

JC Virus Granule Cell Neuronopathy in HIV Patient with Immune Recovery: Case Report

Neuronopatia de Células Granulares num Doente com VIH e Recuperação Imunitária: Relato de Caso

Catarina Melita^{1,2} , João Moura^{3,4} , Raquel Samões^{3,4} , Margarida França¹ 

Abstract:

The reactivation of JC virus infection is typically associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in patients with severe immune deficiency, particularly in the context of human immunodeficiency virus (HIV) infection. However, other neurological complications are possible, such as JCV granule cell neuronopathy, a clinical syndrome first described in 2005 with notable tropism for the cerebellum. We describe the case of a male HIV patient with a past diagnosis of PML followed by adequate immune recovery and undetectable viral load under antiretroviral therapy, who developed progressive cerebellar syndrome. The authors highlight the challenges posed to the diagnosis and management of this lesser-known JC virus-related disease.

Keywords: Cerebellar Diseases; HIV; JC Virus; Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal.

Resumo:

A reativação da infeção pelo vírus JC associa-se classicamente à leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) em doentes com compromisso imunitário grave, nomeadamente no contexto de infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH). Porém, outras apresentações neurológicas são possíveis, tal como a neuronopatia de células granulares do cerebelo, entidade descrita em 2005 e notável pelo seu tropismo pelo cerebelo. Apresentamos o caso de um homem com passado de LEMP no contexto de infeção crónica pelo VIH-1, com boa recuperação imunitária e supressão virológica sob antirretrovirais, que desenvolveu quadro progressivo de síndrome cerebelosa. Os autores relembram esta patologia, entidade pouco reconhecida e associada ao

vírus JC, bem como os desafios inerentes ao seu diagnóstico e abordagem.

Palavras-chave: Doenças do Cerebelo; Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva; VIH; Vírus JC.

Introdução

O vírus JC (VJC) é um poliomavírus ubiquitário que provoca infeção latente ou persistente assintomática, tipicamente adquirida na infância. A sua reativação em indivíduos imunossuprimidos é responsável por um espetro de doenças oportunistas, das quais a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é a mais reconhecida. Esta é uma doença desmielinizante crónica que atinge predominantemente a substância branca do sistema nervoso central (SNC).¹

Em 2005 foi descrita uma entidade clínica distinta associada ao VJC, secundária à infeção seletiva dos neurónios da camada granular interna do cerebelo – a neuronopatia de células granulares do cerebelo (NCG).²

Caso Clínico

Descreve-se o caso de um homem na sexta década de vida, com múltiplos episódios hemorrágicos e artropatia sequelar em contexto de hemofilia A grave, infeção pelo VIH-1 diagnosticada em 1987 e coinfeção pelo vírus da hepatite C, curada em 2016.

Manteve-se até 2000 sem terapêutica antirretroviral (TARV), ano em que desenvolveu hemiparesia direita que conduziu ao diagnóstico de LEMP, com lesões sugestivas na ressonância magnética (RM) cerebral e identificação de VJC no líquido. Apresentava contagem de linfócitos CD4+ de 132/μL e ARN-VIH de 152 000 cópias/mL.

Houve melhoria substancial dos sintomas após início de zidovudina, lamivudina e indinavir, recuperando autonomia da marcha e nas atividades diárias, com sequelas de paresia da mão direita. Em 2011 atingiu supressão viral e recuperação das populações linfocitárias com raltegravir, emtricitabina e darunavir/ritonavir, verificando-se também redução substancial das lesões encefálicas em RM de controlo.

Sem intercorrências até 2017, altura em que apresentou quadro progressivo de ataxia da marcha e perda de

¹Unidade de Imunologia Clínica, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

²Serviço de Medicina Interna 2, Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra, Amadora, Portugal

³Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

⁴Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica, ICBAS School of Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Porto, Porto, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2672>

