

Toxoplasmose cerebral e medular: a propósito de um caso clínico

Cerebral and spinal cord toxoplasmosis: a clinical case report

Francisco Javier San Martín*, Teresa Baptista**, Carlos Araújo***

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de toxoplasmose cerebral e medular como primeira manifestação de SIDA (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida), num doente que desconhecia estar infectado por VIH 1 (Vírus de Imunodeficiência Humana tipo 1).

As infecções oportunistas surgem habitualmente, neste contexto, quando o número de linfócitos T CD4 + é inferior a 200 células/ μ L.

A toxoplasmose é a causa mais frequente de lesões focais do SNC (Sistema Nervoso Central) nos doentes infectados por VIH; no entanto, o envolvimento da medula espinhal por *Toxoplasma gondii* é muito raro. Desde 1988 apenas encontramos publicados na literatura um total de 16 casos.

Dado o facto da raridade do envolvimento medular da toxoplasmose, são efectuadas algumas considerações teóricas, focando a abordagem clínica da mielopatia no doente com infecção por VIH.

Palavras chave: SIDA, *Toxoplasma gondii*, RMN do eixo neural,

PCR para *Toxoplasma gondii*, prova terapêutica.

Abstract

The authors describe a case of cerebral and spinal cord Toxoplasmosis as the first manifestation of AIDS, in a patient who's HIV infection was unknown.

In this context, opportunistic infections usually appear, when the number of TCD4 lymphocytes are under 200 cells/ μ L.

*Toxoplasmosis is the most frequent cause of focal cerebral injuries in patients infected with HIV; however, Spinal cord injury due to *Toxoplasma gondii* is very unusual. We have only found a total of 16 published cases in the medical literature since 1988.*

Given the fact of the rarity of spinal cord injury by Toxoplasmosis, some theoretical considerations are made, focused on the clinical management of the Myelopathy in HIV patients.

*Key words: AIDS, *Toxoplasma gondii*, Cerebral and Spinal cord MRI, PCR for *Toxoplasma gondii*, therapeutic test.*

Introdução

As complicações neurológicas são habituais nos doentes com SIDA. Todos os níveis do sistema nervoso podem estar envolvidos, desde o encéfalo, à medula espinhal e ao sistema nervoso periférico.^{1,2}

As complicações cerebrais são as mais frequentes, sendo a toxoplasmose e o linfoma as causas principais de lesão parenquimatosa cerebral na SIDA.³ As

complicações medulares são muito mais raras que as cerebrais e entre estas, a mielopatia vacuolar e a mielite pelo VIH são as mais habituais, enquanto a toxoplasmose e o linfoma, raramente envolvem esta estrutura.⁴

A toxoplasmose é a infecção oportunista cerebral mais frequente nos doentes com infecção por VIH.^{2,3}

A mielopatia é uma forma muito rara de apresentação da infecção por *Toxoplasma gondii*, com a excepção da toxoplasmose congénita; no entanto, deve ser considerada no diagnóstico diferencial dos doentes com infecção VIH que apresentam sintomatologia de lesão intramedular.^{4,5,6}

A RMN (Ressonância Magnética Nuclear) do eixo neural, a PCR (Polimerase Chain Reaction) para *Toxoplasma gondii* no LCR (Líquido cefalorraquídeo), a resposta à terapêutica de forma empírica e eventualmente, a biopsia da lesão constituem os meios de diagnóstico essenciais para esta entidade.^{5,7}

* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna do Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar das Caldas de Rainha

** Assistente Hospitalar de Infeciologia do Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz

*** Assistente Graduado de Infeciologia do Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz

Serviço de Infeciologia e Medicina Tropical do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 26.09.06

Aceite para publicação a 08.02.08

Caso clínico

Homem de 37 anos, branco, aparentemente saudável, com história de relações sexuais não protegidas, que inicia, quatro meses antes do internamento, astenia, anorexia e febre, a que se associam, 3 meses antes do internamento, disestesias, diminuição progressiva da força dos membros inferiores, incontinência urinária e disfunção eréctil.

Ao exame objectivo á entrada apresentava febre e paraparesia com força grau 3, hipoestesia álgica com nível em D8 á esquerda e D10 á direita, e abolição da sensibilidade postural nos membros inferiores.

