

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Leucoencefalopatia multifocal progressiva em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana: estudo retrospectivo

Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients infected with human immunodeficiency virus: a retrospective study

/ S. M. Santos¹ / J. Alves² / S. Peres³ /
F. Borges⁴ / K. Mansinho⁵

¹ Interna do Complementar de Medicina Interna

² Interno do complementar de Infeciologia

³ Assistente Hospitalar de Infeciologia

⁴ Assistente Hospitalar Graduado de Infeciologia

⁵ Diretor do Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:

Sofia Marques Santos

Morada: Rua Da Junqueira, nº 126, 1349-019 Lisboa

Telefone: 210432577

Fax: 210432582

Email: sofiamasantos@yahoo.com

Artigo recebido em
17/12/2015

Artigo aceite para publicação em
12/02/2016

/ Resumo

Introdução: A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) está associada à presença de imunossupressão, nomeadamente na infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Objetivos: caraterizar a população internada num Serviço de Infeciologia com infeção por VIH e diagnóstico de LEMP.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo sobre os doentes internados num serviço de Infeciologia com VIH e LEMP de janeiro de 2006 a julho de 2013.

Resultados: Foi feito o diagnóstico de LEMP em 16 doentes, apresentando estes um valor médio de linfócitos T CD4+ de 101 células/uL. Dos sete doentes que já se encontravam sob terapêutica antirretroviral combinada apenas um tinha carga viral suprimida no sangue periférico. A presença de défices motores foi a forma de apresentação mais frequente (62,5%). Sete doentes (43,75%) faleceram no internamento em que foi feito o diagnóstico. À data da colheita de dados mantinham-se em seguimento três doentes (18,75%), com uma sobrevida média de 3,4 anos após o diagnóstico.

Conclusão: A LEMP é uma infeção oportunista rara, associada a estádios avançados da infeção por VIH, com múltiplas formas de apresentação e elevada taxa de mortalidade, tal como sugerido pelos resultados deste estudo.

Palavras-chave: Leucoencefalopatia multifocal progressiva, LEMP, Vírus da Imunodeficiência Humana, VIH, Vírus JC

/ Abstract

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is associated with the presence of immunosuppression, in particular infection with human immunodeficiency virus (HIV).

Objectives: To characterize the population admitted in an infectious disease ward with HIV infection and diagnosis of PML.

Methods: A retrospective study was conducted of patients admitted in an infectious disease ward with HIV and PML from January 2006 to July 2013.

Results: The diagnosis of PML was made in 16 patients, having an average value of CD4+ cells of 101 cells/uL. Of the seven patients who were already on antiretroviral therapy, only one had suppressed viral load in peripheral blood. The presence of motor deficits was the most frequent form of presentation (62.5%). Seven patients (43.75%) died in the hospital when PML was diagnosed. At the time of data collection there were three patients (18.75%) in follow-up, with a median survival of 3.4 years after diagnosis.

Conclusion: The PML is a rare opportunistic infection associated with advanced stages of HIV infection, with multiple forms of presentation and high mortality rate, as suggested by the results of this study.

Key-words: *Progressive multifocal leukoencephalopathy, PML, Human Immunodeficiency Virus, HIV, JC Virus*

/ Introdução

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, causada por vírus John Cunningham (JC) pertencente à família *Polyomaviridae*.¹ Foi isolado pela primeira vez em 1971, a partir da inoculação de células gliais com extratos obtidos a partir do cérebro de um doente com LEMP e linfoma de Hodgkin.² O modo de transmissão ainda não se encontra bem definido, acreditando-se serem as amígdalas o primeiro local a ser infectado, com posterior disseminação hematogênea para vários órgãos (rim, medula óssea, sistema linfático) onde o vírus permanece latente.^{3,4} Encontra-se presente de forma comum na população, registando-se o aumento da seroprevalência com a idade (podendo atingir em alguns estudos os 80%), causando raramente doença, sendo necessário um estado de imunossupressão celular para a sua ocorrência.^{3,4} Até 1984, apenas 230 casos de LEMP tinham sido documentados e encontravam-se associados a doenças mielo e linfoproliferativas.⁵ Existem ainda descrições de LEMP em doentes transplantados, com doenças reumatológicas sem terapêutica imunomoduladora associada (sendo o lúpus eritematoso sistêmico o mais citado) e na presença de imunodeficiência primária como a linfopenia CD4 idiopática.⁶ Com o início da epidemia da síndrome de

