

Leucoencefalopatia multifocal progressiva e a associação com o vírus JC (John Cunningham): Uma análise bibliográfica que aborda do diagnóstico às estratégias terapêuticas

Progressive multifocal leukoencephalopathy and its association with JC virus (John Cunningham):
A bibliographical review from diagnosis to therapeutic strategies

Recebido: 28/12/2023 | Revisado: 01/01/2024 | Aceitado: 02/01/2024 | Publicado: 04/01/2024

João Victor Carvalho da Paz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-1079>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: victor.heiwa12@gmail.com

Solano Kaluangila Andreino Santiago

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8769-3093>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: solanokaluangila@gmail.com

Thamires Mendes Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0878-0513>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: thamiresmendes@hotmail.com

Johana Mirela Shikama Silveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9741-5234>

Faculdade de Ciências Médicas do Pará, Brasil

E-mail: mirelasilveira90@gmail.com

Leticia Chaves Vêras do Rosário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5105-5157>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: leticiaacveras@hotmail.com

João Gabriel Gomes Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1811-4769>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: jgg.araujo@discente.ufma.br

Gabriel Mesquita Almeida de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9606-2880>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: mesquita0cold7@gmail.com

Carla Castro Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4514-5488>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: carlacaastro2@hotmail.com

Lucas Frota Beckman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2790-0311>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: lbeckman2013@gmail.com

Alexandre Augusto Gomes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8703-0290>

Universidade Federal do Pernambuco, Brasil

E-mail: alexandreaga@gmail.com

Janice Alves da Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6301-7528>

Universidade Federal do Pernambuco, Brasil

E-mail: janice.alves.cruz@hotmail.com

Camila Melo de Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3952-7398>

Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis, Brasil

E-mail: Milamelof@gmail.com

Brenda Santana Araujo Giacomo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2878-3106>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: brendasaraujo@hotmail.com

Ana Paula Diniz Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1522-1610>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: apdalves@yahoo.com.br

Maria Clara Rego Lima de Medeiros Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7153-0717>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: mcrlmribeiro19@gmail.com

Rafaella Keila Moreira Paixão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5418-6256>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: rafaellakeilap@hotmail.com

Sayure Oliveira dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-3379>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Sayurereis@yahoo.com.br

Luanna Oliveira Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5583-3750>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: luanna.oliveiraa@hotmail.com

Berthone Colins Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8779-3053>

Universidade Federal do Maranhão, Brasil

E-mail: Berthonecolins@gmail.com

Karina Marques Milhomem de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6891-4595>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: kaka_milhomem@hotmail.com

Mariah Aparecida Pessoa Luz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9794-2771>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: Mariah.pessoa@gmail.com

Geyza Cristine Oliveira Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4555-0768>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: geyza_cris@hotmail.com

Denise Ribeiro Guimaraes Borges Salgado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-6673>

Universidade CEUMA, Brasil

E-mail: denise.salgado@hotmail.com

Lucas Freire Fialho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5199-3086>

Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil

E-mail: lucasffmed@gmail.com

Resumo

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma condição neurológica originada pelo vírus JC, impactando predominantemente o sistema nervoso central. Sua agressividade é evidente em pacientes com comprometimento imunológico, como aqueles com HIV/AIDS, transplantados ou sob terapias específicas. O objetivo deste trabalho é analisar o que a literatura mais recente apresenta sobre esse tema, considerando sua relevância nos dias atuais. Dessa forma, pretende-se trazer à tona tópicos que possam aprimorar a expectativa de vida desses pacientes." Uma revisão sistemática e quantitativa da literatura foi conduzida, usando plataformas como PubMed, SciELO e Google Scholar até 2023. Critérios de exclusão foram aplicados para selecionar estudos retrospectivos ou prospectivos não randomizados para inclusão na meta-análise. Quando há a reanimação do vírus JC em hospedeiros imunossuprimidos desempenha um papel muito importante no desenvolvimento da LMP. Seu espectro de manifestações abrange desde desmielinização até déficits neurológicos focais, detectáveis por meio de exames de imagem como TC e RM. Apesar dos esforços, um tratamento eficaz para a LMP ainda não foi identificado. As estratégias atuais visam fortalecer a resposta imunológica adaptativa, como o início imediato da terapia antirretroviral em pacientes com HIV. Pesquisas exploram terapias envolvendo vacinas de células dendríticas e outras abordagens, mas é necessária mais investigação. A LMP continua sendo mortal na maioria dos casos. A detecção precoce e uma abordagem multidisciplinar são fundamentais para o manejo. Profissionais de saúde devem estar vigilantes em relação aos sintomas neurológicos em pacientes imunossuprimidos, enquanto a conscientização e o acompanhamento regular são cruciais para os pacientes.

