

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA

Reflexões sobre o papel da imagem no seu diagnóstico. Perspectivas

ZITA MAGALHÃES, ANA MAFALDA REIS, PEDRO MONIZ, MANUELA COSTA, LUISA MOREIRA,
MÁRIO GUIMARÃES, J. RESENDE PEREIRA
Serviços de Neurorradiologia, Neurologia, Medicina. Hospital Pedro Hispano. Matosinhos

RESUMO

Foram revistos cinco casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), comprovados em três casos por biópsia cerebral e em dois por detecção do vírus JC no liquor por PCR (*polymerase chain reaction*).

Os autores analisam as diferentes formas de apresentação imagiológica das lesões, no que concerne à sua localização, efeito de massa, captação de contraste e evolução, chamando a atenção para alguns padrões atípicos.

Referem ainda o papel da Imagem no seu diagnóstico, e a importância de novas técnicas como a Espectroscopia e a Transferência de Magnetização, no sentido de se evitar a biópsia cerebral.

Palavras-chave: leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), Ressonância Magnética (RM), Espectroscopia, Transferência de Magnetização, biópsia cerebral, papovavirus JC, PCR (polymerase chain reaction)

SUMMARY

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. The Role of Imaging in its Diagnosis. Perspectives.

We review five cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML), confirmed by biopsy in three cases and by LCR JC virus research by PCR (*polymerase chain reaction*) in two cases.

We analysed the lesions and different forms of imagiological presentation, concerning location, mass effect, contrast enhancement and progress, and emphasize the importance of some atypical patterns. Reference is also made to the role of imaging in its diagnosis and new techniques, such as Spectroscopy and Transfer Magnetization, to avoid brain biopsy.

Key words: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, MR Imaging, Spectroscopy, Transfer Magnetization MRI, brain biopsy, JC papovavirus, polymerase chain reaction (PCR)

INTRODUÇÃO

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma doença oportunista que cursa com uma destruição extensa da mielina e que ocorre em doentes com depressão grave da imunidade celular, sendo causada por infecção dos oligodendrócitos pelo papovavírus JC.

A sua apresentação clínica caracteriza-se por um quadro variável de défices neurológicos, que incluem alterações da personalidade, défices motores, ataxia crises convulsivas e deterioração mental.

O prognóstico é extremamente mau, conduzindo à morte cerca de 6-9 meses após o aparecimento da sintomatologia.

A SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), é actualmente a patologia que mais frequentemente predispõe para a LMP que pode no entanto estar associada a doenças linfoproliferativas (linfoma, leucemia), doenças inflamatórias crónicas (lupus eritematoso sistémico, sarcoidose, tuberculose) e transplante de órgãos.

Apesar do envolvimento do SNC (Sistema Nervoso Central) em doentes infectados pelo VIH (Vírus Imunodiferência Humana), ocorrer em cerca de 80% dos casos, apenas 4-8% dos doentes com infecção pelo VIH apresentam LMP¹.

O diagnóstico baseia-se na clínica, na imagiologia e no exame anatomopatológico das lesões cerebrais. A pesquisa do vírus JC no LCR (Liquor Cefalo Raquidiano) pela PCR (*Polimerase Chain Reaction*) é um método alternativo à necessidade de exame anatomopatológico do tecido cerebral e consequentemente à realização de biópsia cerebral.

Apresentamos cinco doentes, infectados pelo VIH, em que a LMP foi confirmada, ou por biópsia cerebral com exame anatomopatológico das lesões cerebrais (três casos), ou por pesquisa do vírus JC no líquido cefalorraquidiano, pelo método de PCR (dois casos).

CASOS CLÍNICOS

Fizemos a revisão de cinco casos de doentes do sexo masculino, três tendo como factor de risco para a infecção por VIH, toxicoddependência por via endovenosa, com idades de 27,31 e 44 anos. Dois doentes foram infectados por via sexual, tendo idades de 56 e 72 anos.

Em dois dos casos a LMP constituiu a forma de apresentação da Sida.

A alteração do estado de consciência foi a manifestação clínica comum a todos os doentes, sendo mesmo a única num deles

Em todos os doentes a contagem de linfócitos T CD4 era inferior a 100/mm³.

Todos os doentes foram estudados por TAC (Tomografia Axial Computorizada e RMN (Ressonância Magnética Nuclear).