imunodeficiência adquirida (SIDA) assistiu-se a um aumento exponencial do número de casos, com cerca de 5% dos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) a terem o diagnóstico de LEMP, com sobrevida média de seis meses.³ Após a introdução da terapêutica antirretroviral combinada (TARVc), verificou-se uma diminuição progressiva da sua incidência e mortalidade.³ Com o advento de novas terapêuticas imunossupressoras e imunomoduladoras, houve um novo aumento do número de casos de LEMP: em doentes sob tratamento com natalizumab (utilizado na esclerose múltipla e doença de Crohn moderada a grave), efalizumab (terapêutica da psoríase moderada a grave) e rituximab (usado em doenças linfoproliferativas e como segunda linha na artrite reumatóide).⁴

A apresentação clínica é variada e os défices neurológicos encontram-se relacionados com a localização das lesões.⁷ As manifestações mais usuais são a hemiparesia ou monoparesia (afeção dos lobos temporais ou frontais), défices visuais com hemianopsia (lobos occipitais), afasia (lobo temporal dominante), ataxia e dismetria (cerebelo).⁸ Também podem existir défices cognitivos associados.⁸ Os sintomas são progressivos, refletindo o aumento das lesões desmielinizantes ao longo do tempo. Na presença de lesões próximas do córtex

cerebral, os doentes podem apresentar convulsões.⁸ Não é habitual o envolvimento dos nervos ópticos ou medula espinal e a presença de cefaleias ou febre deve levantar a suspeita de outras etiologias.^{7,8} Encontram-se descritas diferenças na forma de apresentação da LEMP em relação ao mecanismo de imunossupressão subjacente: a maioria dos doentes com infeção por VIH apresenta-se com défices motores, enquanto que nos doentes sob terapêutica com natalizumab as alterações cognitivas e comportamentais são mais frequentes (pelo envolvimento dos lobos frontais).⁹

Nos exames de neuroimagem a LEMP apresenta-se com lesões multifocais e assimétricas de desmielinização da substância branca, que não seguem os territórios de vascularização cerebral, não desenvolvem edema (sem efeito de massa sobre as estruturas circundantes) nem realce após administração de contraste.¹⁰ Na tomografia computadorizada (TC) surgem como imagens hipodensas e na ressonância magnética nuclear (RMN) apresentam sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2.⁷ As lesões localizam-se de forma preferencial na área periventricular e substância branca subcortical, podendo envolver o corpo caloso, tronco cerebral, tratos piramidais, cerebelo e com menor frequência, os gânglios da base e tálamo.¹⁰

O diagnóstico diferencial nos doentes com infeção por VIH inclui a encefalopatia por VIH, o linfoma do sistema nervoso central e a toxoplasmose.^{10,11} As lesões da encefalopatia por VIH são simétricas, pouco demarcadas das estruturas envolventes e associadas a alterações cognitivas.¹⁰ O linfoma primário do sistema nervoso central tem envolvimento cortical, algum edema e realce da lesão com a administração de contraste, bem como sintomas constitucionais em cerca de 80% dos doentes (febre, sudorese e perda de peso).¹⁰ Os doentes com toxoplasmose cerebral apresentam-se com febre, cefaleias, alteração do estado de consciência (não presente na LEMP) e défices neurológicos focais.¹¹ As lesões são múltiplas, com presença de edema e efeito de massa associado, bem como realce em anel em cerca de 90% dos casos.¹¹

O pilar do diagnóstico da LEMP assenta na deteção por *Polimerase Chain Reaction* (PCR) de vírus JC no líquido, podendo ser feito também com base em biópsia cerebral, em que a presença de desmielinização, astrócitos de forma bizarra e inclusões intranucleares dos oligodendrócitos é sugestivo da infeção por este vírus.⁸