Palavras-chave: Leucoencefalopatia multifocal progressiva; Vírus JC; Vírus da imunodeficiência humana; Terapia antirretroviral de alta atividade (HAART); Polyomaviridae.

Abstract

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is a neurological condition caused by the JC virus, predominantly impacting the central nervous system. Its aggressiveness is evident in patients with immunological compromise, such

as those with HIV/AIDS, transplants or those undergoing specific therapies. The objective of this work is to analyze what the most recent literature presents on this topic, considering its relevance today. In this way, we intend to bring to light topics that can improve the life expectancy of these patients." A systematic and quantitative review of the literature was conducted, using platforms such as PubMed, SciELO and Google Scholar until 2023. Exclusion criteria were applied to select retrospective or prospective non-randomized studies for inclusion in the meta-analysis. When the JC virus is reactivated in immunosuppressed hosts, it plays a very important role in the development of PML. Its spectrum of manifestations ranges from demyelination to focal neurological deficits, detectable through examinations imaging techniques such as CT and MRI. Despite efforts, an effective treatment for PML has not yet been identified. Current strategies aim to strengthen the adaptive immune response, such as immediate initiation of antiretroviral therapy in patients with HIV. Research is exploring therapies involving HIV vaccines, dendritic cells and other approaches, but more research is needed. PML remains deadly in most cases. Early detection and a multidisciplinary approach are key to management. Healthcare professionals must be vigilant regarding neurological symptoms in immunosuppressed patients, while awareness and regular monitoring are crucial for patients.

Keywords: Leukoencephalopathy, progressive multifocal; JC Virus; Human immunodeficiency virus; Antiretroviral therapy, highly active; Polyomaviridae.

1. Introdução

A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) é uma condição neurológica causada pelo vírus John Cunningham (JC), caracterizada por desmielinização que afeta principalmente o sistema nervoso central. Embora o vírus permaneça latente na maioria dos casos, sua atividade é especialmente agressiva em indivíduos com sistemas imunológicos comprometidos, como aqueles com HIV/AIDS, receptores de transplante de órgãos sólidos ou de medula óssea, portadores de doenças malignas ou condições inflamatórias crônicas (Moens et al., 2009).

Adicionalmente, a LMP pode se manifestar em pacientes que estão recebendo terapia antirretroviral, já que essa abordagem pode desencadear uma reconstituição imunológica. Esses casos específicos são identificados como LMP-IRIS. Certos tipos de anticorpos monoclonais (AM), como o natalizumab, usado no tratamento da esclerose múltipla, também têm o potencial de desencadear a LMP. É crucial considerar essa possibilidade ao avaliar sintomas neurológicos em pacientes com esses fatores de risco (Schengrund & Yu, 2022).