Dos cinco casos revistos, (Quadro I) em três as lesões eram de localização frontal e em dois eram posteriores. Em dois casos as lesões inicialmente unilaterais, com a evolução da doença apresentaram bilateralidade. Num caso as lesões eram inicialmente bilaterais e nos dois casos restantes as lesões eram unilaterais sem evolução para a bilateralidade. Assim, pelo menos numa fase inicial da evolução da doença, as lesões eram unilaterais em quatro doentes, pelo que a bilateralidade das lesões não pode

Quadro I - Resumo dos dados recolhidos na revisão dos cinco casos de LMP

CASO	IDADE	LOCALIZAÇÃO	LESÕES BILATERAIS	LESÕES ASSOCIADAS	CAPTACÃO DE CONTRASTE	EFEITO DE MASSA
A	44	FRONTAL	NÃO	LESÕES ISQUÉMICAS (?)	NÃO	NÃO
B	56	FRONTAL	SIM	LESÃO ISQUÉMICA	SIM	SIM
C	27	PARIETOCIPITAL + FRONTAL	SIM	TOXOPLASMOSE CRIPTOCOCOSE	NÃO	SIM
D	31	PARIETOTEMPORAL	NÃO	LESÕES DO TRONCO (LMP?)	NÃO	NÃO
E	72	FRONTAL	SIM	LESÕES ISQUÉMICAS	NÃO	SIM
TOTAIS			3 CASOS	5 CASOS	1 CASO	3 CASOS

constituir critério para diagnóstico imagiológico.

Em três casos registou-se efeito de massa (figura 1), tendo dois doentes falecido e um sobrevivido (apesar do factor preditivo).

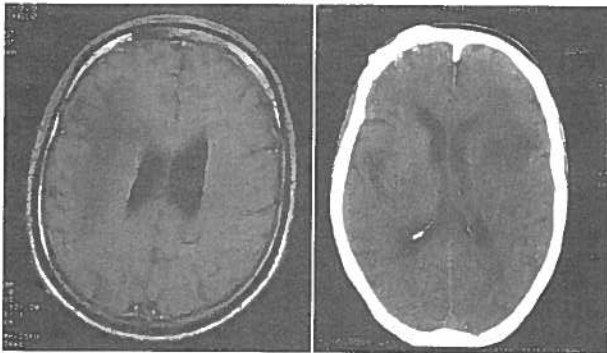


Fig. 1 - Dois casos de LMP (frontoparietal direito e frontal esquerdo, com efeito de massa discreto (corte axial em RMN T1 e TAC)

Apenas num único caso registou-se uma ténue captação de contraste, visível nas duas primeiras TACs, que com a evolução da doença, viria a desaparecer. (figura 2).

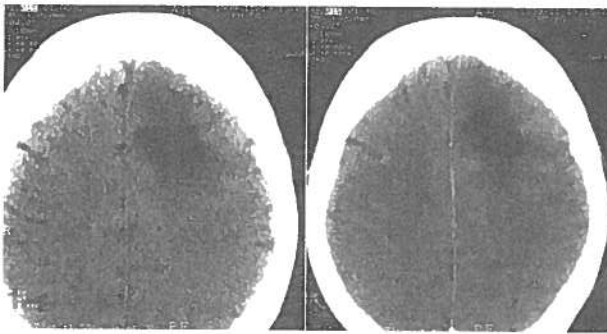


Fig. 2 - Caso de lesão frontal esquerda, com pequenos focos periféricos de captação (cortes axiais em TAC, antes e após administração de produto de contraste)

Num dos casos as lesões eram parietoccipitais, apresentando efeito de massa, não captantes, revelando no decurso da doença um componente hemorrágico. Ulteriormente deixaram de ter efeito de massa, com evolução para atrofia acentuada. Neste doente observaram-se lesões de toxoplasmose e criptococose associadas. (figura 3).

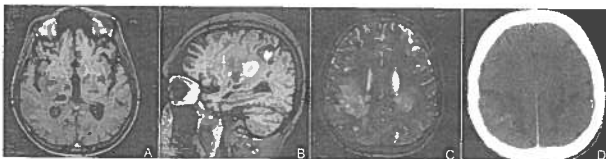


Fig. 3 - Caso de doente com lesões LMP bilaterais e posteriores (C - corte axial em T2SE), que apresentava lesões de toxoplasmose e criptococose associadas (A, B), e que na TAC (D) revelou pequeno componente hemorrágico, à direita.