Não existe terapêutica dirigida, sendo fundamental a diminuição da imunossupressão para controlar a doença. Preconiza-se assim iniciar TARVc nos doentes que ainda não o fizeram e alterá-la nos doentes não suprimidos.⁸ Aos que se encontram sob terapêutica e com doença controlada, muitas dúvidas persistem quanto à melhor abordagem.¹² Com a introdução da TARVc, existe uma recuperação do sistema imune, que em alguns casos pode ser deletéria ao desencadear a síndrome de resposta inflamatória sistémica (IRIS).⁷ Nesta situação, os doentes recém-diagnosticados

com LEMP podem ter uma resposta inflamatória local intensa, com agravamento da condição clínica, sendo geralmente uma situação transitória. Sempre que possível deve ser mantida a TARVc.⁷

O objetivo deste trabalho foi caracterizar a população internada num Serviço de Infeciologia com infeção por VIH e diagnóstico de LEMP.

/ Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo sobre os doentes internados no Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical do Hospital Egas Moniz, tendo sido incluídos os doentes com infeção por VIH cujo diagnóstico de LEMP foi realizado entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de julho de 2013.

Foram incluídos os doentes com diagnóstico considerado definitivo através de clínica e imagiologia sugestiva, com PCR positiva para vírus JC no líquido ou com a presença de tríade histopatológica clássica na biópsia cerebral (desmielinização multifocal, astrócitos bizarros e inclusões nucleares nos oligodendrócitos), tal como definido pela Associação Americana de Neurologia.¹²

Os dados foram recolhidos através da consulta do processo clínico de internamento, tendo sido consideradas as seguintes variáveis: sexo, idade, duração do internamento, via provável de transmissão de VIH, data de diagnóstico da infeção por VIH, carga viral no sangue periférico, número de linfócitos T CD4+, presença prévia de doença definidora de SIDA, data do diagnóstico de LEMP, sintomas presentes, características do líquido (proteínas, glicose, células), deteção por PCR de vírus JC no líquido, exames imagiológicos realizados e seus resultados, TARVc iniciada, data e causa do óbito.

Os dados foram analisados através do programa Microsoft® Excel® for Mac 2011.

/ Resultados

Dos 194 doentes internados com o diagnóstico de infeção por VIH entre janeiro de 2006 e julho de 2013, foi feito o diagnóstico de LEMP em 16, o que corresponde a 8,2% dos doentes com VIH neste período.

Destes 16 doentes, a maioria era do sexo masculino (n=14, 87,5%), com média de idade de 44,8 anos (mínima 26, máxima 69 anos). A duração média de internamento foi de 67,6 dias (mínimo 10, máximo 272 dias). A via de transmissão da infeção por VIH foi sexual em nove casos (oito heterossexual e uma homossexual) e através da utilização de drogas endovenosas nos restantes sete. O diagnóstico de LEMP ocorreu em média cerca de 6,3 anos após o diagnóstico de infeção por VIH (em cinco doentes estes diagnósticos foram contemporâneos e a LEMP foi a doença que permitiu chegar ao diagnóstico de infeção por VIH). Apresentavam uma carga viral VIH média de 153.770 cópias/mL no sangue

periférico (172 – 1.093.732 cópias/mL) e apenas um doente apresentava carga viral indetetável.

Em relação à contagem de linfócitos T CD4+, os valores encontrados situavam-se entre as três e as 248 células/uL (com valor médio de 101 células/uL) e apenas dois doentes apresentavam valores superiores a 200 células/uL. Seis doentes tinham o diagnóstico de SIDA (dois por tuberculose pulmonar, dois por sarcoma de Kaposi, um por pneumonia a *P. jirovecii* e um por candidose esofágica). Dos 16 doentes, apenas sete (43,8%) se encontravam sob TARVc e nenhum deles com início recente da mesma. Destes, seis doentes estavam em falência vírica e apenas um se encontrava com carga viral suprimida (embora com valores baixos de células T CD4+, 146 células/uL). Dos restantes doentes, cinco tinham diagnóstico recente de infeção por VIH e quatro tinham abandonado o seguimento médico. Em relação à forma de apresentação, as alterações motoras (hemiparesia, monoparesia, paresia facial) foram as mais comuns (presentes em 10 doentes, 62,5%), seguidas de alterações cognitivas (desorientação, depressão) em três casos (18,8%), alterações visuais (hemianopsia) em dois doentes e da linguagem (anomia) num doente.