O vírus JC, também referido como John Cunningham, é um vírus de DNA que faz parte da família dos Polyomaviridae. Em geral, permanece em estado latente na maioria dos hospedeiros que são imunocompetentes, raramente resultando em manifestações patológicas. Entretanto, em indivíduos imunossuprimidos, a condição pode se manifestar devido à resposta celular do hospedeiro enfraquecida, combinada à reativação do vírus após recombinação genética. A leucoencefalopatia multifocal progressiva pode surgir como parte da síndrome de reconstituição imune. Em pacientes com AIDS e sob terapia antirretroviral, a presença de déficits neurológicos focais ou mudanças no estado mental, juntamente com lesões não realçadas no contraste, pode sugerir o diagnóstico de LMP IRIS (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva - Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune). Essa condição pode se manifestar entre 01 semana e até 26 meses após o início da HAART (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa) (Singh, 2013).

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é identificada como uma complicação decorrente da utilização de certos anticorpos monoclonais, como o natalizumab, efalizumab, rituximab e eculizumab. Esses são frequentemente prescritos para tratar distúrbios autoimunes, como esclerose múltipla, doença de Crohn, psoríase e lúpus. Profissionais de saúde devem permanecer vigilantes em relação a sintomas neurológicos recentes em pacientes submetidos a esses regimes terapêuticos. Em particular, o natalizumab, recomendado como tratamento isolado para esclerose múltipla, está associado a um risco aumentado de LMP quando utilizado em combinação com terapias imunossupressoras. Além disso, um aumento na frequência das infusões de natalizumab está correlacionado a um maior risco de desenvolvimento da LMP (National Collaborating Centre For Chronic Conditions 2004).

A leucoencefalopatia multifocal progressiva geralmente se origina da reativação de uma infecção latente pelo vírus JC. Ela se torna sintomática em pacientes profundamente imunocomprometidos, como aqueles com HIV-AIDS, especialmente quando a contagem de CD4 está abaixo de 200, receptores de transplantes de órgãos, indivíduos com malignidades hematológicas e pessoas em tratamento com anticorpos monoclonais, como o natalizumabe. Curiosamente, após o início da terapia antirretroviral, em vez de uma redução prevista na incidência da LMP, houve um aumento notável e um agravamento nos casos existentes, provavelmente devido à reconstituição imune resultante do tratamento antirretroviral (Garcia et al., 2021).

2. Método

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura do tipo quantitativo utilizando as seguintes plataformas: PubMed, Scientific Electronic Library On-line (SciELO), Google Scholar, Revista Brasileira de Neurocirurgia, Arquivos Ciência Saúde e Jornal Americano de Infectologia. Utilizou-se literatura publicada até 2022 sobre Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; Vírus JC; Vírus da Imunodeficiência Humana; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade; Encefalite Infecciosa e Polyomaviridae. Os descritores utilizados seguem as descrições em inglês para os termos DeCs (Descriptors of Health) e Medical Subject Headings (MeSH).

Nesta revisão, os critérios de exclusão utilizados foram: documentos de projetos de dissertação, resumos de eventos, editoriais, revisões de literatura, relatos de casos isolados, artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e artigos duplicados.

Os estudos selecionados para inclusão na meta-análise foram retrospectivos ou prospectivos não randomizados. Foi usado o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, versão 5.1.0, para avaliar a qualidade desses estudos como esquematizado no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca para o estudo.
((("Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal " [All Fields]" " JC Virus "[All Fields]" " Human immunodeficiency virus "[All Fields]" "" Infectious Encephalitis "[All Fields]" "" Polyomaviridae "[All Fields]" " AND ";" Antiretroviral Therapy " [All Fields])).

Fonte: Autores.

3. Resultados

A reativação das formas latentes do vírus John Cunningham (JC) é intrinsecamente dependente da mudança das sequências genéticas presentes no seu DNA, um processo crucial especialmente em estados de imunossupressão. O papel da resposta do hospedeiro é de extrema importância na eliminação desse vírus, marcada pela grande infiltração perivascular de células do sistema imune, antígenos do HIV e proteínas virais, resultando em um quadro de desmielinização. Essa defesa é grandemente mediada pela resposta imune celular, notadamente pelos linfócitos T citotóxicos, cuja presença tem se mostrado crucial nesse mecanismo de proteção. Estudos têm revelado níveis ampliados desses linfócitos em amostras do líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes capazes de suprimir a atividade viral, o que leva à inativação da doença (Stögbauer, et al., 2020).