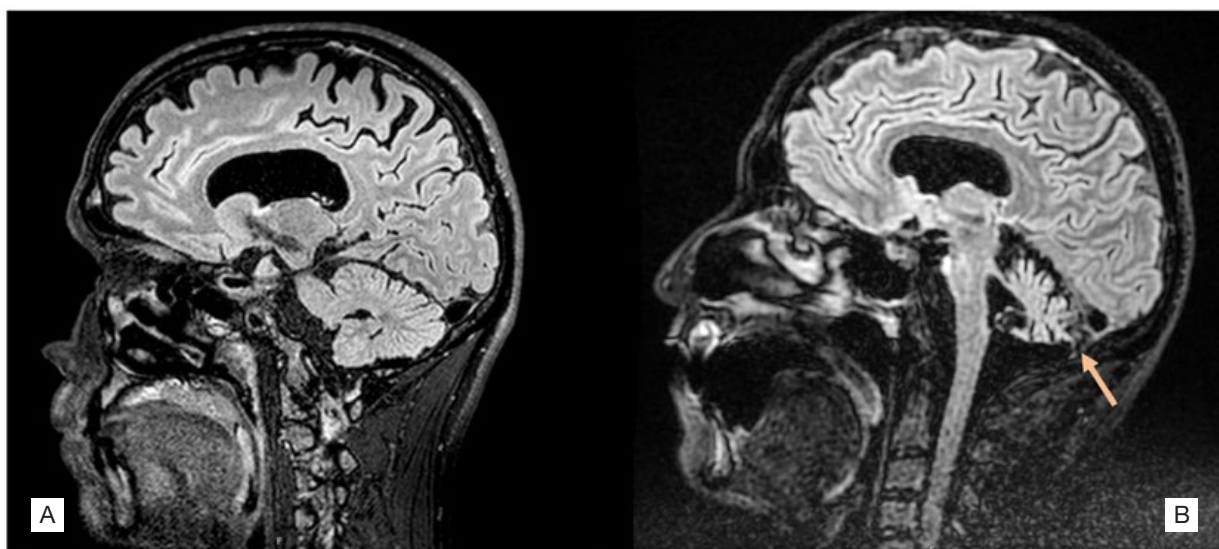


Figura 1: RM crânio-encefálica, cortes sagitais em ponderação T2-FLAIR em 2011 [A] e 2021 [B], a demonstrar evolução com atrofia marcada do cerebelo (seta).

destreza manual. Mais tarde desenvolveu disartria, disfagia e diplopia binocular, evoluindo com incapacidade total para a marcha. Encontrava-se sob dolutegravir, emtricitabina e darunavir/cobicistate, com 686 CD4+/ μ L (33%) e carga viral indetectável.

O exame neurológico destacava-se pela presença de síndrome cerebelosa, com dismetria apendicular bilateral de predomínio direito e disidiadococinesia, disartria moderada, ataxia axial, hemiparesia direita de predomínio braquial e dificuldade na transferência para a posição ortostática, com marcha atáxica e parética à direita, muito instável.

O exame citoquímico e microbiológico do líquido era característico, com ARN-VIH indetectável e pesquisa de JCV negativa em duas ocasiões. Foram excluídas outras infecções do SNC, doenças linfoproliferativas, imunomediadas e síndromes paraneoplásicas.

A RM mostrou agravamento global da atrofia parenquimatosa, principalmente no tronco e cerebelo (Fig. 1), com hiper-sinal nos pedúnculos cerebelosos médios em continuidade com a superfície anterior da protuberância e rafe mediano anterior, constituindo o sinal de “hot-cross-bun” (sinal da cruz – Fig. 2). Destacou-se ainda aumento da carga lesional face ao