Quanto ao diagnóstico, todos realizaram TC crânio-encefálica, tendo a maioria (n=14; 87,5%) complementado o estudo com RMN. Metade dos doentes apresentava lesões múltiplas na TC (n=8; 50%), sendo que a maioria se encontrava em localização supratentorial (n=13; 81,25%). As localizações mais frequentes das lesões foram a região frontal, com seis doentes a terem afeção apenas dos lobos frontais, quatro com envolvimento da região fronto-temporal e três da zona fronto-parietal. Houve ainda registo de envolvimento da região temporo-parietal (três casos), temporal (dois doentes), parietal e parieto-occipital (um doente

cada). Em todos os que tiveram lesões infratentoriais houve afeção dos hemisférios cerebelosos, com envolvimento concomitante dos pedúnculos cerebelosos em dois casos. Na figura pode-se observar as imagens obtidas a partir da RMN de um dos doentes internados.

Em todos os doentes foi realizada punção lombar, com a presença de exame citoquímico inespecífico: sem pleocitose (número médio de duas células/uL), com valor médio de proteínas de 40,3 mg/dL (valor máximo de 69 mg/dL), destacando-se apenas a presença de hipoglicorráquia em sete doentes (valor médio nestes doentes de 41,6 mg/dL). Em todas as amostras foi realizada técnica de PCR para deteção de vírus JC, que se revelou positiva em 11 doentes. Em quatro doentes, pela presença de marcado agravamento clínico, decidiu-se avançar para biopsia cerebral perante uma primeira avaliação negativa do líquido. Nestes quatro doentes, estavam presentes as alterações anatomo-patológicas típicas e em apenas uma das biopsias foi complementado o estudo com técnica de imuno-histoquímica (com deteção das inclusões virais). Em nenhuma destas amostras foi realizada técnica de PCR para pesquisa de vírus JC. Nos cinco doentes com pesquisa inicial negativa foi repetida a punção lombar, dos quais três tiveram um exame positivo para vírus JC (novamente através da técnica de PCR). Dois doentes tiveram assim o diagnóstico de LEMP confirmado através da biopsia cerebral e da positividade de vírus JC na segunda amostra de líquido (tendo este resultado sido conhecido só após a biopsia). No quadro encontra-se detalhado para cada doente qual o exame que permitiu o diagnóstico de LEMP.

Todos os doentes iniciaram ou reiniciaram TARVc. O esquema mais frequente foi a associação de um inibidor de protease (IP) a dois nucleósidos inibidores da transcriptase reversa.