Do estudo analítico salientava-se: anemia normocítica normocrómica (Hb: 11,5 g/dL, VGM: 85,6 fL, CHCM: 34,7 g/dL), leucopenia com neutropenia discreta ($3500 \times 10^9/L$ e $1100 \times 10^9/L$, respectivamente), trombocitopenia discreta ($141\ 000 \times 10^9/L$), PCR (proteína C reactiva) elevada (16,8 mg/dL) e VS (velocidade de sedimentação na 1ª hora) elevada (85 mm).

A TC-CE (Tomografia computadorizada crânio-encefálica), realizada sem contraste endovenoso, não revelava alterações.

O LCR (líquido cefalorraquídeo) revelava, no exame citoquímico: hiperproteinorraquia, pleocitose com predomínio de células mononucleares e glicorraquia normal; no exame anatomopatológico: aumento dos elementos celulares mononucleados, linfócitos e monócitos (alguns com aspecto activado) e macrófagos, sugerindo meningite crónica. Nos exames bacteriológico, micobacteriológico, micológico e parasitológico, o LCR era negativo. A imunoelectroforese do LCR apresentava aumento de síntese intratecal de Ig G, sem bandas oligoclonais.

A serologia para VIH era positiva para VIH tipo 1 (confirmada por Western blot), sendo as populações linfocitárias: linfócitos T CD4+ (163 células/ μL), linfócitos T CD8+ (806 células/ μL) e apresentando carga viral, por bDNA_{50'}, (83 743 cópias/ml).

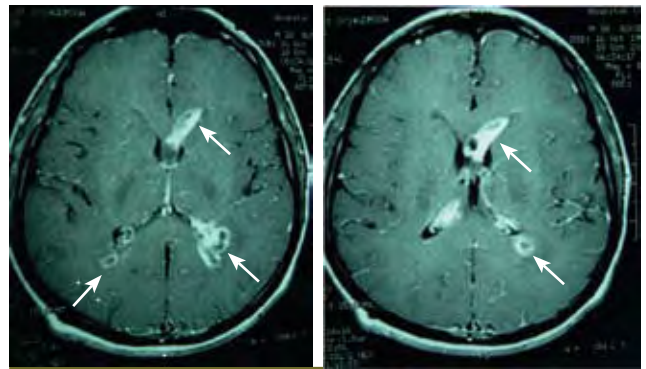
As hemoculturas revelaram-se negativas, a prova de Mantoux foi negativa.

As serologias para vírus neurotrópicos no soro e no LCR eram negativas. A VDRL no LCR era negativa.

A antigenemia para *Cryptococcus* no soro e no LCR era negativa.

As PCR para *Mycobacterium tuberculosis* e vírus Epstein-Barr no LCR são negativas, enquanto a PCR para *Toxoplasma gondii* no LCR revelou-se positiva.

A serologia para *Toxoplasma gondii* apresentava Ig



RMN-CE onde se observam lesões periventriculares e da ponta calosa bilaterais que captam contraste em anel irregular após gadolínio.

FIG. 1

G muito aumentada ($> 1200 U/L$) e Ig M negativa.

A RMN do eixo neural revelava: “Múltiplas lesões expansivas/infiltrativas periventriculares e, na ponta calosa, bilaterais isointensas em T2 com o córtex e com moderado edema perilesional. Á esquerda a lesão atinge o braço posterior da cápsula interna, seguindo a via piramidal, atingindo o pedúnculo cerebral e protuberância a esquerda. Após gadolínio, as lesões ganham contraste em anel irregular. Dilatação difusa da medula, principalmente a nível cervical, com hipersinal em T2 (edema). Após gadolínio, são evidentes ganhos de sinal nodulares ao longo de toda a periferia da medula, principalmente região posterior, sendo mais extensas entre C5 e D3, entre D8 e D10 e no cone” (Fig. 1 e 2).

Perante estes resultados assumiu-se que se tratava de toxoplasmose cerebral e medular. Iniciou terapêutica com sulfadiazina e pirimetamina, que cumpriu durante 6 semanas, com franca melhoria clínica; verificou-se quase normalização da força dos membros inferiores, com autonomia de marcha mas mantendo discreta hipoestesia álgica no segmento da perna e pé direitos, e disfunção eréctil. Simultaneamente, observou-se franca melhoria radiológica (Fig. 3 e 4).

Discussão

Um grande espectro de doenças envolve o SNC dos doentes com infecção por VIH: infecções oportunistas, neoplasias e até o próprio VIH.