Em condições como a AIDS, devido a uma falha na resposta celular, os pacientes têm uma propensão maior a essa doença desmielinizante. A infecção latente começa nos oligodendrócitos do sistema nervoso central e, após a reativação, resulta em uma infecção lítica que destrói a mielina produtora. Essa grave leucoencefalopatia desmielinizante frequentemente se manifesta como lesões na substância branca do sistema nervoso central. A avaliação de sintomas neurológicos recém-aparecidos em pacientes com suspeita ou confirmação de imunossupressão deve incluir a leucoencefalopatia multifocal progressiva no

diagnóstico diferencial. Esses pacientes podem apresentar alterações no estado mental ou sinais neurológicos anormais, necessitando de avaliação cuidadosa (Roos-Weil, et al., 2021; Harypursat et al., 2020).

Nos indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), a mensuração do grau de imunossupressão, indicada pela contagem de CD4, é um fator relevante para considerar a possível causa por trás de sintomas neurológicos anormais. A Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) entra no espectro diagnóstico quando a contagem de CD4 é inferior a 200, embora possa surgir mesmo em níveis superiores a essa faixa. Os déficits neurológicos estão intimamente associados à extensão da desmielinização na substância branca cerebral. Os sintomas característicos da LMP envolvem déficits neurológicos progressivos, multifocais e de instalação abrupta, variando conforme a região lesada e incluindo uma ampla gama de apresentações, como comprometimento cognitivo, dificuldades na marcha, ataxia dos membros, hemiparesia, hemianopsia e afasia. As áreas mais comumente afetadas englobam a substância branca abaixo do córtex cerebral, regiões próximas aos ventrículos cerebrais e estruturas no cerebelo, com a medula espinhal e a nervo óptico geralmente não sendo afetados (Beudel, et al., 2021).

Exames de sangue, como os testes de PCR para HIV são recomendados para identificar a possível causa subjacente da imunossupressão que levou à reativação do vírus John Cunningham. Quando médicos se deparam com manifestações neurológicas atípicas em pacientes imunocomprometidos, inclusive aqueles com AIDS, frequentemente começam a avaliação com exames de imagem. Imagens contrastadas obtidas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética são instrumentais para detectar inflamações e massas no sistema nervoso central. A ausência dessas descobertas é característica na Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), enquanto a presença delas sugere diagnósticos alternativos, tais como encefalite por toxoplasma ou linfoma primário do sistema nervoso central (Möhn, et al., 2021; Carson et al., 2009).

A LMP é caracterizada por lesões hipodensas confluentes em tomografias computadorizadas, sem apresentar efeito de massa, realce de contraste ou risco de hérnia. Em imagens de ressonância magnética, essas lesões são identificadas como áreas de sinal diminuído nas imagens ponderadas em T1. Quando examinadas com contraste, as ressonâncias magnéticas mostram lesões hiperintensas nas imagens ponderadas em T2, principalmente nas regiões subcorticais, periventriculares e em áreas cerebelares restritas (Fischbach, et al., 2021; Barkhof & Koeller, 2020).

Na Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva - Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (LMP-IRIS), há uma deterioração do estado neurológico após o início da TARV ou a diminuição da terapia imunossupressora, acompanhada de alterações inflamatórias evidenciadas por aumento do contraste, edema e efeitos de massa detectáveis na ressonância magnética. Achados semelhantes na ressonância magnética são notados em pacientes que desenvolvem LMP após o tratamento com natalizumabe. A confirmação diagnóstica de LMP ocorre por meio do isolamento do DNA do vírus JC no líquido cefalorraquidiano utilizando a PCR. No entanto, no LMP-IRIS, o DNA do vírus JC no LCR pode não ser detectado devido à eficácia do sistema imunológico em combater a replicação viral, resultando em uma quantidade indetectável do vírus nos testes virais (Berzero, et al., 2021; Brust et al., 2021).

