyente no hemisfério cerebral direito com prolongamento T2 (A) e múltiplas áreas de hipersinal DWI (B). Há muitos focos puntiformes de prolongamento T2 consistentes com o aspecto milky way em A. Após aproximadamente quatro meses a lesão estendeu-se por todo o hemisfério cerebral direito e para o lobo parietal esquerdo (C). Houve desaparecimento do hipersinal DWI na lesão do hemisfério cerebral direito (D), provavelmente refletindo esgotamento do processo desmielinizante.

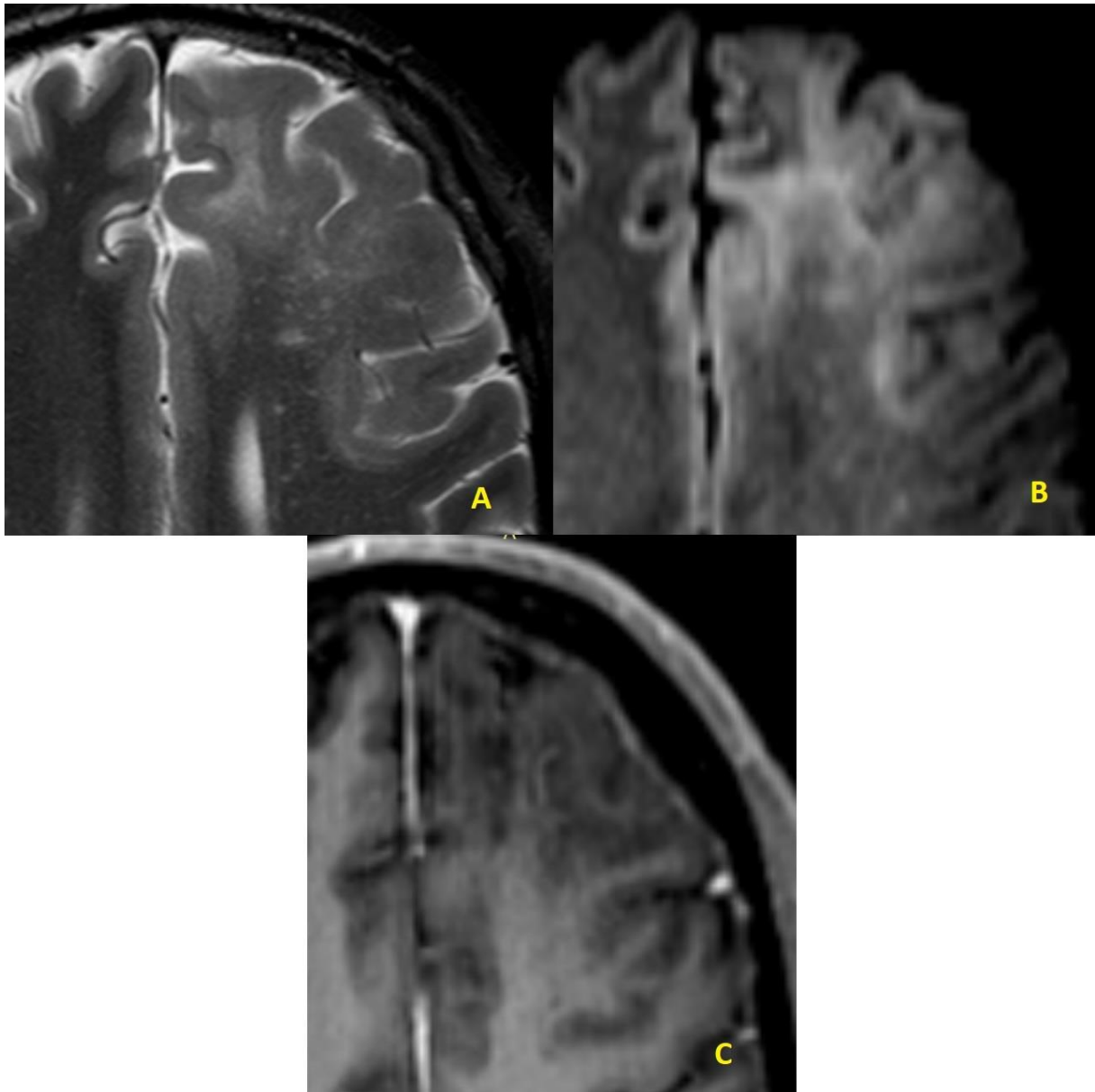


Figura 10. Sexo masculino, PCR negativo para o JC no LCR. Detalhe de lesão no lobo frontal esquerdo com alta predominância de pontos de prolongamento T2 (milky way, A), hipersinal DWI na periferia e no centro (B, alguns em correspondência com as lesões milky way) e sem realce pós-contraste (C).

