

# Neuroimagem na Infecção Vírus da Imunodeficiência Humana



## Neuroimaging in Human Immunodeficiency Virus Infection

Bruno COSTA GOMES, Joana NUNES, Joana PINTO, Paula GOUVEIA, Rui Pedro PAIS  
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(S1):7-12

### RESUMO

**Introdução:** A infecção do Sistema Nervoso Central (SNC) pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) ocorre precocemente no curso da doença, estando associada a alterações que podem atingir qualquer nível do neuroeixo. A neuroimagem desempenha um papel cada vez mais importante, quer no diagnóstico, quer na monitorização destas complicações, que podem ser divididas em três categorias principais: lesões associadas directamente ao VIH, infecções oportunistas e neoplasias.

**Objectivos:** Identificar e descrever as alterações neuroradiológicas encontradas numa população de doentes VIH positivos.

**Métodos:** Estudo retrospectivo, com análise dos processos clínicos e revisão dos estudos neuroimagiológicos de doentes VIH positivos internados no Centro Hospitalar de Coimbra - E.P.E. no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Março de 2011.

**Resultados:** No período de estudo identificaram-se 337 episódios de internamento de doentes com infecção pelo VIH, correspondendo a um total de 196 pacientes. Destes, 88 foram submetidos a pelo menos um exame neuroimagiológico, apresentando uma idade média de 47,1 (27-89) anos, sendo que 75% eram do sexo masculino. Em 12,5% dos exames não se identificaram alterações de registo. Em 69,3% observou-se atrofia, em 31,2% a presença de lesões sequelares com etiologias diversas (vascular, infecciosa), tendo-se identificado oito casos de encefalite por VIH. Em 19,3% dos doentes diagnosticou-se a presença de infecção oportunista (11 casos de Toxoplasmose, quatro de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva, um de Tuberculose e um de Neurosífilis). Referem-se ainda 10 casos com evidências de lesões vasculares recentes. Embora, em alguns casos, consideradas no diagnóstico diferencial, na amostra deste estudo não se identificaram neoplasias.

**Conclusões:** O (re)conhecimento das alterações do SNC associadas à infecção por VIH e dos seus padrões imagiológicos é fulcral para o respectivo diagnóstico e estabelecimento de terapêutica adequada. As técnicas avançadas de Ressonância Magnética podem ter um papel importante neste contexto.

### ABSTRACT

**Introduction:** Central Nervous System (CNS) infection by Human Immunodeficiency Virus (HIV) occurs early in the course of the disease and is associated with changes that can reach any level of the neuroaxis. Neuroimaging plays an increasingly important role both in diagnosis and in longitudinal monitoring of these complications, which can be divided into three major categories: injuries directly associated with HIV, opportunistic infections and malignancies.

**Objectives:** To identify and to describe the neuroradiological changes found in a population of HIV positive patients.

**Methods:** Retrospective study with analysis of clinical processes and review of neuroimaging studies of HIV positive patients admitted to the Centro Hospitalar de Coimbra - E.P.E. in the period between 1<sup>st</sup> January 2008 and 31<sup>st</sup> March 2011.

**Results:** During the study period we identified 337 episodes of hospitalization of patients with HIV infection, accounting for a total of 196 patients. Of these, 88 underwent at least one neuroimaging examination, with a mean age of 47.1 (27-89) years, of which 75% were males. In 12.5% of the examinations we did not find any relevant changes. In 69.3% atrophy was observed, in 31.2% sequelae lesions with different aetiologies (vascular, infectious), and eight cases of HIV encephalitis were identified. In 19.3% of patients it was diagnosed the presence of an opportunistic infection (11 cases of toxoplasmosis, four of progressive multifocal leukoencephalopathy, one case of tuberculosis and one of neurosyphilis). There were also 10 cases with evidence of recent vascular lesions. Although considered in the differential diagnosis in some cases, in our sample we did not identify any case of tumours.

**Conclusions:** Recognition of CNS changes associated with HIV infection and of their imaging patterns is of critical importance to the establishment of the diagnosis and to the appropriate treatment. Advanced techniques of Magnetic Resonance Imaging may have an important role in this context.