4. Discussão

Atualmente, ainda não há um tratamento eficaz conhecido para a cura completa da leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Apesar de investigações com medicamentos como cidofovir, citarabina e mefloquina, nenhum deles demonstrou benefícios clínicos na gestão da LMP. O tratamento atual se concentra em fortalecer a resposta imune adaptativa, variando conforme o contexto clínico. Para pacientes com HIV, a recomendação é iniciar imediatamente a HAART (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa). Em casos de pacientes transplantados, a utilização de múltiplas terapias imunossupressoras pode ser limitada para evitar riscos de rejeição do enxerto. Na LMP induzida pelo uso de natalizumabe, a interrupção do tratamento e a adoção da terapia de plasmaferese têm sido sugeridas como formas de tratamento (Hopfner, et al., 2021).

Alguns estudos têm explorado os benefícios de reforçar a resposta imune adaptativa por meio de vacinas de células dendríticas. A ativação das células dendríticas com antígenos JC pode induzir uma resposta CD8 significativa, associada a uma sobrevida prolongada em pacientes com LMP. No entanto, esses estudos foram conduzidos em um grupo limitado de três pacientes, justificando a necessidade de mais pesquisas com uma amostragem maior para validar o uso desses agentes. No tratamento da LMP IRIS (Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune), observou-se melhora no estado neurológico ao interromper a terapia com TARV. Alguns estudos apontaram resultados positivos com o uso de esteroides. No entanto, a suspensão da terapia antirretroviral pode aumentar a carga viral e levar à resistência a esses medicamentos. A LMP IRIS pode apresentar um risco significativo de efeito de massa e hérnia, sendo os glicocorticoides uma opção para combater os danos causados pela reconstituição imunológica (Cortese, et al., 2021).

Considerando as possíveis causas de uma avaliação neurológica anormal em pacientes imunossuprimidos, os diferenciais incluem encefalite por toxoplasma, linfoma primário do sistema nervoso central (SNC), Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP), encefalopatia por HIV e encefalite por CMV (citomegalovírus). Clinicamente, a LMP pode apresentar-se com déficits neurológicos focais nos domínios sensoriais, motores ou visuais, semelhantes aos sintomas observados no toxoplasma e no linfoma primário do SNC, demandando diferenciação por métodos radiológicos. Apesar das semelhanças clínicas, radiograficamente a LMP é identificada como assimétrica, bem delimitada, sem realce de contraste ou efeito de massa, enquanto o toxoplasma e o linfoma primário do SNC geralmente exibem lesões com realce de contraste. Além disso, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) no caso do linfoma primário do SNC pode revelar resultados positivos para o vírus Epstein-Barr. (Morris-Love & Atwood, 2022).

Lesões sem contraste são observadas na LMP, encefalite por CMV e encefalopatia por HIV, exigindo assim diferenciação. A encefalopatia pelo HIV comumente se apresenta com déficits cognitivos, não manifestando sinais de déficits neurológicos focais. Além disso, a análise radiológica revelaria lesões simétricas e pouco definidas. A encefalopatia por HIV também mostraria evidências de carga viral positiva para HIV no exame do LCR. (Morris-Love, et al., 2022) e (Bernard-Valnet et al., 2021).