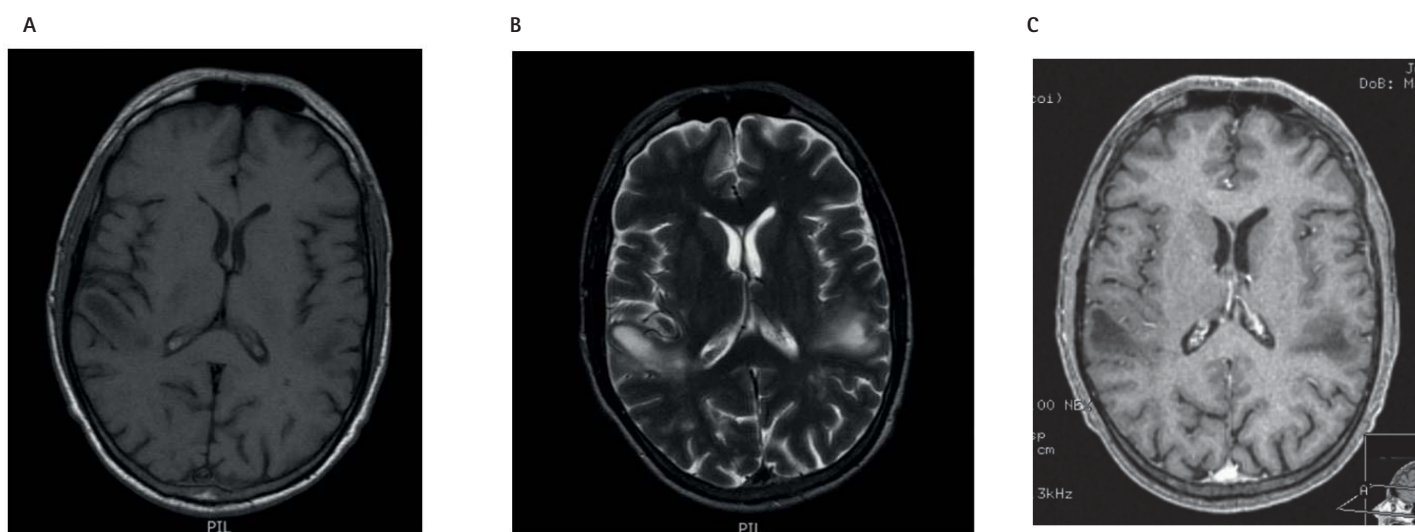


Figura 1 - Ressonância magnética crânio-encefálica de um doente com leucoencefalopatia multifocal progressiva incluído no estudo, onde se destaca a presença de lesões bilaterais na região temporo-parietal, hipointensas em T1 (A), hiperintensas em T2 (B) e sem realce de sinal após a administração de gadolínio (C).

QUADRO - RESULTADO DOS EXAMES QUE PERMITIRAM O DIAGNÓSTICO DE LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA

DOENTE	SEXO	IDADE	RESULTADO 1ª PUNÇÃO LOMBAR ¹	RESULTADO 2ª PUNÇÃO LOMBAR ¹	BIÓPSIA CEREBRAL ²
1 #	M	41	(-)	(+)	(+)
2	M	54	(+)	NA	NA
3	M	36	(+)	NA	NA
4	M	41	(+)	NA	NA
5	M	32	(+)	NA	NA
6	F	26	(-)	(-)	(+)
7	M	51	(+)	NA	NA
8	M	55	(+)	NA	NA
9	M	55	(+)	NA	NA
10	M	56	(+)	NA	NA
11	M	44	(-)	(+)	NR
12 #	M	35	(-)	(+)	(+)
13	M	69	(+)	NA	NA
14	M	37	(+)	NA	NA
15	M	41	(+)	NA	NA
16	F	44	(-)	(-)	(+)

¹ Refere-se à presença de vírus JC no líquido, detetado por técnica de PCR (Polimerase Chain Reaction).

² Refere-se à presença da tríade histopatológica sugestiva de leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Doentes cujo resultado da pesquisa de vírus JC no líquido foi posterior ao resultado da biópsia cerebral.

(-) resultado negativo, (+) resultado positivo, F - feminino, M - masculino, NA - não aplicável; NR - não realizado.

Dos 16 doentes, sete (43,75%) faleceram no mesmo internamento em que foi realizado o diagnóstico de LEMP. Três (18,75%) faleceram em internamentos subsequentes, com uma sobrevida média de 30 semanas após o diagnóstico de LEMP. A causa de morte foi atribuída à LEMP num doente e nos restantes dois foi admitida como causa a pneumonia, estando estes dependentes de terceiros devido às sequelas neurológicas. Em relação a estes três doentes, verificou-se em dois a manutenção de cargas virais detetáveis (36 856 cópias/mL e >500 000 cópias/mL) e o terceiro apresentava carga viral negativa no sangue periférico. Os três

tinham um valor baixo de linfócitos T CD4+, com uma média de 26 células/uL (valor mínimo de três células/uL e máximo de 48 células/uL). Três doentes abandonaram as consultas de seguimento e à data da colheita de dados mantinham-se em seguimento outros três doentes (18,75%), com uma sobrevida média de 3,4 anos (179 semanas). Estes apresentam atualmente uma carga viral indetetável e uma média de linfócitos T CD4+ de 381 células/uL (valor mínimo de 323 células/uL). A taxa de mortalidade ao fim de um ano foi de 61,5% (excluindo os três doentes que não mantiveram seguimento).