### INTRODUÇÃO

Na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) o envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) ocorre precocemente. A presença deste vírus no Líquido Cefalo-Raquidiano (LCR) foi detectada tão cedo quanto ao fim de 15 dias após a inoculação intravenosa accidental,<sup>1</sup> mesmo antes da presença de anticorpos no sangue, permanecendo no SNC em toda a evolução da infecção. De facto, o VIH é um vírus neurotrópico e as drogas antirretrovirais apresentam uma fraca penetração numa barreira hemato-encefálica (BHE) que se encontra íntegra.<sup>2</sup>

Fisiopatologicamente é reconhecido que o VIH atravessa a BHE através de macrófagos infectados.<sup>3</sup> No SNC infecta e replica-se nas células da microglia. No entanto, os mecanismos que levam à disfunção e à morte neuronal, causadoras das manifestações neurológicas, permanecem ainda pouco conhecidos. Reconhece-se que não ocorre pela infecção directa dos neurónios,<sup>4</sup> sendo a teoria patogénica predominante a de que existe uma influência combinada da infecção VIH com a activação de células imunocompetentes, levando à libertação de neurotoxinas,

nomeadamente citocinas, que conduzem à referida disfunção neuronal.<sup>5,6</sup>

As complicações neurológicas em doentes infectados pelo VIH representam uma importante manifestação, ocorrendo em 40% a 70% dos doentes seropositivos no decurso da infecção,<sup>7,8</sup> sendo que a prevalência de alterações neuropatológicas em estudos necrópsicos pode atingir mais de 90%.<sup>9</sup> Os avanços no tratamento da infecção pelo VIH, nomeadamente com a introdução de terapias antiretrovirais de alta eficácia (HAART), aumentaram a sobrevivência destes pacientes, levando a um incremento da prevalência das complicações neurológicas associadas à infecção VIH.<sup>6</sup> As manifestações neurológicas associadas à infecção VIH são variadas e podem envolver qualquer nível do neuroeixo, sendo o principal determinante de susceptibilidade o grau de imunossupressão.<sup>6</sup> Podem resultar de lesões directamente associadas ao VIH (p. ex. encefalopatia VIH e mielopatia vacuolar), de infecções oportunistas (p. ex. vírus - Citomegalovírus, Vírus John Cunningham (JC), Vírus Herpes Simplex -, fúngicas - *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* -, bacterianas - micobactérias ou Neurossfilis - ou parasitárias - Toxoplasmose) ou de neoplasias (p. ex. Linfoma Primário do SNC).<sup>4</sup> Adicionalmente deve-se ter em consideração que a própria terapêutica instituída pode ser causa de complicações neurológicas, que os indivíduos VIH positivos podem ser afectados pelas mesmas doenças

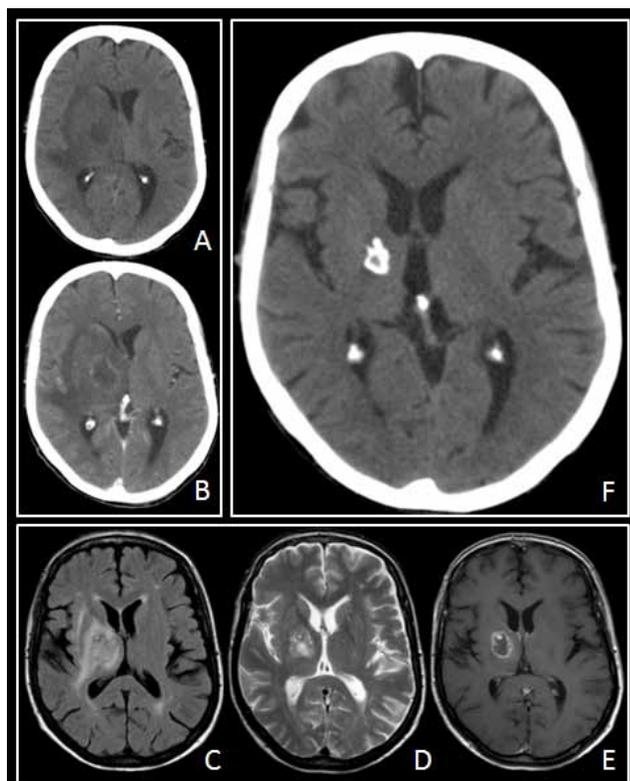
neurológicas que atingem os doentes seronegativos e que no mesmo indivíduo imunodeprimido podem ocorrer associações de diferentes etiologias simultaneamente.<sup>6</sup>