Nos doentes com lesões únicas foi realizado SPECT (*Single Position Emission Computed Tomography*) para exclusão de linfoma.

A pesquisa do vírus JC por PCR no liquor foi positiva em dois doentes e negativa num outro. Neste último assim como nos dois doentes que não efectuaram essa pesquisa o diagnóstico foi feito por biópsia cerebral estereotáxica.

Apesar da terapêutica anti-retrovirica instituída a todos os doentes, assistiu-se a uma deterioração progressiva do estado clínico com instalação de lesões neurológicas irreversíveis. Três doentes faleceram nos seis meses que se seguiram ao diagnóstico e dois permaneceram no ambulatório, tendo um deles 15 meses de evolução após o diagnóstico. (Figura 5).

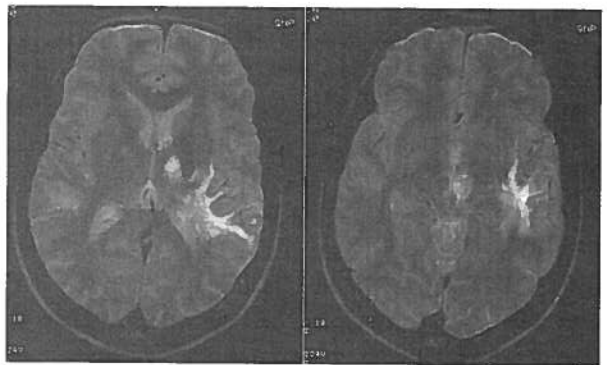


Fig. 4 - Caso de lesão LMP, observando-se nos cortes axiais ponderados em T2SE um atingimento do pedúnculo cerebral e tálamo esquerdos, que poderia igualmente ocorrer no contexto de LMP

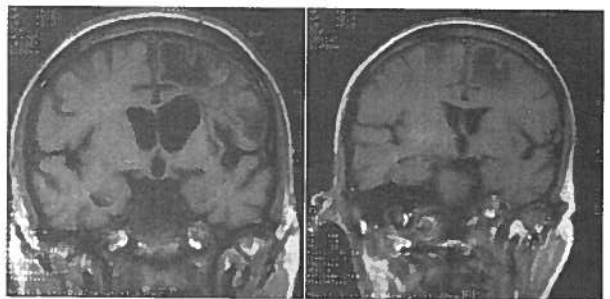


Fig. 5 - Caso de LMP (comprovado por biópsia) com evolução para marcada atrofia, em menos de um ano (cortes coronais em T1). Este doente tem uma sobrevivência de 15 meses após o diagnóstico

DISCUSSÃO

A imagiologia não é específica. A TAC pode ser normal ou mostrar áreas hipodensas.

A RMN mostra áreas de hipersinal nas ponderações T2 e de hipossinal nas ponderações T1, sem captação de contraste e sem efeito de massa.

As lesões podem ser uni ou bilaterais, únicas ou múltiplas; lesões bilaterais são assimétricas, envolvem comumente a substância branca subcortical. O

envolvimento da substância branca profunda tende a ocorrer tardiamente na evolução da doença. As lesões tendem a progredir rapidamente para grandes áreas confluentes. O atingimento das fibras arqueadas cria tipicamente uma fronteira nítida com o córtex

As lesões de LMP são classicamente descritas como atingindo preferencialmente as regiões parieto-occipitais, sendo o cerebelo e o tronco menos frequentemente atingidos. O envolvimento do córtex, tálamo e gânglios basais pode ocorrer, sendo o envolvimento medular é extremamente raro.

Na sua apresentação típica as lesões de LMP não apresentam efeito de massa e não captam contraste. Contudo tem-se verificado em múltiplos estudos que há frequentes exceções. Assim estão descritos padrões atípicos, como hemorragia focal, efeito de massa, atrofia e discreta captação periférica de contraste (figuras 4 e 5).

O efeito de massa, quando presente é na maioria das vezes discreto e segundo alguns autores, tem valor preditivo quanto ao período de sobrevida. Assim, doentes com LMP apresentando efeito de massa têm tempos de sobrevida mais curtos². Apesar deste factor preditivo, um dos doentes da nossa série, cuja lesão de LMP apresentava efeito de massa (e tendo lesões de toxoplasmose e criptococose associadas), sobreviveu para além do tempo previsto nestas circunstâncias.