A encefalite por CMV (citomegalovírus) é um diagnóstico a ser considerado. Embora sua apresentação clínica seja semelhante à da LMP, as lesões identificadas na ressonância magnética têm características distintas. As imagens revelam micro nódulos difusos multifocais em áreas como córtex, gânglios da base, tronco cerebral e cerebelo, em contraste com a LMP. Em pacientes em terapia com natalizumabe para esclerose múltipla (EM), a recorrência da doença exige diferenciação da LMP. Ambas envolvem processos desmielinizantes, o que pode resultar em sobreposição de sinais e sintomas clínicos, tornando desafiadora a distinção entre as duas condições. Entretanto, as imagens radiológicas têm padrões distintos e podem ser úteis na identificação da LMP induzida pelo natalizumabe. As lesões de LMP tendem a ser maiores, hiper intensas e unifocais, ao contrário das lesões típicas da esclerose múltipla, que são multifocais e hipointensas. (Morris-Love & Atwood, 2022).

Pacientes e seus familiares cientes do estado imunossuprimido devem ser informados sobre os riscos da LMP. É particularmente importante encorajar os pacientes com AIDS a aderirem à terapia antirretroviral e abordar quaisquer preocupações de não adesão com seus provedores de cuidados primários. Quando sintomas neurológicos anormais, como alterações cognitivas, de função motora ou sensorial, marcha e visão surgem, é fundamental alertar os médicos sobre esses sintomas, especialmente quando associados à história de imunossupressão (Morris-Love & Atwood, 2022) e (Thapa & Shrestha, 2022).

A LMP representa uma condição séria, progressiva, multifocal e desmielinizante, frequentemente fatal na maioria dos casos. A terapia atual visa estender as taxas de sobrevivência, mas a remielinização não é observada, podendo os pacientes enfrentar complicações de longo prazo, principalmente de natureza neurológica, como comprometimento cognitivo, déficits sensoriais, motores e distúrbios de coordenação (Morris-Love, et al., 2022).

5. Conclusão

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) afeta pacientes com sistemas imunológicos comprometidos. Dado o caráter fatal dessa condição e a falta de eficácia dos tratamentos investigados até o momento, é fundamental realizar avaliações regulares em pacientes imunossuprimidos. Profissionais de cuidados primários desempenham um papel crucial na avaliação de pacientes com HIV/AIDS, doenças malignas, receptores de transplantes, além de indivíduos com esclerose múltipla ou doença de Crohn, identificando sinais e sintomas neurológicos anômalos. Devido à natureza subaguda dos sintomas, uma atenção especial à história clínica e ao exame físico pode proporcionar um diagnóstico precoce da doença.

Embora as terapias ainda estejam sob investigação, identificar a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) precocemente e iniciar a terapia antirretroviral em pacientes com HIV/AIDS tem demonstrado melhorar a sobrevida. Compartilhar as preocupações dos profissionais de cuidados primários com neurologistas e especialistas em doenças infecciosas pode ser crucial para determinar a abordagem terapêutica mais adequada. Neste contexto, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais de saúde desempenham papéis significativos, contribuindo para decisões interprofissionais. Assim, a comunicação interdisciplinar se mostra essencial no manejo eficaz de pacientes com LMP.

Este estudo, ao delinear as nuances atuais e os desafios enfrentados na área, sugere áreas promissoras para futuras investigações. É importante aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes a determinadas terapias emergentes, bem como explorar abordagens inovadoras para aprimorar a detecção precoce e o manejo eficaz dessa condição. Além disso, investigações voltadas para a avaliação de intervenções multidisciplinares e o impacto das estratégias de educação e conscientização para pacientes e profissionais de saúde poderiam contribuir significativamente para a melhoria contínua do cuidado e da qualidade de vida desses indivíduos afetados pela condição estudada.