## OBJECTIVOS, MATERIAL E MÉTODOS

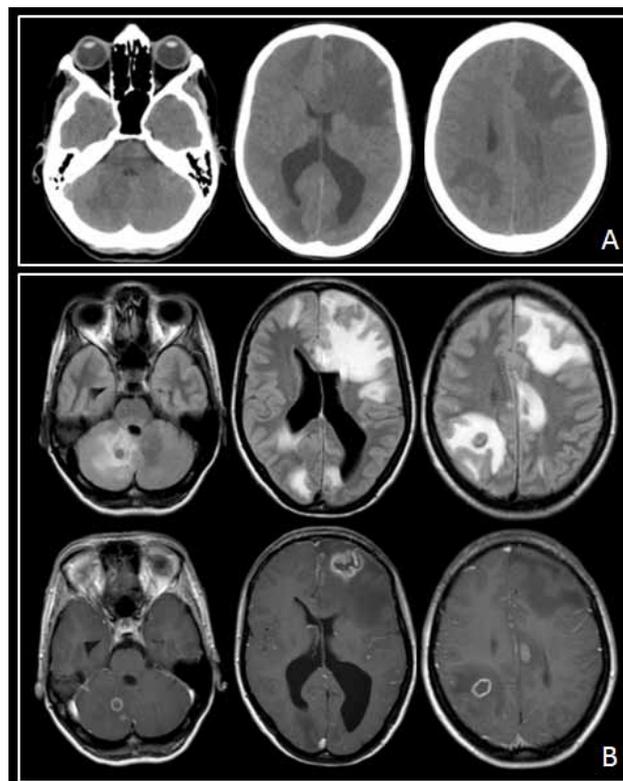
Com o objectivo de identificar, analisar e descrever as alterações neurorradiológicas encontradas numa população de doentes VIH positivos efectuou-se um estudo retrospectivo com análise dos processos clínicos e revisão dos estudos neuroimagiológicos de doentes VIH positivos internados no Centro Hospitalar de Coimbra - E.P.E., no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2008 e 31 de Março de 2011. A identificação desses doentes baseou-se nos dados fornecidos pelo Serviço de Estatística da referida instituição, mediante uma pesquisa utilizando os códigos 042 (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana), 07953 (infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, tipo 2) e 79571 (evidência serológica não específica do vírus da imunodeficiência humana) da codificação clínica ICD9.

## RESULTADOS

No período de estudo identificaram-se 337 episódios de internamento de doentes com infecção pelo VIH laboratorialmente confirmada, correspondendo a um total de 196 pacientes. Destes, 88 foram submetidos a pelo menos um



**Fig. 1** - Lesão sequestral calcificada de Toxoplasmose Cerebral. Lesão núcleo-capsular direita visualizada em TC (A), com marcado edema associado e realce em anel após contraste endovenoso (B). FLAIR (C), T2 (D) e T1 após contraste paramagnético (E) da mesma lesão. O estudo por TC oito meses após o inicial revelou calcificação sequestral da lesão (F).



**Fig. 2** - Lesões de Toxoplasmose Cerebral. Múltiplas lesões, com edema marcado, localizadas na interface cortico-subcortical e com realce em anel. A- TC, B- FLAIR e T1 após contraste paramagnético.

estudo neuroimagiológico. A maioria (51 doentes) foi estudada apenas com recurso a Tomografia Computadorizada (TC), cinco apenas com Ressonância Magnética (RM) e os restantes (31 doentes) com ambos. Foram assim revistos, pelos autores, um total de 207 exames neuroimagiológicos, correspondendo a 147 TC e 60 RM.