/ Discussão

A LEMP é uma doença oportunista rara, pelo que se torna difícil conseguir reunir um elevado número de casos clínicos. Este estudo tenta refletir a experiência de oito anos e meio de um serviço de Infeciologia em relação à LEMP e infeção por VIH. Durante este período foi realizado o diagnóstico em 16 doentes em que, tal como descrito em outras séries,¹³ a forma de apresentação predominante foi com défices motores, atingindo neste estudo quase os dois terços (62,5%).

O diagnóstico foi feito na maioria dos casos através de punção lombar e deteção por técnica de PCR de vírus JC no líquido (permitindo o diagnóstico de LEMP em 87,5% dos doentes). Este teste apresenta sensibilidade de 72 a 92% e especificidade de 92 a 100% em doentes que não se encontram sob TARVc,¹⁴ pelo que é considerado um exame de primeira linha. De ressaltar que em três doentes, o resultado só veio positivo numa segunda punção lombar, algo que pode ser justificado pelo facto de a taxa de deteção aumentar com a progressão da doença, pelo que deve ser sempre repetida a colheita de líquido no caso de forte suspeita clínica.⁸ Sabe-se que nos doentes que se encontram sob TARVc, com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 100 células/uL, a probabilidade de deteção de vírus JC no líquido se reduz a cerca de 58%.¹⁵ Os dois doentes em que a pesquisa no líquido foi sempre negativa encontravam-se sob TARVc, mas com cargas virais de VIH detetáveis no sangue periférico e apenas um apresentava células T CD4+ superiores a 100 células/uL.

A única terapêutica atual disponível para a LEMP consiste na diminuição da imunossupressão causada por vírus VIH através da TARVc. A introdução destes fármacos permitiu uma descida da incidência e mortalidade da LEMP, embora com uma taxa de redução inferior às restantes infeções oportunistas do sistema nervoso central (dados do Eurosida).¹⁶ Nos doentes sem terapêutica ou sem adesão, esta deve ser iniciada de imediato e nos que se encontram com viremias detetáveis, deve-se tentar melhorar a adesão e/ou alterar o esquema terapêutico de forma a suprimir a contagem viral de VIH,⁸ estratégia adotada durante o acompanhamento dos doentes incluídos neste estudo. Neste trabalho apenas um doente apresentava viremia indetetável: encontrava-se desde há quatro anos sob emtricitabina/tenofovir e tipranavir/ritonavir, com diagnóstico de infeção por VIH há 19 anos e contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 (146 células/

uL). Nestes casos (cumprimento terapêutico com viremia indetetável) não existe consenso em relação à melhor atitude a tomar. Alguns autores defendem a introdução de IP no esquema terapêutico, baseando-se em estudos que demonstraram a redução da mortalidade nos doentes que se encontravam sob esta classe de fármacos.¹⁷ Outros preferem uma terapêutica inicial intensa, com a introdução imediata de cinco fármacos para restaurar a resposta imune de forma rápida, tendo um grupo apresentado uma taxa de sobrevivência a um ano de 75% em doentes com LEMP.¹⁸ Existem ainda outros autores que defendem a utilização de fármacos com maior penetração no sistema nervoso central, mas com vários estudos a terem resultados contraditórios em relação a esta abordagem.^{17,19}

Após o (re)início da TARVc, o clínico deverá estar atento à possibilidade de agravamento dos sintomas associado à reconstituição do sistema imunitário e inflamação associada (presença da IRIS), podendo os corticosteróides serem adjuvantes terapêuticos em casos mais graves (edema cerebral e risco de herniação).³ Neste estudo, nenhum dos doentes tinha iniciado TARVc nas semanas anteriores ao aparecimento dos sintomas neurológicos, nem ocorreu degradação clínica atribuível a esta síndrome nos que a iniciaram em internamento.