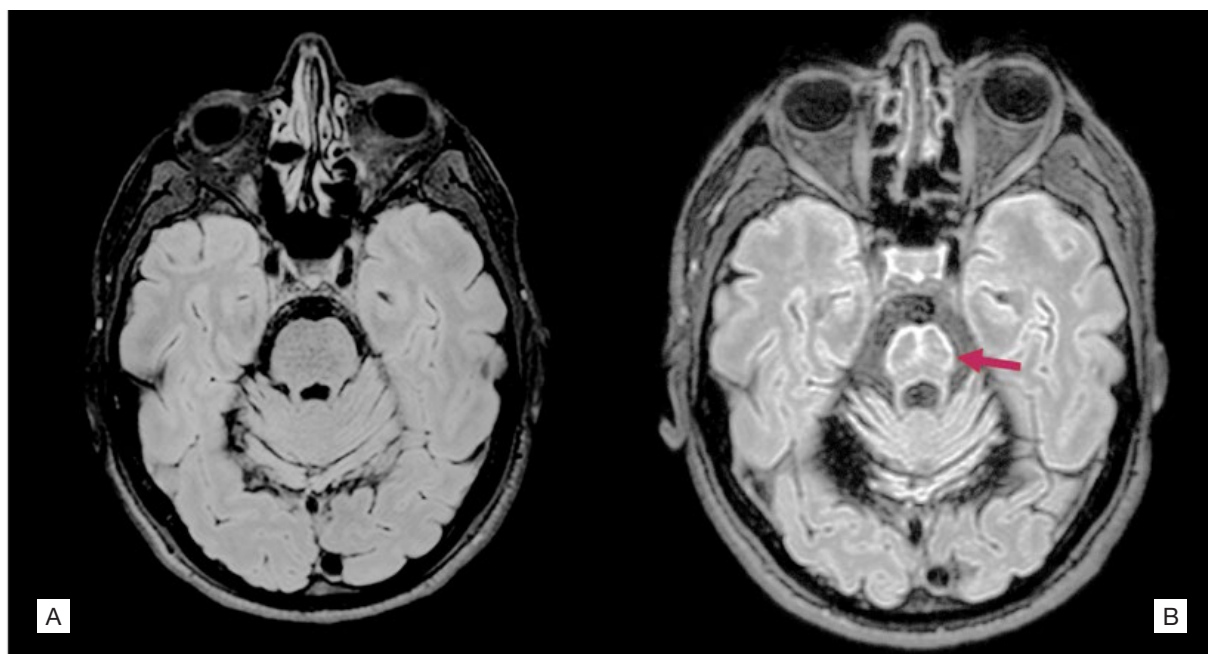


Figura 2: RM crânio-encefálica, cortes axiais em ponderação T2-FLAIR em 2011 [A] e 2021 [B]. Identifica-se atrofia do cerebelo, tronco cerebral e pedúnculos, assim como a presença do sinal *hot-cross-bun* (seta).

documentado uma década antes, com novas lesões hiperintensas da substância branca dos hemisférios cerebrais, protuberância e cerebello.

Estabeleceu-se o diagnóstico de neuropatia de células granulares associada ao VJC, atendendo à presença de síndrome cerebelosa progressiva em doente com passado de LEMP, às características imagiológicas compatíveis e à exclusão de alternativas. Manteve a TARV em curso e iniciou reabilitação motora dirigida às limitações funcionais, com recuperação parcial e estabilidade sintomática.

Discussão

A NCG é uma doença debilitante e potencialmente fatal causada pela reativação do VJC em indivíduos com disfunção imunitária grave. Pode ocorrer isoladamente ou associada a lesões características de LEMP e é uma entidade provavelmente subestimada.³ Apresenta-se como síndrome cerebelosa de evolução subaguda ou crónica, com disartria e ataxia da marcha, axial e apendicular.^{4,5}

Foi proposto que variantes do VJC, com mutações na porção C-terminal da proteína VP1 da cápside viral, apresentem um tropismo preferencial pela camada de neurónios granulares do cerebello, causando infeção e lise dessas

células, diferindo do atingimento preferencial dos oligodendrócitos verificado na LEMP.^{1,6}

A RM cerebral é o exame de eleição, demonstrando atrofia cerebelosa progressiva e eventualmente o sinal *hot-cross-bun*.^{1,7} Este traduz-se em hiperintensidade cruciforme localizada na protuberância nas ponderações T2 e FLAIR, causada por perda seletiva das fibras mielinizadas pontocerebelosas e neurónios da rafe, com preservação do tegmento e tratos corticospinais. Inicialmente observado na atrofia de múltiplos sistemas, tem sido descrito noutras doenças, como na ataxia espinocerebelosa, NCG e LEMP.^{8,9}

Além destas duas entidades, foram descritas outras manifestações associadas à reativação do VJC (Tabela 1), num espectro que inclui a encefalopatia, a meningite e a LEMP associada a síndrome inflamatória de reconstituição imune.^{1,5,10}

O diagnóstico das doenças neurológicas associadas ao VJC é estabelecido por biópsia do tecido neurológico afetado ou por conjunção de critérios clínicos, radiológicos e biológicos.¹