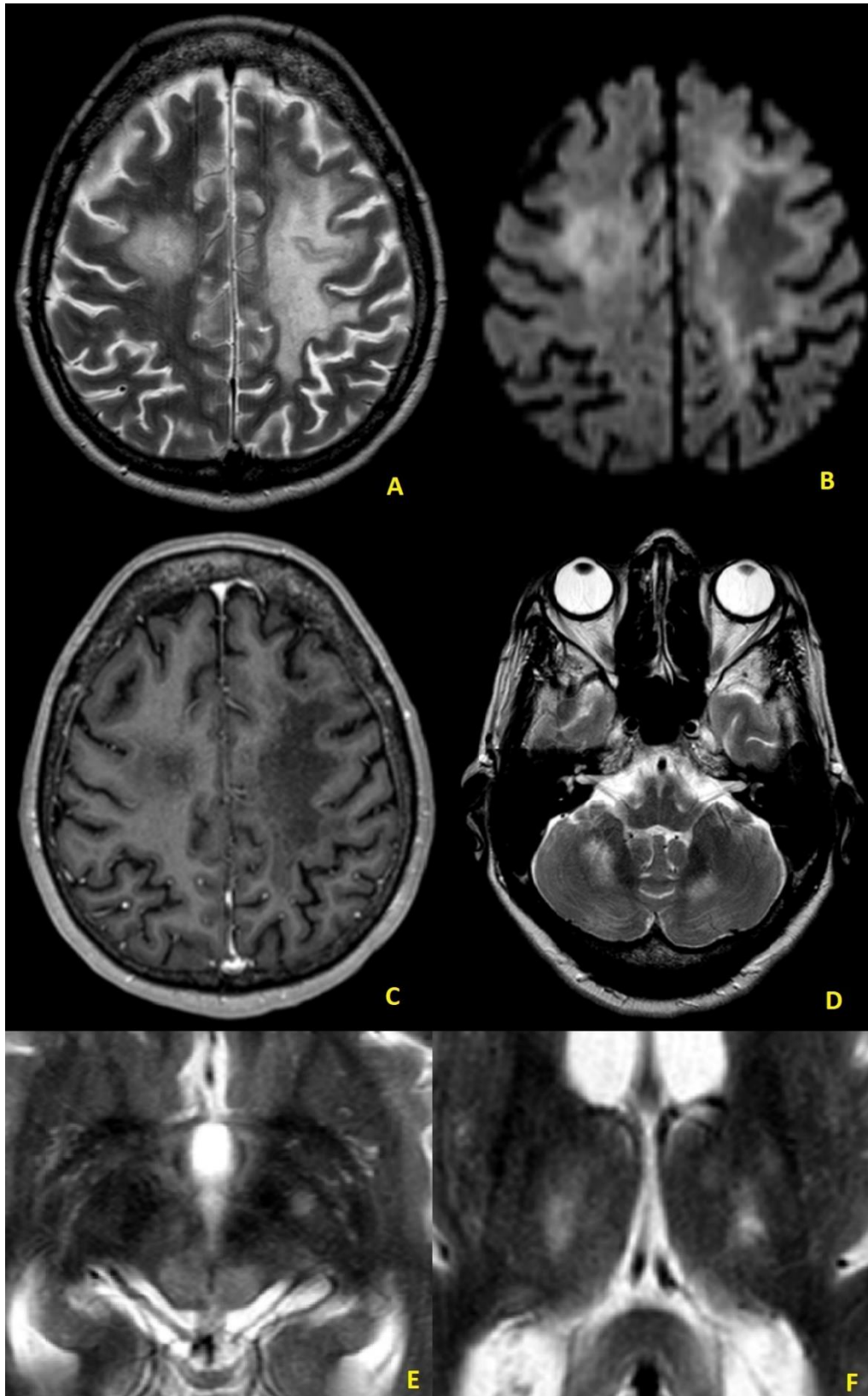


Figura 11. Sexo feminino, PCR negativo para o JV no LCR. Lesões nos centros semiovais com prolongamento T2 (A), restrição a difusão na periferia (B) e sem realce pós-contraste (C). Outras lesões são observadas nas imagens ponderadas em T2 nos hemisférios cerebelares (D), tecto mesencefálico (E) e tálamos (F).