Tal como se discutiu nas linhas anteriores, não existe uma terapêutica dirigida para a LEMP e a sobrevivência a um ano é baixa, sendo descrita entre 38,6 e 56 %, ²⁰ atingindo neste estudo os 38,5%.

/ Conclusão

A LEMP é uma doença oportunista rara, associada a imunossupressão marcada ou a situações de reconstituição imunológica, em estádios avançados da infeção por VIH. Apresenta diferentes formas de apresentação (sendo os défices motores os mais comuns) e uma elevada taxa de mortalidade, tal como este estudo sugere. Os resultados aqui apresentados estão em linha consensual com os de outros estudos. Este trabalho apresenta como limitações o baixo número de doentes incluídos, bem como o facto de ter sido um estudo retrospectivo, com revisão de processos clínicos dependente da qualidade dos registos médicos e da interpretação subjetiva do investigador.

/ Bibliografia

1. Pinto M, Dobson S, BK and JC virus: A review, *J Infect* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.009>
2. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet*. 1971 Jun 19;1(7712):1257-60.
3. Lima MA. Progressive multifocal leukoencephalopathy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):699-702.
4. Bellizzi A, Anzivino E, Rodio DM, Palamara AT, Nencioni L, Pietropaolo V. New insights on human polyomavirus JC and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:839719. Epub 2013 Apr 17.
5. Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 1984 May;2(2):299-313.
6. Bag AK, Curé JK, Chapman PR, Roberson GH, Shah R. JC virus infection of the brain. *Am J Neuroradiol*. 2010 Oct; 31 (9): 1564 -76.
7. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37.
8. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis*. 2009 Oct;9(10):625-36.
9. Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12.
10. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, acessível em http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=pml&selectedTitle=1%7E140
11. Koralnik IJ. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate, acessível em http://www.uptodate.com/contents/approach-to-hiv-infected-patients-with-central-nervous-system-lesions?source=see_link
12. Hoffmann C. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. In: Hoffmann C, Rockstroh J, editors. HIV 2012/2013. Medizin Fokus Verlag; 2012. p.383-6. Acessível em <https://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf>
13. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998 Feb;4(1):59-68.
14. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS*. 1997 Jan;11(1):1-17.
15. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Ammassari A, Cauda R, De Luca A. 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*. 2005 Aug;43(8):4175-7.
16. d'Arminio Monforte A, Cinque P, Mocroft A, Goebel FD, Antunes F, Katlama C, Justesen US, Vella S, Kirk O, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Changing incidence of central nervous system diseases in the EuroSIDA cohort. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):320-8.
17. Fanjul F, Riveiro-Barciela M, Gonzalez J, Delgado E, Murillas J, Payeras Cifré A, Falcó V, Riera M. Evaluation of progressive multifocal leukoencephalopathy treatments in a Spanish cohort of HIV-infected patients: do protease inhibitors improve survival regardless of central nervous system penetration-effectiveness (CPE) score? *HIV Med*. 2013 May;14(5):321-5.
18. Gagnault J, Costagliola D, Hendl-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet AA, de Goer de Herve MG, Lancar R, Lascaux AS, Porte L, Delfraissy JF, Taoufik Y; ANRS 125 Trial Team. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2011;6(6):e20967. Epub 2011 Jun 30.
19. Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K, Gazzard B, Fisher M, Leen C, Pillay D, Hill T, Johnson M, Gilson R, Anderson J, Easterbrook P, Bansi L, Orkin C, Ainsworth J, Palfreeman A, Gompels M, Phillips AN, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) study. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology*. 2011 Feb 22;76(8):693-700.
20. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, Gandhi RT, Kesari S, Berger JR, Simpson DM, Prosperi M, De Luca A, Koralnik IJ. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1551-8.