Os achados imagiológicos foram integrados com os dados clínicos e laboratoriais recolhidos, nomeadamente a partir de serologias e de liquorologias, para a determinação do diagnóstico. Assim, em 12,5% dos doentes (11 doentes) os respectivos exames foram considerados normais ou sem alterações significativas. Numa significativa maioria (69,3% ou 61 doentes) observou-se a presença de atrofia, dos quais a maioria (40 doentes) apresentava um padrão de envolvimento cortico-subcortical, sendo nos restantes (21 doentes) identificada atrofia cortical. Em 28 doentes (31,2% do total) verificou-se a presença de lesões sequelares, com variadas etiologias, entre as quais de natureza vascular e infecciosa (Fig. 1). Identificaram-se oito casos (9,1% dos doentes) de Encefalite VIH. Diagnosticaram-se 17 casos (19,3% dos doentes) de infecções oportunistas, entre os quais a maioria (11) foram casos de Toxoplasmose (Fig. 2), quatro casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP) (com identificação do Vírus JC no Líquor), um caso de Tuberculose e um de Neurosífilis. O caso de Tuberculose foi diagnosticado num homem de 42 anos, com uma

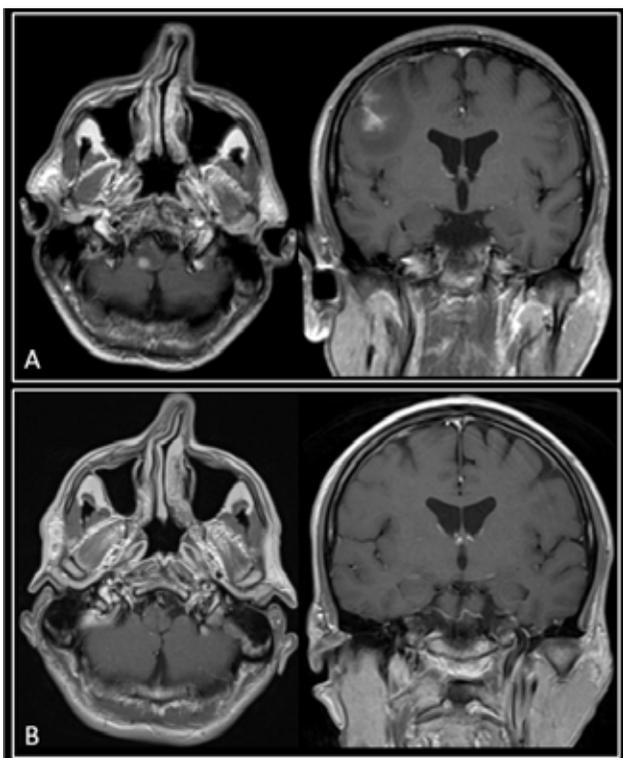


Fig. 3 - Tuberculose Cerebral. Ponderações em T1 após a administração de contraste paramagnético. O primeiro exame (A) revelou uma lesão bulbar posterior direita e outra fronto-lateral direita, com realce paquimeníngeo associado. O estudo posterior, após terapêutica anti-bacilífera (B), realizado após 19 meses depois, mostra resolução das lesões parenquimatosas, com persistência de muito discreto realce linear paquimeníngeo.