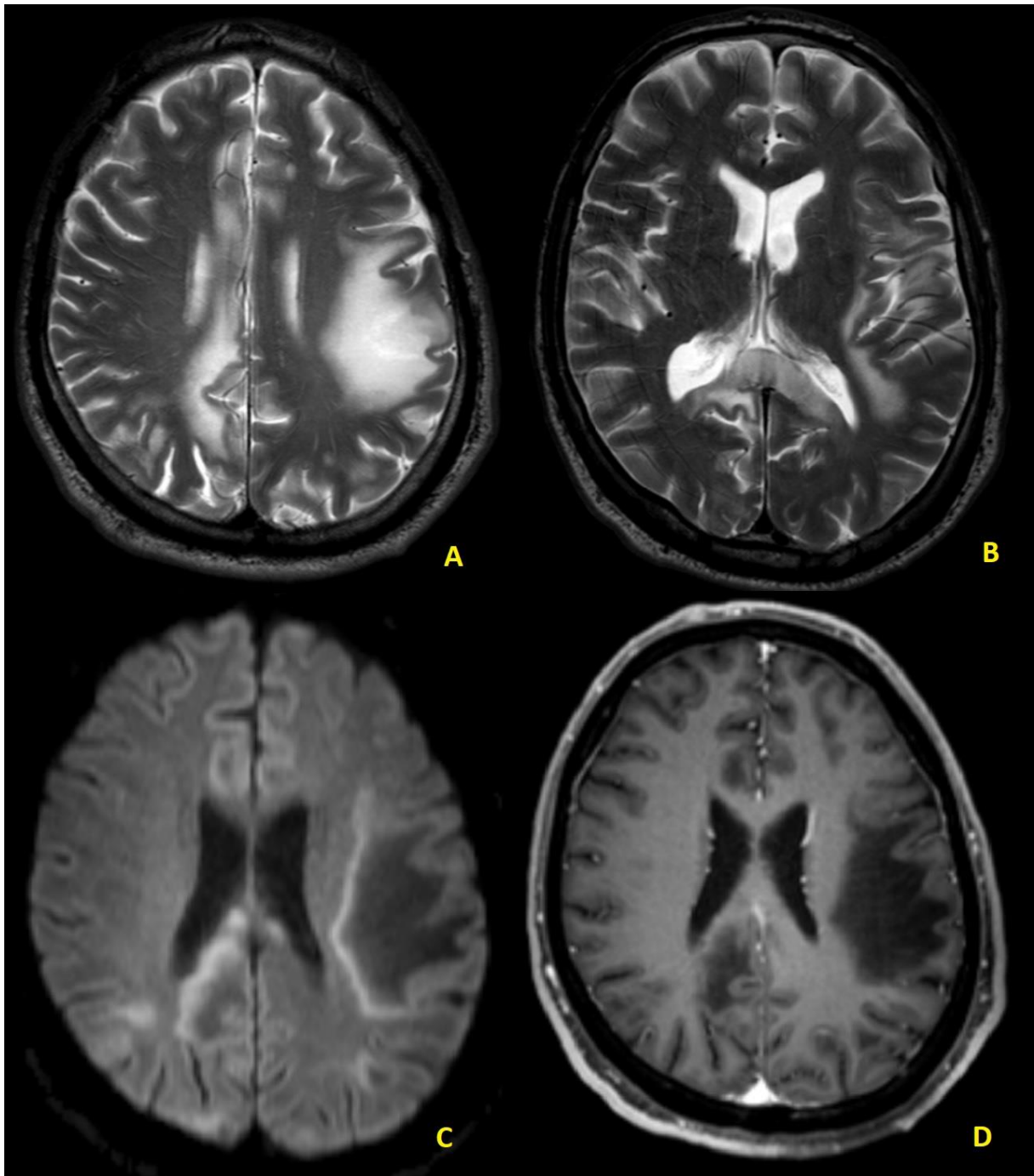


Figura 12. Sexo masculino, PCR positivo para o JC no LCR. Lesões multifocais no esplênio do corpo caloso, lóbulo paracentral direito, lóbulo frontal esquerdo e pré-cúneo direito com prolongamento T2 (A e B). Há hipersinal DWI na periferia (C), sem realce pós-contraste (D).