O exame do líquido cefalorraquidiano permite a deteção do VJC por métodos de biologia molecular e auxilia na exclusão de causas alternativas.^{4,5} A ausência de deteção de ADN viral no líquido não exclui, porém, o diagnóstico, já que doentes com

Tabela 1: Sumário das principais características das doenças neurológicas associadas ao VJC.^{1,4,10}

	LEMP clássica	LEMP associada a síndrome inflamatória de reconstituição imune	Neuropatia de células granulares	Encefalopatia	Meningite
Indivíduos em risco	Imunossuprimidos (VIH, indivíduos transplantados, neoplasias hematológicas, doenças imunomediadas e imunoterapia)	70%-120%	Cortisol	435 nmol/L	138-690 nmol/L
Apresentação	Subaguda	Os mesmos que na LEMP clássica	Os mesmos que na LEMP clássica	Desconhecido, possível manifestação de infeção primária	0,4-4,0 mLU/L
Clínica	Défices neurológicos frequentemente multifocais e progressivos; podem coexistir convulsões	Crónica	Subaguda	Aguda	2,0-4,4 ng/dL
Achados radiológicos	Lesões desmielinizantes multifocais e assimétricas da substância branca, sem realce ou edema. Possível sinal da cruz	Síndrome cerebelosa	Encefalopatia e convulsões	Meningismo, cefaleia, rigidez nuchal	0,9-2,3 pg/mL
Achados anátomo-patológicos	Deteção de VJC nas lesões focais; desmielinização; oligodendrócitos aumentados; astrócitos bizarros	Os mesmos que na LEMP clássica, com infiltrado inflamatório com predominância de linfócitos CD8+	Deteção de VJC, com infeção lítica dos neurónios da camada de células granulares do cerebello	Possível realce meníngeo	70-400 mg/dL
Tratamento	Reconstituição imunitária (antirretrovirais; descontinuação de imunossupressores; por vezes plasmaférese)	Deteção de VJC nas meninges	IgM	41,7 mg/dL	40-230 mg/dL

adequada reconstituição imunitária podem apresentar replicação viral abaixo do limite detetável.¹ Estima-se que a PCR-VJC no líquor apresente uma sensibilidade de aproximadamente 75%, podendo não ultrapassar os 58% em doentes com infeção VIH sob TARV de longa duração e bem controlados.⁵ Nesses casos, a biópsia é essencial para o diagnóstico definitivo. No caso apresentado não foi realizada biópsia do cerebelo dada a coagulopatia grave e ausência de alternativa terapêutica.

Historicamente, a infeção pelo VIH contribuiu para cerca de 80% dos casos de LEMP, apesar da TARV ter possibilitado uma redução substancial da sua incidência. Outras causas reconhecidas são as doenças linfoproliferativas (10%) e certos fármacos usados em doentes transplantados e em doenças imunomediadas, tal como o natalizumab.^{4,10}

Este caso tem particular interesse por descrever o desenvolvimento de NCG em doente com infeção VIH com recuperação imunológica de longa data, em coexistência com lesões de LEMP. Ainda que incomum, a coexistência das duas patologias tem sido reportada na literatura,^{10,11} assim como a recorrência de LEMP apesar de recuperação imunitária sob antirretrovirais. Teoriza-se que pode persistir algum grau de disfunção imunitária a nível celular T e NK, alertando-nos que a recuperação das contagens de CD4+ pode ser insuficiente para excluir esta hipótese.^{12,13}

Não dispondo de terapêutica dirigida, a reversão das causas de imunossupressão é central para o tratamento das doenças associadas ao VJC. Mais recentemente, tem sido relatado o uso de novas armas terapêuticas, como os inibidores do *checkpoint* ou a imunoterapia celular adotiva, aguardando-se validação destas estratégias.^{14,15}

Com este relato, os autores pretendem conscientizar para o reconhecimento precoce da NCG, entidade rara e que acarreta elevada morbimortalidade, mas potencialmente tratável em alguns casos. O desenvolvimento de síndrome cerebelosa progressiva num doente com fatores de imunossupressão poderá levantar esta suspeita. ■

Prémios e Apresentações Prévias

O caso clínico foi apresentado nas XXI Jornadas do Núcleo de Estudos da Doença VIH, em março de 2023, como comunicação oral, tendo sido atribuído o prémio de melhor comunicação oral em ex-aequo.