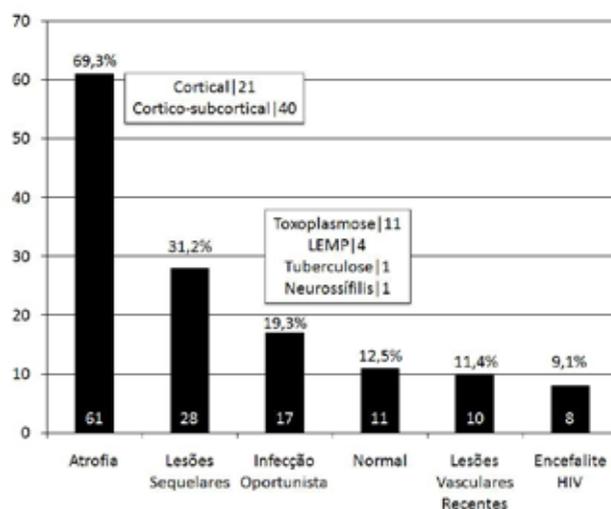


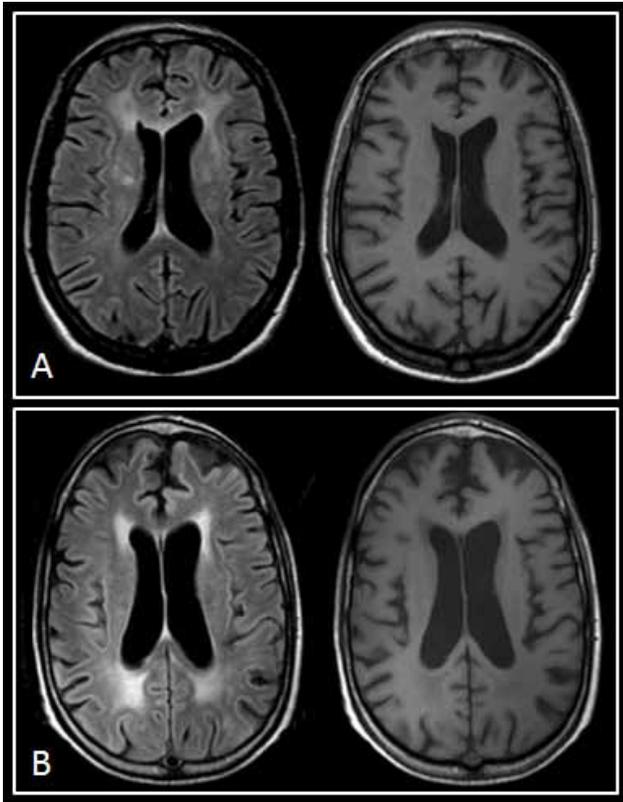
Fig. 4 - Achados neuroimagiológicos na população VIH estudada (LEMP - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva)

contagem de linfócitos CD4 de 23/ $\mu$ L e menos de 20 cópias VIH/mL, que no contexto de uma tuberculose disseminada desenvolveu queixas de tonturas e sensação de lipotímia. Objectivou-se a presença de duas lesões, uma em localização bulbar posterior direita e outra a nível fronto-lateral direito, associada esta última a realce paquimeníngeo, com resolução após terapêutica antibacilífera (Fig. 3). O caso de Neurosífilis ocorreu também num indivíduo do sexo masculino, com 52 anos e uma contagem de CD4 de 333/ $\mu$ L, com mais de 500000 cópias VIH/mL, que iniciou queixas de síndrome vertiginosa, objectivando-se ainda disartria e diminuição da força muscular. O estudo imagiológico revelou a presença de várias lesões vasculares isquémicas em diferentes fases evolutivas. Referem-se também 10 casos em que se observaram evidências de lesões vasculares recentes, principalmente de natureza isquémica (possivelmente num contexto de angiopatia VIH), incluindo um caso de trombose dos seios venosos, mas também de natureza hemorrágica (Fig. 4).