Têm sido descritos alguns casos de captação de contraste. Em todos eles a captação foi ténue e periférica, à excepção do caso descrito por Henry H. Woo et al, em que a lesão apresentava não só captação central de contraste como relevante efeito de massa.

Quanto à captação de contraste, há autores que a consideram também como factor preditivo, com maior sobrevida porque os doentes em que se verifica hipercaptação apresentam uma maior capacidade de resposta inflamatória à volta das lesões. Outros autores no entanto defendem que a presença de captação de contraste com quebra da barreira hemato-encefálica reflecte um curso mais agressivo da doença^{3,10,11}. Apenas num doente se registou, numa fase inicial, uma captação pela lesão, visível em duas TACs efectuadas, não se tendo verificado em exames (TAC e RMN) ulteriores. Com base na primeira teoria, podemos pensar que terá diminuído a capacidade de resposta inflamatória do doente.

Tem sido um objectivo no diagnóstico da LMP a utilização de técnicas não invasivas para substituição da biópsia cerebral. Assim o diagnóstico, *follow-up* e avaliação prognóstica podem ser feitos pela RMN associada à clínica e pesquisa de VJC no liquor (PCR)^{2,4,5}. A alta especificidade de um resultado positivo por este método

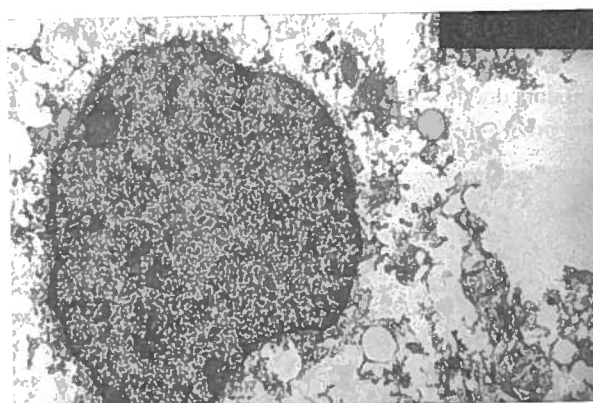


Fig. 6 - Exame ultraestrutural: células da glia, nomeadamente de tipo astrocitário, com alterações nucleares sugestivas de infecção vírica. Exame ultraestrutural

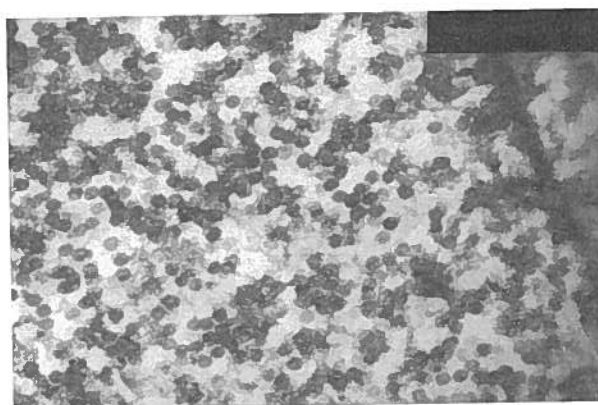


Fig. 7 - Exame ultraestrutural: núcleo de oligodendrócitos com alterações típicas de infecção pelo vírus JC

(nalgumas séries superior a 95%), aliada às alterações observadas na RMN, permitem fazer o diagnóstico de LMP, evitando-se assim a biópsia².

Há casos de pesquisa de VJC negativos, em doentes cuja biópsia foi positiva. É possível que nestes casos de falsos positivos, a espectroscopia e a técnica de transferência de magnetização possam colmatar esta falha.

Embora não dispondo actualmente, no nosso hospital de espectroscopia por RMN, enfatizamos que esta técnica pode fornecer um padrão consistente com LMP, observando-se um *ratio* NAA/ Cr (N-acetylaspartato Creatina) diminuído e aumento dos *ratios* mioinosital/Cr Cho/Cr, associado a moderada presença de lactato^{6,12}, tendo assim grande importância no diagnóstico desta patologia e diagnóstico diferencial com outros tipos de patologia inflamatória infecciosa associada à SIDA.

