

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW ARTICLE

Toxoplasmose cerebral – casuística de 14 anos de um serviço de doenças infecciosas

Cerebral toxoplasmosis – 14 years of experience in an infectious disease unit

/ R. Jorge¹ / C. Ventura² / J. Saraiva da Cunha² / António Meliço-Silvestre

¹Serviço de Medicina Interna

²Serviço de Doenças Infecciosas
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Correspondência:

Rita Serras Jorge
Rua Feliciano Canelas, n.º 16 Atouguia
2350-471 Torres Novas
Tel: 963411254
email: ritasjorge@hotmail.com

Artigo recebido em
05/11/2015

Artigo aceite para publicação em
05/01/2016

/ **Resumo**

Introdução: A toxoplasmose cerebral (TC) é uma doença infecciosa oportunista, comum em indivíduos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), estando os doentes com linfócitos T CD4⁺ <100 céls/µL em maior risco.

Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes admitidos num Serviço de Doenças Infecciosas de 2000 a 2013 com o diagnóstico de TC.

Resultados: Identificados 41 doentes, 80,5% homens, com idade média de 42,6 anos. Todos estavam infetados por VIH e, em cerca de metade (51,2%) este diagnóstico era *de novo*. Hemiparésia (24,4%), febre (19,5%), cefaleias (19,5%), convulsões (17,1%) e alteração do estado de consciência (17,1%) foram as manifestações clínicas mais frequentes. A maioria (97,4%) era IgG+ e IgM- para *Toxoplasma* e 73,2% tinha lesões cerebrais múltiplas. Os principais diagnósticos diferenciais foram: abscesso (17,1%), metastização (17,1%) e linfoma (12,2%). Cerca de metade (45%) dos doentes com diagnóstico prévio de infeção por VIH não estavam sob terapêutica e, em 25%, esta era irregular. A média de linfócitos CD4⁺ foi 55,5 céls/µl. A maioria (80%) não estava sob profilaxia para a toxoplasmose. A primeira opção terapêutica foi sulfadiazina e pirimetamina em 73,2% dos casos. A média de dias de internamento foi 60,1. A evolução foi favorável em 97,6%.

Conclusão: A TC atingiu, maioritariamente, indivíduos jovens e com imunossupressão grave, condicionando um tempo de internamento prolongado e uma mortalidade inferior à de outras séries.

Palavras-chave: Toxoplasmose cerebral, SIDA, infeções do sistema nervoso central

/ Abstract

Background: Cerebral toxoplasmosis (CT) is a common opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Those with lymphocytes CD4+ < 100 cells/ μ L are at greater risk.

Methods: Retrospective study of patients admitted to an Infectious Diseases unit from 2000 to 2013 with the diagnosis of CT.

Results: 41 patients were found, 80,5% men, mean age of 42.6 years. All were HIV+ and in 51,2% this diagnosis was unknown. Hemiparesis (24,4%), fever (19,5%), headache (19,5%), seizures (17,1%) and altered consciousness (17,1%) were the most frequent symptoms. Most (97,4 %) were IgG + and IgM- for *Toxoplasma* and 73,2 % had multiple brain lesions. The main differential diagnoses were: abscess (17,1%), metastasis (17,1%) and lymphoma (12,2%). Half of the patients with a previous diagnosis of HIV were not under therapy (45%) and 25 % took it irregularly. Average lymphocytes CD4+ was 55,5 cells / μ L. Most (80 %) were not under prophylaxis. The first therapeutic option was sulfadiazine and pyrimethamine in 73,2%. The average hospital stay was 60,1 days. The evolution was favourable in 97,6%.

Conclusion: CT affected mostly young male individuals with severe immunosuppression, conditioning a prolonged hospital stay and low mortality.

Key-words: cerebral toxoplasmosis, AIDS, central nervous system infections

/ Introdução

A toxoplasmose cerebral (TC) é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii* e constitui a doença infecciosa oportunista do sistema nervoso central (SNC) mais comum em indivíduos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).^{1,2} Em pessoas imunocompetentes, a primoinfeção é, habitualmente, assintomática. Contudo, a infeção pode persistir de forma latente e reativar aquando de condições imunossupressoras, como a infeção por VIH, sobretudo quando a contagem de linfócitos T CD4+ cai abaixo das 100 céls/ μ L.^{1,4} A apresentação clínica é diversa, podendo manifestar-se por cefaleias, confusão, febre e sinais neurológicos focais.^{2,3} Os exames imagiológicos do SNC mostram, habitualmente, lesões únicas ou múltiplas, com captação de contraste em forma de anel.³ A terapêutica de primeira linha consiste na administração de pirimetamina e sulfadiazina.⁵ A recuperação clínica ocorre em cerca de 70% dos doentes.^{6,7}

O objetivo deste estudo foi caracterizar os doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra com o diagnóstico de TC, no que se refere às suas características epidemiológicas e clínicas.