## DISCUSSÃO

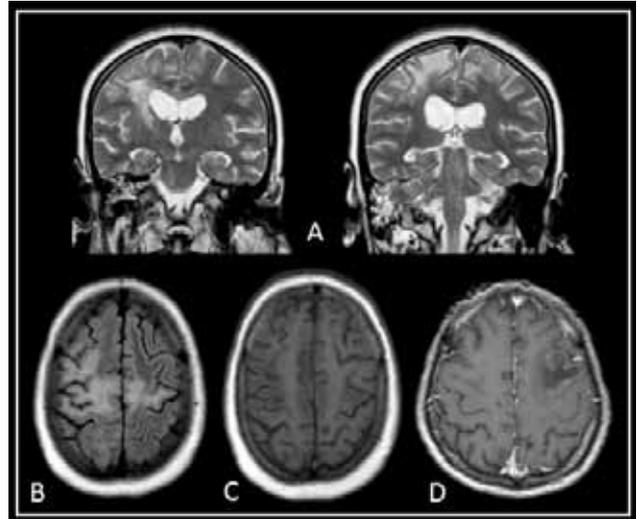
Comparativamente com os dados descritos na literatura observou-se, em concordância, que o achado mais comum nos estudos neuroimagiológicos efectuados foi o de atrofia, que se objectivou em cerca de 70% dos casos. Alguns estudos com pacientes sintomáticos demonstraram a presença de atrofia em 85% dos indivíduos.<sup>4</sup> De entre as infecções oportunistas, a Toxoplasmose cerebral foi a diagnosticada mais frequentemente (um caso em cada oito doentes seropositivos para o VIH). A literatura refere também que esta é a infecção oportunista mais comum do SNC.<sup>10</sup> Não foi identificado nenhum caso de infecção oportunista por fungos.

Na encefalite HIV, com oito casos identificados, são sugestivas a presença de lesões da substância branca periventricular e dos centros semi-ovais, normalmente isointensas em T1 (embora em alguns casos possam apresentar



**Fig. 5** - Encefalite VIH. A- FLAIR e T1, demonstrando lesões da substância branca periventricular, poupando as fibras em U, sem tradução em T1. Em alguns casos estas lesões podem ter discreto hipossinal em T1 (B).

ligeiro hipossinal), marcadamente hiperintensas nas ponderações de TR longo, poupando as fibras subcorticais em U e tendencialmente com envolvimento simétrico (Fig. 5). Não se observam efeito de massa ou realce associados, revelando o estudo por Espectroscopia Protónica aumento da Colina (Cho), diminuição do N-acetilaspártato (NAA) e aumento do mioinositol.<sup>10-13</sup> Os doentes com Encefalite HIV apresentam um contexto clínico de encefalopatia global. Nos casos de LEMP, em que o diagnóstico é determinado pela presença do vírus John Cunningham no LCR, as lesões da substância branca usualmente são subcorticais,



**Fig. 6** - Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva. Lesões hiperintensas em T2 (A) e FLAIR (B) da substância branca subcortical, com envolvimento das fibras em U e com tradução em T1 (C), apresentando hipossinal. Normalmente não se observa realce, mas pode existir realce periférico ocasional (D).

com envolvimento das fibras em U, apresentando um padrão multifocal e mais assimétrico. Apresentam-se com hiperintensidade em T2/FLAIR e marcadamente hipointensas em T1 (ajudando na diferenciação entre a LEMP e a Encefalite HIV) (Fig. 6). Com pouco ou nenhum efeito de massa, podem apresentar um realce periférico ocasional. A Espectroscopia Protónica revela aumento da Cho, diminuição do NAA e a presença de pico de Lípidos/Lactatos (Lip/Lac).<sup>10,11,14</sup> Os doentes normalmente apresentam-se com déficits neurológicos focais.

Neste estudo, e embora consideradas no diagnóstico diferencial, nomeadamente com a Toxoplasmose cerebral, não se identificaram neoplasias, especificamente nenhum caso de Linfoma Primário do SNC. Na verdade, uma das principais questões diagnósticas que se coloca em populações de doentes com infecção VIH, perante uma lesão endocraniana com efeito de massa, é o diagnóstico diferencial entre Toxoplasmose Cerebral e Linfoma Primário do SNC, que permita iniciar a terapêutica adequada, limi-

**Tabela 1:** Diagnóstico diferencial entre toxoplasmose Cerebral e Linfoma primário do SNC - Aspectos na RM estrutural

Toxoplasmose Cerebral	Linfoma Primário do SNC
Lesões múltiplas	Lesão única
Edema marcado	Edema ligeiro
Hiperintensidade central em T2	Hipointensidade central em T2
Localização nos gânglios da base e na interface cortico-subcortical	Extensão/realce subependimário
Realce em anel ou nodular	Realce sólido ou homogéneo
Presença de hemorragia	Envolvimento ventricular