As causas mais frequentes de lesão cerebral são a toxoplasmose, o linfoma e a leucoencefalopatia

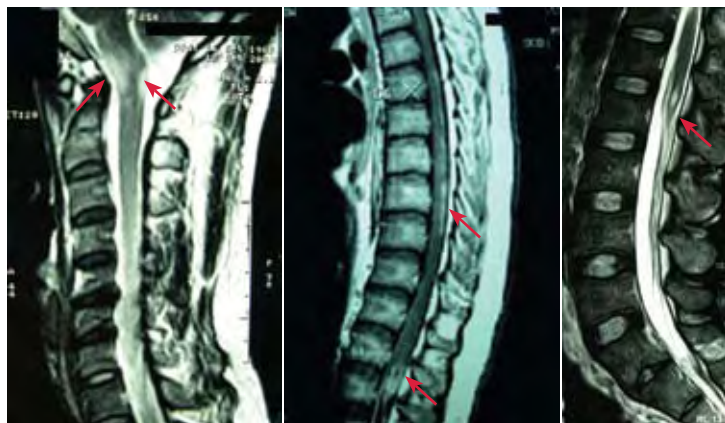


Figura 2. RMN da medula espinhal onde se observa dilatação difusa da medula, principalmente a nível cervical; e que, após gadolínio apresenta ganhos de sinal nodulares ao longo de toda a periferia da medula, principalmente região posterior, sendo mais extensas entre C5 e D3, entre D8 e D10 e no cone.

FIG. 2

multifocal progressiva (vírus JC).³

As lesões que envolvem a medula espinhal podem ser infecções, neoplasias e a mielopatia vacuolar.^{4,7} As infecções descritas são: as mielites virais (por vírus herpes simplex, varicela zoster, vírus citomegálico, vírus JC, vírus linfotrófico humano tipo 1, e o próprio VIH), as infecções micobacterianas, as infecções bacterianas (*Staphylococcus aureus*), as infecções fúngicas (*Cryptococcus neoformans*), as parasitoses (*Schistosoma*) e a neurosífilis. As neoplasias descritas a nível medular são: o linfoma (principalmente de células B) e os astrocitomas. A mielopatia vacuolar é uma entidade de etiologia não esclarecida, que habitualmente constitui diagnóstico de exclusão e que se caracteriza pela formação de edema vacuolar que afecta os cordões laterais e dorsais da medula cervical e torácica.^{4,8,9}

O diagnóstico diferencial da mielopatia é difícil, pela semelhança da clínica (febre, défices motores e/ou sensitivos), e ausência de imagens radiológicas patognomónicas das diferentes etiologias; pelo que é da conjunção dos vários dados clínicos e dos exames complementares que se pode inferir um diagnóstico etiológico.⁷

Em relação aos exames complementares, há a salientar que a RMN apresenta maior sensibilidade e definição na caracterização das lesões do SNC quando comparada com a TC CE.¹⁰ As lesões de toxoplasmose na TC apresentam-se como hipodensas/isodensas,

captando contraste de forma irregular em anel.¹¹ Na RMN, as lesões são mal definidas ou de baixa intensidade em T1 e isointensas ou hiperintensas em T2, circunscritas por maior sinal, correspondente ao halo de edema e, após administração de gadolínio, regista-se ganho irregular em forma de anel.^{8,10,11}

Alem da TC e a RMN, no diagnóstico diferencial com linfoma a Tomografia Computorizada Emissora de Positrões (PET) e a Tomografia Computorizada Emissora de Fotões (SPET) parece que podem vir a ajudar num futuro próximo.^{12,13}

Na análise do LCR, os exames citológico, bioquímico e imunoelctroforético revelam grande inespecificidade etiológica, sendo só orientadores do diagnóstico diferencial. No entanto, os exames cultural e anatomopatológico do LCR, as serologias para vírus neurotrópicos no LCR, a antigenemia para *Cryptococcus neoformans* no LCR, e a pesquisa no LCR por PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, vírus Epstein-Barr e *Toxoplasma gondii* podem constituir, pela sua positividade, valiosos dados para o diagnóstico etiológico. A PCR tem, neste contexto, particular interesse pela sua elevada



RMN-CE após terapêutica que revela a regressão das lesões encefálicas anteriormente observadas.

FIG. 3



RMN da medula espinhal após terapêutica, que revela a regressão das lesões que apresentava ao longo de toda a medula espinhal.

FIG. 4

especificidade.¹⁴

Na análise do soro, as serologias são só orientadoras para o diagnóstico, salientando que a serologia para toxoplasmose tem apenas valor preditivo positivo quando associada a outros dados diagnósticos; dado que a sua negatividade em doentes com grave depressão imunitária (células T CD4+ inferior a 100 células/ μ L) não tem significado, podendo tornar-se positiva após recuperação imunitária sob terapêutica anti-retroviral.^{15,16}

As hemoculturas podem ser, quando se revelam positivas, uma fonte importante para o diagnóstico etiológico.