Contributorship Statement

CM – Conception, design, and drafting of the manuscript

JM – Drafting and critical revision

RS – Critical revision

MF – Conception and critical revision

All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

CM – Concepção, desenho e redação do artigo

JM – Redação e revisão crítica

RS – Revisão crítica

MF – Concepção e revisão crítica

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2025. Reuse permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author / Autor Correspondente:

Catarina Melita - catarina.melita@ulsasi.min-saude.pt

Unidade Local de Saúde de Amadora/Sintra

Hospital Fernando Fonseca, IC19 276, 2720-276 Amadora, Portugal

Received / Recebido: 2024/12/20

Accepted / Aceite: 2025/02/19

Published Online / Publicado Online: 2026/02/27

Published / Publicado: 2026/02/27

REFERÊNCIAS

1. Bartsch T, Rempe T, Leypoldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, et al. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol*. 2019;26:566-e41. doi: 10.1111/ene.13906.
2. Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, Rottnek M, Gurtman A, Simpson D, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2005;57:576–80.
3. Wüthrich C, Cheng YM, Joseph JT, Kesari S, Beckwith C, Stopa E, et al. Frequent infection of cerebellar granule cell neurons by polyomavirus JC in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68:15–25.
4. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010;9:425–37. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70040-5.
5. Moulignier A, Lecler A. Complications neurologiques de l'infection par le virus JC : revue générale. *Rev Med Interne*. 2021;42:177–85. doi: 10.1016/j.revmed.2020.08.021.
6. Dang X, Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Simpson DM, Morgello S, Hecht JH, et al. JC virus granule cell neuronopathy is associated with VP1 C terminus mutants. *J Gen Virol*. 2012;93:175–83. doi: 10.1099/vir.0.037440-0.
7. Moulignier A, Julien Savatovsky JB, Pierre-Marie Girard JA. HIV-Associated JC Virus-Granule-Cell Neuronopathy (JCV-GCN) with the Hot-Cross-Bun Sign. *J AIDS Clin Res*. 2015;06: 1000500.
8. Zhu S, Li H, Deng B, Zheng J, Huang Z, Chang Z, et al. Various Diseases and Clinical Heterogeneity Are Associated With "Hot Cross Bun". *Front*

- Aging Neurosci. 2020;12:592212. doi: 10.3389/fnagi.2020.592212.
9. Wijburg MT, Van Oosten BW, Murk JL, Karimi O, Killestein J, Wattjes MP. Heterogeneous imaging characteristics of JC virus granule cell neuronopathy (GCN): A case series and review of the literature. *J Neurol*. 2015;262:65–73.
10. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:37–51. doi: 10.1038/s41582-020-00427-y.
11. Ito D, Yasui K, Hasegawa Y, Nakamichi K, Katsuno M, Takahashi A. Progressive multifocal leukoencephalopathy with bilateral middle cerebellar peduncle lesions confirmed by repeated CSF-JC virus tests and coexistence of JC virus granule cell neuronopathy. Report of a case. *Clin Neurol* 2016;56:481–5.
12. Crossley KM, Agnihotri S, Chaganti J, Rodriguez ML, McNally LP, Venna N, et al. Recurrence of progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in two HIV seropositive individuals. *J Neurovirol*. 2016;22:541–5.
13. Hentzien M, Guihot A, de Maindreville D, Tabary T, Brodard V, Vieillard V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy despite immune recovery in a HIV/HCV co-infected patient. *J Neurovirol*. 2020;26:607–10. doi: 10.1007/s13365-020-00848-x.
13. Grote-Levi L, Möhn N, Bonifacius A, Tischer-Zimmermann S, Schweitzer F, Mahmoudi N, et al. Adoptive Allogeneic T-Cell Therapy Improves the Clinical Outcome of JC Virus Granule Cell Neuronopathy: A Case Report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10:e200138. doi: 10.1212/NXI.000000000200138.
15. Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2021;90:865–73. doi: 10.1002/ana.26198.