SNC - sistema nervoso central

tando simultaneamente a necessidade de estudos invasivos. Embora existam alguns aspectos que possam sugerir o diagnóstico diferencial (Tabela 1), estas duas entidades não podem ser destrincháveis de maneira fidedigna através do uso das técnicas estruturais convencionais de RM.<sup>4,10</sup> A resposta à terapêutica anti-toxoplasma fornece um diagnóstico presuntivo. Esta deve verificar-se aproximadamente 10 dias após a sua instituição com redução do número, tamanho, edema e efeito de massa das lesões, embora a resolução completa possa levar até seis meses.<sup>15</sup> Apesar disso em algumas situações é necessária biópsia cerebral para estabelecimento do diagnóstico.<sup>10</sup> As técnicas avançadas de RM, nomeadamente a Espectroscopia Protónica e a RM de Perfusão são promissoras no que refere ao aumento da capacidade de diferenciação diagnóstica não invasiva, permitindo seleccionar pacientes para biópsia ou para tratamento médico empírico.<sup>4,12,16</sup> Assim na Espectroscopia Protónica a Toxoplasmose está geralmente associada a um aumento moderado da Cho, diminuição ligeira a moderada do pico de NAA e à presença de um pico de Lípidos/Lactatos (Lip/Lac). Já no Linfoma Primário do SNC observa-se tipicamente um aumento marcado da Cho, diminuição acentuada do NAA e a presença de Lip/Lac (Fig. 7).<sup>12,16,17</sup> No que se refere à RM de perfusão observa-se na Toxoplasmose Cerebral uma redução no Volume Sanguíneo Cerebral regional (rCBV) provavelmente atribuível à ausência de vascularização no abscesso, e aumento do rCBV no linfoma, reflectindo a sua hipervascularidade.<sup>18,19</sup> Também algumas técnicas de Medicina Nuclear podem auxiliar na discriminação diagnóstica: a SPECT com Tálzio-201 é positiva no Linfoma e negativa nas situações infecciosas, nomeadamente na Toxoplasmose;<sup>20</sup> o FDG-PET mostra o Linfoma Primário do SNC metabolicamente activo diferenciando-o da Toxoplasmose, metabolicamente inactiva.<sup>21</sup>

## CONCLUSÃO

O SNC encontra-se particularmente susceptível na infecção pelo VIH. Tal como referido durante este trabalho, ele pode ser afectado por diversas anomalias neste contexto, muitas das quais são tratáveis. No entanto, na ausência de um diagnóstico atempado que permita a instituição expedita do tratamento adequado, acarretam significativa morbidade e mortalidade. Assim, o conhecimento destas anomalias e dos seus aspectos característicos de neuroimagem são fundamentais.

A neuroimagem tem actualmente um papel cada vez mais fundamental na avaliação do envolvimento do SNC na infecção VIH, não só no diagnóstico precoce e no diagnóstico diferencial, nomeadamente através do uso de técnicas avançadas de RM, mas também na monitorização longitudinal destas condições, permitindo avaliar a resposta à terapêutica instituída.

## REFERÊNCIAS

- Davis LE, Hjelle BL, Miller VE, Palmer DL, Llewellyn AL, Merlin TL, et al. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1992;42:1736-1739.
- McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, et al. Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease. *J Neurovirol* 2003;9:205-221.