A avaliação do estágio imunológico do doente permite estratificar a probabilidade das diferentes etiologias.³

A realização de prova terapêutica anti-toxoplasma pode consistir, em alguns casos, o dado mais consistente do diagnóstico, se existir resposta clínica e/ou imagiológica favorável entre o 7º e o 14º dias de tratamento.^{2,3}

A biópsia lesional está reservada para os casos em que tal resposta não se verifique, ou quando a imagiologia ou os outros meios complementares de diagnóstico são pouco esclarecedores.¹²

No caso em discussão foram a RMN compatível com Toxoplasmose, a positividade da serologia para *Toxoplasma gondii* no soro e a resposta à terapêutica anti-toxoplasma que proporcionaram o diagnóstico.

Conclusões

A toxoplasmose com envolvimento da medula espinhal é rara, no entanto, no contexto de imunossupressão associada à infecção por VIH, deve ser considerada no diagnóstico diferencial das lesões medulares.

A sua apresentação clínica habitual é variada e pode incluir: febre, paraparesia, défices sensitivos, incontinência de esfíncteres e disfunção eréctil.

O diagnóstico diferencial é muito amplo e inclui: linfoma e outras neoplasias, mielopatia vacuolar, mielite do VIH, mielite por vírus neurotrópicos, *Staphylococcus aureus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum* e parasitas como *Schistosoma spp.*

Para o diagnóstico de toxoplasmose cerebral e/ou medular é particularmente útil a RMN do eixo neural, o exame do LCR com pesquisa por PCR para *Toxoplasma gondii*, assim como a resposta positiva a terapêutica anti-toxoplasma e, eventualmente, a biópsia lesional. ■

Agradecimentos

Aos meus colegas do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Egas Moniz que apoiaram incondicionalmente esta minha iniciativa, da melhor forma científica e humana.

Bibliografia

- Rivas González P, Fernandez Guerrero ML. Central Nervous System infections in HIV patients in the era of High activity antiretroviral treatment. Rev Clin Esp 2005; 205 (6): 278-282.
- Moullignier A. HIV and the Central Nervous System. Rev Neurol (Paris) 2006; 162 (1): 22-42.
- Portegies P, Solod L, Cinque P. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol 2004; 11 (5): 297-304.
- Provenzale JM et al. Brain and Spine findings in AIDS patients. Radiol Clin North Am 1997; 35 (5): 1127-1166.
- Vyas R e Ebright JR. Toxoplasmosis of the spinal cord in a patient with AIDS: case report and review. Clin Inf Diseases 1996; 23: 1061-1065.
- Maciel E et al. Toxoplasma gondii myelitis in a patient with Adult T-cell Leukemia-Lymphoma. Arq Neuropsiquiatr 2000; 58(4): 1107-1109.
- Ghezzi A et al. Differential diagnosis of acute myelopathies. Neurol Sci 2001; 22: S60-S64.
- Thurnher MM et al. MRI of infections and neoplasms of Spine and Spinal cord in 55 patients with AIDS. Neuroradiology 2000; 42(8): 551-563.
- Sotolongo Pedro, Carrillo Pedro, Carrillo Carlos. Enfermedades de la medula espinal en el curso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Rev Cubana Med Dic 2003; 4(6): 0-0.

10. Offiah CE, Turnbull IW. The Imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol* 2006 ; 61 (5): 393-401.
11. Wilson BG. CT assessment of CNS complications of AIDS; *Radiol Technol* 2002 ; 73 (5): 424-437.
12. Smego RA Jr, Orlovic D, Wadula J. An Algorithm approach to intracranial mass lesion in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS*, 2006 ; 17 (4): 271-276.
13. Lorberboym M, Wallach F, Estok L. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and non-malignant lesions in AIDS patients. *J Nucl Med* 1998; 39 (8): 1366-1369.
14. Willis, Monte S. et al. Toxoplasma Infection: making the best use of Laboratory tests; *Infect Med* 2002; 19 (11): 522-532.
15. Montoya, JG; Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and Toxoplasmosis; *J Infect Dis (United States)* 2002; 185 (1): S73-S82.
16. Colombo FA, Vidal JE, Penalva de Oliveira AC. Diagnosis of cerebral Toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (10): 5044-5047.