/ Material e métodos

Estudo retrospectivo sobre doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas dos Hospitais da Universidade de Coimbra, de 2000 a 2013, com o diagnóstico, principal ou secundário, de TC, através da consulta dos processos clínicos. Foram considerados como tendo o diagnóstico de TC aqueles que apresentaram clínica compatível com confirmação histológica, por cultura e/ou PCR (*polymerase chain reaction*) ou com alterações imagiológicas compatíveis, serologia positiva e resposta à terapêutica. Os dados apresentam-se como média e desvio-padrão (DP) ou em número e percentagens.

/ Resultados

Foram identificados 41 doentes com o diagnóstico de TC, a maioria dos quais (80,5%) do sexo masculino. A idade média dos doentes foi de 42,6 anos. (Tabela I)

À data do diagnóstico, mais de um terço dos indivíduos (39,0%) eram considerados saudáveis e metade (51,2%) estava infetada por VIH (24,4% já com critérios de SIDA). Foi, ainda, possível identificar outras comorbilidades, como alcoolismo crónico,

TABELA I - CARACTERIZAÇÃO DOS DOENTES COM TOXOPLASMOSE CEREBRAL

		N	%
GÉNERO	Masculino	33	80,5
	Feminino	8	19,5
IDADE (ANOS)	Média \pm DP	42,6 \pm 10,4	
	Mínimo-Máximo	24-63	
ANTECEDENTES PESSOAIS	Saudáveis	16	39,0
	VIH + com critérios de SIDA	10	24,4
	VIH + sem critérios de SIDA	11	26,8
	Alcoolismo crónico	4	9,8
	Hepatite C crónica	1	2,4
	Diabetes mellitus	2	4,9
	Enfisema pulmonar	1	2,4
	Hipertensão arterial	1	2,4
	AVC prévio	1	2,4

hepatite crónica a vírus C, diabetes mellitus, enfisema pulmonar e acidente vascular cerebral prévio. (Tabela I)

As manifestações clínicas, de acordo com o registo nos processos clínicos, foram diversas. As mais frequentes foram a hemiparésia (24,4%), febre (19,5%), cefaleias (19,5%), crise convulsiva (17,1%) e alteração do estado de consciência (17,1%). (Tabela II)

Relativamente ao diagnóstico, foi possível obter os resultados da serologia para *Toxoplasma gondii* na quase totalidade dos doentes (38) infetados. A maioria dos doentes (97,4%) era IgG+ e IgM- para *Toxoplasma gondii*, sendo que um deles apresentava IgG- e IgM-. A presença de múltiplas lesões cerebrais foi a alteração imagiológica mais frequente (73,2%), apresentando os restantes lesões cerebrais únicas. A tomografia axial computadorizada (TC) foi

TABELA II - MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

	N	%
Hemiparésia	10	24,4
Febre	8	19,5
Cefaleias	8	19,5
Crise convulsiva	7	17,1
Alteração do estado de consciência	7	17,1
Ataxia	4	9,8
Parésia facial central	4	9,8
Disartria	3	7,3
Desorientação	2	4,9
Monoparésia	2	4,9
Hemiplegia	2	4,9
Alteração da sensibilidade	1	2,4

TABELA III - DIAGNÓSTICO		
	N	%
Imagiológico, histológico, serológico e resposta à terapêutica	1	2,4
Imagiológico, serológico e resposta à terapêutica	34	82,9
Imagiológico e resposta à terapêutica	3	7,3
Imagiológico, histológico e serológico	1	2,4
Histológico, serológico e resposta à terapêutica	2	4,9
TOTAL	41	100

o exame mais frequentemente solicitado, tendo 36,6% realizado apenas TC-CE, 61,0% realizaram TC-CE e RM-CE para melhor esclarecimento diagnóstico e 2,4% foi apenas submetido a RM-CE.

O diagnóstico foi estabelecido com base na clínica, imagiologia, serologia e resposta à terapêutica na maioria dos doentes (N=34, 82,9%). Em 9,8% foi ainda possível obter confirmação histológica através de biópsia. (Tabela III).

Os diagnósticos diferenciais mais frequentemente colocados foram o de abscesso cerebral (N=7;17,1%), metastização cerebral (N=7;17,1%) ou linfoma do sistema nervoso central (N=5;12,2%). Outros diagnósticos foram também equacionados: leucoencefalopatia multifocal progressiva (N=2; 4,9%), infeção do SNC por citomegalovírus (N=1;2,4%), neurocisticercose (N=1;2,4%), encefalopatia VIH (N=1;2,4%) e encefalite por vírus varicela-zoster (N=1;2,4%).

Todos os doentes estavam infetados por VIH (VIH-1 N=39;95,1%) e, em cerca de metade (51,2%), este diagnóstico foi feito durante o internamento. O principal comportamento de risco identificado foi a prática de relações sexuais de risco hetero/homossexuais (N=15;36,6%) e a partilha de material de injeção para uso drogas endovenosas (N=5;12,2%).

Nos indivíduos com diagnóstico prévio de infeção por VIH, 45% não estavam sob terapêutica antirretroviral (TARV) e 25% não a cumpriam de forma regular; apenas 25% eram seguidos regularmente em consulta. A média de linfócitos CD4+ foi de 55,5 cé/l μ l (DP 78,8, mín 4, máx 397), sendo que 4,9% apresentavam CD4+ > 200 cé/l μ l. A maioria (N=16, 80%) não estava sob profilaxia com cotrimoxazole e 10% não a cumpriam de forma regular.