PROJETO DE PESQUISA



Ribeirão Preto, 09 de FEVEREIRO de 2021.

Ilustríssima Senhora  
Prof.ª. Dr.ª. Márcia Guimarães Villanova  
MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa  
Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado ANÁLISE COMPARATIVA DOS PADRÕES DE IMAGEM DA LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV E PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE NATALIZUMAB, juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,

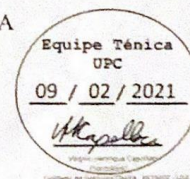
ANTONIO CARLOS DOS SANTOS

GUILHERME AUGUSTO METZNER

De acordo:

Prof. Dr. Rodrigo do Tocantins Calado de Saloma Rodrigues  
Chefe do Departamento de Imagens Médicas,  
Hematologia e Oncologia Clínica  
FMRP - USP  
IMAGENS MÉDICAS, HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA CLÍNICA  
Carimbar e Assinar

Chefe do Ambulatório/Laboratório  
Prof. Dr. Jorge Elias Júnior  
Coordenador do Centro de Ciências das Imagens  
e Física Médica



Obs. Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.  
Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário  
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE COMPARATIVA DOS PADRÕES DE IMAGEM DA LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA EM PACIENTES COM INFECÇÃO PELO HIV E PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA EM USO DE

**Pesquisador:** GUILHERME AUGUSTO METZNER

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 43687321.8.0000.5440

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.580.313

#### **Apresentação do Projeto:**

A leucoencefalopatia multifocal progressiva é uma infecção grave do sistema nervoso central causada pelo vírus John Cunningham (JC), que ocorre majoritariamente em situações de imunossupressão, em especial da imunidade celular, sendo muito prevalente em indivíduos com infecção pelo HIV. No entanto, além da infecção pelo HIV, observou-se aumento da incidência da doença em pacientes portadores de esclerose múltipla (EM) em tratamento com o anticorpo monoclonal natalizumab.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Realizar análise comparativa dos padrões de imagem da LEMP em pacientes infectados pelo HIV e pacientes com esclerose múltipla em tratamento com natalizumab na população atendida pelo HCFMRP-USP e confrontação dos achados com os padrões descritos na literatura.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Este é um estudo observacional retrospectivo, avaliando uma coorte de pacientes com exames já realizados. Os pacientes incluídos no estudo não serão submetidos a qualquer exame adicional. Desta maneira, não há riscos relacionados a este estudo.

**Benefícios:** Este é um estudo observacional e, portanto, não alterará a conduta ou escolha de tratamento dos pacientes estudados. Porém, poderá trazer benefícios para futuros pacientes, já

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO

**Bairro:** MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.048-900

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3602-2228

**Fax:** (16)3633-1144

**E-mail:** cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.580.313

que avalia ferramentas de potencial uso clínico e que podem vir a acrescentar informação no diagnóstico e tratamento dos pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Será feita uma análise retrospectiva de pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pacientes com esclerose múltipla em uso de natalizumab que realizaram ressonância magnética (RM) do crânio no período de 1 de

janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2020, avaliando a presença de lesões encefálicas

suspeitas para leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). Os exames serão

avaliados por um radiologista blindado quanto às informações clínicas, que deverá relatar o padrão de imagem das lesões suspeitas. Os resultados desta avaliação serão posteriormente analisados por outro radiologista, cujo enfoque será buscar diferenças no padrão de imagem das lesões suspeitas em cada um dos referidos cenários clínicos e confrontar os achados desta população com os padrões de imagem descritos na literatura.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de pesquisa de prontuários eletrônicos e imagens de arquivo. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito.

**Recomendações:**

não se aplica

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br





USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.580.313

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1704461.pdf	25/02/2021 15:54:52		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto1.doc	25/02/2021 15:54:33	GUILHERME AUGUSTO METZNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSATCLE.pdf	23/02/2021 14:33:13	GUILHERME AUGUSTO METZNER	Aceito
Declaração de concordância	PROJETODEPESQUISA.pdf	23/02/2021 14:32:24	GUILHERME AUGUSTO	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	23/02/2021 14:30:57	GUILHERME AUGUSTO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 09 de Março de 2021

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br