Referências

- Beudel, M., Rövekamp, F., van de Beek, D., & Brouwer, M. (2021). Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(4), e1021. 10.1212/nxi.0000000000001021
- Berzero, G., Basso, S., Stoppini, L., et al. (2021). Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 89(4), 769–779. 10.1002/ana.26020
- Cortese, I., Beck, E.S., Al-Louzi, O., et al. (2021). BK virus-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy: an open-label, single-cohort pilot study. *The Lancet Neurology*, 20(8), 639–652. 10.1016/s1474-4422(21)00174-5
- Fischbach, L., Bauer, T., Rüber, T. R., et al. (2021). Treatment of progressive multifocal Leukoencephalopathy associated with idiopathic lymphocytopenia with Nivolumab. *Journal of the Neurological Sciences*, 427, 117503. 10.1016/j.jns.2021.117503
- Garcia, J., Hendel-Chavez, H., De-Goer, M-G., et al. (2021). Progressive multifocal leukoencephalopathy on dimethyl fumarate with preserved lymphocyte count but deep T-cells exhaustion. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 27(4), 640–644. 10.1177/1352458520942201
- Hopfner, F., Möhn, N., Eiz-Vesper, B., et al. (2021). Allogeneic BK Virus-Specific T-Cell Treatment in 2 Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, 8(4). 10.1212/NXI.0000000000001020
- Moens, U., Van Gheule, M., & Johannessen, M. (2009). *Human Polyomaviruses*. Nova Science Pub Incorporated.
- Morris-Love, J., & Atwood, W.J. (2022). Complexities of JC Polyomavirus Receptor-Dependent and -Independent Mechanisms of Infection, 14(6), 1130–1130. 10.3390/v14061130
- Morris-Love, J., O'Hara, B.A., Gee, G.V., et al. (2022). Biogenesis of JC polyomavirus associated extracellular vesicles. *Journal of Extracellular Biology*, 1(5), e43. 10.1002/jex2.43
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), College R., & Chartered Society of Physiotherapy (Great Britain). (2004). Multiple Sclerosis: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. Royal College of Physicians.
- Roos-Weil, D., Weiss, N., Guihot, A., et al. (2021). Immune checkpoint inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: a new gold standard? *Journal of Neurology*, 268(7), 2458–2465. 10.1007/s00415-021-10414-y
- Schengrund, C-L., & Yu, R.K. (2022). *Glycobiology of the Nervous System*. Springer Nature.
- Singh, S.K. (2013). *Neoviral Infections: General Principles and DNA Viruses*. CRC Press.

Stögbauer, J., Schulz-Schaeffer, W., Mühl-Benninghaus, R., & Lochner, P. (2020). Clinical and magnetic resonance imaging monitoring in progressive multifocal leukoencephalopathy treated with pembrolizumab: a case report. *Neurological Sciences*, 42(1), 357–359. [10.1007/s10072-020-04582-4](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04582-4)

Brust, J. C. M., McGowan, J. P., Fine, S. M., Merrick, S. T., Radix, A. E., Vail, R. M., Stevens, L. C., Hoffmann, C. J., & Gonzalez, C. J. (2021). Management of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). In *PubMed*. Johns Hopkins University. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570544/>

Barkhof, F., & Koeller, K. K. (2020). *Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine)* (J. Hodler, R. A. Kubik-Huch, & G. K. von Schulthess, Eds.). PubMed; Springer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554329/>

Carson, K. R., Evens, A. M., Richey, E. A., Habermann, T. M., Focosi, D., Seymour, J. F., Laubach, J., Bawn, S. D., Gordon, L. I., Winter, J. N., Furman, R. R., Vose, J. M., Zelenetz, A. D., Mamtani, R., Raisch, D. W., Dorshimer, G. W., Rosen, S. T., Muro, K., Gottardi-Littell, N. R., & Talley, R. L. (2009). Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*, 113(20), 4834–4840. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-186999>

Bernard-Valnet, R., Koralnik, I. J., & Du Pasquier, R. (2021). Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Annals of Neurology*, 90(6), 865–873. <https://doi.org/10.1002/ana.26198>

Harypursat, V., Zhou, Y., Tang, S., & Chen, Y. (2020). JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review. *AIDS Research and Therapy*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12981-020-00293-0>

Thapa, S., & Shrestha, U. (2022). *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567803/>