Um dos principais problemas de diagnóstico diferencial de LMP ocorre com a encefalite por VIH, em que também se observa uma desmielinização que é, no entanto simétrica

e difusa,² com atingimento preferencial da substância branca periventricular e centros semi-ovais e sem envolvimento das fibras em U².

Em RMN traduz-se também por hipersinal em DP e T2, havendo habitualmente ausência de expressão em T1.

Esta diferenciação está também actualmente facilitada pela técnica de Transferência de Magnetização,^{7,8,13,14} igualmente indisponível no nosso equipamento, mas que tem vindo a ser descrita na literatura recente. Os mapas de MTR (*magnetization transfer ratio*) obtidos em *workstation*, mostram áreas de grande redução do MTR nas lesões por LMP, ao passo que nas lesões de encefalite por VIH apenas se constata discretas reduções do MTR, comparando com a extensão das mesmas nas imagens pela técnica de FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*). Esta diferença deve-se a que na LMP há uma grande destruição da mielina e na encefalite por VIH, as alterações resultam sobretudo de gliose estando a mielina relativamente intacta.

BIBLIOGRAFIA

1. VICTOR ASENSI, JOSÉ A CARTON, JOSÉ A MARADONA, et al: Leucoencefalopatia multifocal progressiva associada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: características clínicas, de neuroimagem, virológicas y evolutivas de 35 pacientes. *Medicina Clinica*
2. YANNOUSOS C, SIMPSON D, BOSS J, CLIFFORD DB, COHEN B, MCARTHUR JC, HALL CD: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival?. *AJNR* 1999; 20: 1896-906
3. BERGER JR, LAY RM, FLOMENHOFT D, DOLBS MJ: Predictive factors for prolonged survival in AIDS associated PML. *Neurovirol* 1998; 4:342
4. MUNDINGER A, ADAM T, OTT D, DINKEL E, BECK A, PETER HH, VOLK B, SCHUMACHER M: CT and MRI: prognostic tools in patients with AIDS and neurological deficits. *Neuroradiology* 1992; 35: 75-8
5. THURNHER MM, THURNHER AS, MULBAUER B et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: initial and follow-up CT and MRI. Hainfellner JA, Steuer A, Fleischmann D, Trattng S, Budka H, Schindler *Neuroradiology* 1997; 39: 611-8
6. DANIELSEN E. R., ROSS B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. Ed. Marcel Dekker. Inc. 1999 New York
7. ERNEST T, CHANG L, WITT M, WALOT I, ARONOW H, LEONIDO-YEE M, SINGER E: Progressive multifocal leukoencephalopathy and human immunodeficiency virus – associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging. *Radiology* 1999 Feb; 210: 539-43
8. DOUSSET V, ARMAND JP, LACOSTE D, MIEZE S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, CAILL JM: Magnetization transfer study of HIV encephalitis and progressive multifocal leukoencephalopathy. *AJNR* 1997; 18: 895-901
9. SARRAZIN JL, SOULIE D, DEROSIER C, LESCOPE J, SCHILL H, CORDOLIANI YS: MRI aspects of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroradiol* 1995; 22: 172-9
10. WOO HH, REZAI AR, KNOPP EA, WEINER HL, MILLER DC, KELLY PJ: Contrast-enhancing progressive multifocal leukoencephalopathy: radiological and pathological correlations: case report. *Neurosurgery* 1996; 39: 1034-5
11. ARBUSOW V, STRUPP M, PFISTER HW, SEELOS KC, BRUCKMANN, BRANDT T: Contrast enhancement in progressive multifocal leukoencephalopathy: a predictive factor for long-term survival? *J Neurol* 2000; 247: 306-8
12. CHANG L, ERNEST T: MR spectroscopy and diffusion – weighted MR imaging in focal brain lesions in AIDS. CHANG L, ERNEST T: *Neuroimaging Clin N Am* 1997; 7: 409-26
13. DOUSSET V, ARMAND JP, HUOT P, VIAUD B, CAILLE JM: Magnetization transfer imaging in AIDS-related brain diseases. *Neuroimaging Clin N Am* 1997; 7: 447-60
14. ARMAND JP, DOUSSET V, FRANCONI JM, HUOT P, MIEZE S, LACOSTE D, LETENNEUR L: Progressive multifocal leukoencephalopathy. Study of the demyelination by magnetization transfer. *J Radiol* 1997; 78 (2) : 131-4



Hospitais da Universidade de Coimbra