Em 80,5% foi instituída ou mantida TARV durante o internamento. A primeira opção terapêutica foi a sulfadiazina e pirimetamina em 73,2% dos casos. (Tabela IV)

A média de dias de internamento foi 60,1 dias (DP 48,4, mín 10, máx 193). Todos os doentes (97,6%) apresentaram evolução favorável, à exceção de um que, tendo confirmação histológica de

TABELA IV - PRIMEIRA OPÇÃO TERAPÊUTICA		
Sulfadiazina + pirimetamina	30	73,2%
Clindamicina + pirimetamina	5	12,2%
Sulfametoxazol + trimetropim	3	7,3%
Atovaquona	1	2,4%
Dapsona + pirimetamina	1	2,4%
Atovaquona + pirimetamina	1	2,4%

TC, não recuperou e veio a falecer. Apesar da resposta favorável, três doentes (7,3%) vieram a falecer durante o internamento devido a outras infeções.

/ Discussão

A TC acometeu indivíduos infetados por VIH, na sua maioria jovens e do sexo masculino. Em cerca de metade dos doentes, a TC foi a primeira manifestação da infeção VIH. A maioria apresentava imunossupressão grave mas valores de linfócitos CD4 > 200 cé/l μ l foram também encontrados, tal como noutras séries, pelo que não devem excluir o diagnóstico.^{2,3}

Todos os doentes apresentavam sintomas ou sinais da doença, sendo que as manifestações clínicas mais frequentes foram a hemiparesia, febre, cefaleias, crise convulsiva e alteração do estado de consciência.

A ausência de anticorpos IgG em doentes com TC havia já sido descrita noutros estudos, podendo a sua explicação ser diversa.^{3,8,9} A incapacidade do método laboratorial para detetar pequenas quantidades de imunoglobulina pode ser uma explicação, devendo o seu resultado ser repetido sempre que o diagnóstico de TC seja provável.^{3,10,11} A primo-infeção ou a reativação em indivíduos incapazes de produzir anticorpos detetáveis são outras causas a considerar.^{10,11}

Os exames imagiológicos do SNC são um dos pilares do diagnóstico. Nesta série a maioria dos indivíduos realizou TC-CE, sendo a presença de lesões cerebrais múltiplas a alteração mais frequentemente encontrada.

Os principais diagnósticos diferenciais colocados foram os de abscesso cerebral, metastização cerebral e linfoma do sistema nervoso central. Sempre que a evolução do doente não seja a esperada ou os dados clínicos sejam conflitantes e não permitam excluir outros diagnósticos, a biópsia das lesões está indicada, tal como foi necessário em alguns doentes desta série.⁹

O seguimento regular em consulta e a *compliance* à terapêutica foram muito baixos, o que conduziu a uma baixa percentagem de doentes sob TARV e profilaxia e, portanto, com incapacidade para a reconstituição imunológica que pode levar à diminuição do risco de TC. O risco de desenvolvimento de TC em doente sob profilaxia com cotrimoxazole é de 0 a 2,4% e portanto esta deve ser sempre equacionada em indivíduos em que esta esteja indicada.^{9, 12, 13}

A taxa de mortalidade é considerável, sobretudo tratando-se de indivíduos jovens, mas contudo foi inferior à de outras séries (84%).³

/ Conclusão

A TC é uma infeção oportunista grave do SNC, que atinge, maioritariamente, indivíduos jovens e com imunossupressão grave. O rastreio da infeção por VIH, em particular na população com comportamentos de risco, e o estadiamento dos doentes infetados por VIH é fundamental na prevenção das infeções oportunistas. Atrasos no diagnóstico podem condicionar o surgimento de patologias graves (toxoplasmose, pneumocistose, etc.), com tempo de internamento prolongado e elevadas taxas de mortalidade. Por outro lado, apesar de terapêuticas altamente eficazes, a motivação na adesão ao tratamento é crucial para otimizar a resposta imunológica.

/ Bibliografia

- Luft BJ, Remington JS. AIDS commentary. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis.* 1988;157(1):1-6.
- Renold C, Sugar A, Chave JP, Perrin L, Delavelle J, Pizzolato G, et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1992;71(4):224-39.
- Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1643-8.
- Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS.* 1990;4(6):519-21.
- Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, Van Glabeke M, Clumeck N. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996;22(2):268-75.
- Cohn JA, McMeeking A, Cohen W, Jacobs J, Holzman RS. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med.* 1989;86(5):521-7.
- Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Lepout C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med.* 1993;329(14):995-1000.
- Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA.* 1984;252(7):913-7.
- DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, Stone DJ. Roentgenographic patterns of Pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with AIDS. *Chest.* 1987;91(3):323-7.
- Lepout C, Chene G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis.* 1996;173(1):91-7.
- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2001;33(10):1747-55.
- Gallant JE, Moore RD, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 1994;120(11):932-44.
- Carr A, Tindall B, Brew BJ, Marriott DJ, Harkness JL, Penny R, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1992;117(2):106-11.