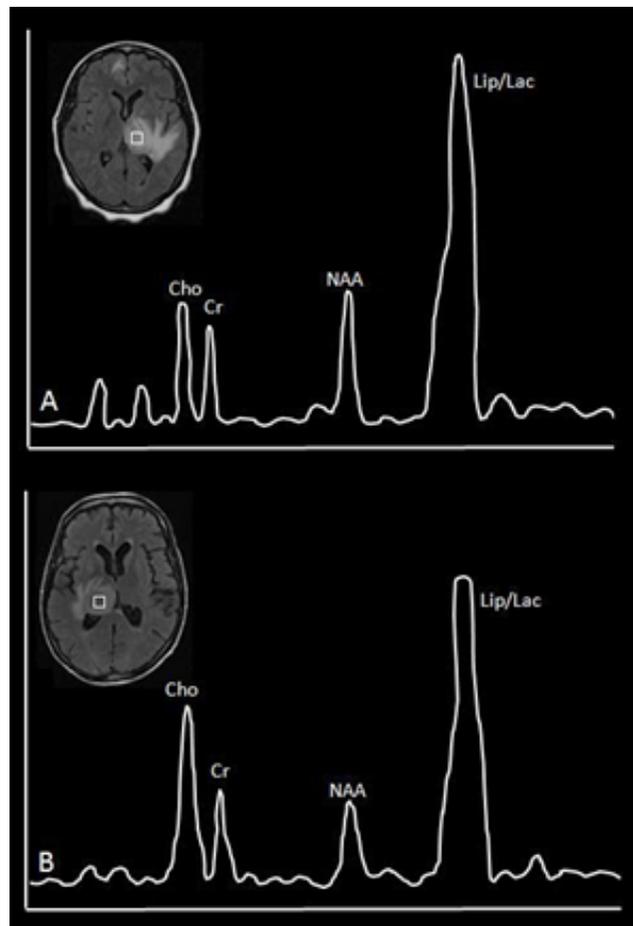


Fig. 7 - Espectroscopia Protónica no diagnóstico diferencial entre Toxoplasmose Cerebral (A) e Linfoma Primário do SNC (B) (TE=35ms). Na Toxoplasmose observa-se aumento moderado do ratio Cho/Cr, diminuição do ratio NAA/Cr e pico de Lip/Lac. No Linfoma Primário do SNC existe aumento marcado do ratio Cho/Cr, diminuição marcada do ratio NAA/Cr e a presença de Lip/Lac. Cho - Colina, Cr - Creatina, NAA - N-acetilaspartato, Lip/Lac - Lípidos/Lactatos.

## CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

## FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.

## NOTA EDITORIAL

O presente Suplemento foi realizado mediante encomenda pela Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia, entidade jurídica sem fins lucrativos.

- ARTIGO ORIGINAL
3. Lawrence DM, Major EO. HIV-1 and the brain: connections between HIV-1-associated dementia, neuropathology and neuroimmunology. *Microbes Infect* 2002;4:301-308.
  4. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the Brain in HIV-1-Infected Patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2008;18:93-117;viii.
  5. Rausch DM, Davis MR. HIV in the CNS: pathogenic relationships to systemic HIV disease and other CNS disease. *J Neurovirol* 2001;7:85-96.
  6. Christo PP. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:242-247.
  7. Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 1994;121:769-785.
  8. Price RW. Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 1996;348:445-452.
  9. Chimelli L, Rosemberg S, Hahn MD, Lopes MB, Netto MB. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18:478-488.
  10. Bakshi R. Neuroimaging of HIV and AIDS related illnesses: a review. *Front Biosci* 2004;9:632-646.
  11. ATLAS SW. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009;949-55.
  12. Chang L, Miller BL, McBride D, Cornford M, Oropilla G, Buchthal S, et al. Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197:525-531.
  13. Laubenberger J, Häussinger D, Bayer S, Thielemann S, Schneider B, Munding A, et al. HIV-related metabolic abnormalities in the brain: depiction with proton MR spectroscopy with short echo-time. *Radiology* 1996;199:805-810.
  14. Simone IL, Federico F, Tortorella C, Andreula CF, Zimatore GB, Gianini P, et al. Localised 1H-MR spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:516-523.
  15. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum S. Neurological manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62:475-495.
  16. Walot I, Miller BL, Chang L, Mehninger CM. Neuroimaging findings in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:906-919.
  17. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MN, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197:649-654.
  18. Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology* 1998;208:663-669.
  19. Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, Hirai T, Ikushima I, Liang L, et al. Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas: a preliminary report. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:232-237.
  20. Ruiz A, Ganz WI, Post MJ, Camp A, Landy H, Mallin W, et al. Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:1885-1894.
  21. Villringer K, Jäger H, Dichgans M, Ziegler S, Poppinger J, Herz M, et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:532-536.