

بیمار HIV مثبت با اختلال حافظه، تکلم و همی‌پارزی

آزاده بیگلرزاده^۱، امین بجدی^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری، گروه بیماریهای عفونی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار، دکتری تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری، گروه بیماریهای عفونی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

نویسنده مسؤول: امین بجدی

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، میدان امام رضا(ع)، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا(ع)، گروه بیماریهای عفونی. تلفن: ۰۵۱۳۶۰۶۳۳۹۷
پست الکترونیکی: BojdyA@mums.ac.ir

خلاصه

سیر بستری پارزی اندام تحتانی بیمار گسترش و قدرت عضلانی اندام تحتانی به یک پنجم کاهش یافت، به گونه‌ای که بیمار قادر به راه رفتن نبود. MRI مغز انجام و تشخیص معلوم شد. بیمار با داروهای ضد HIV و پیگیری سرپایی مرخص شد.

بیمار جوان HIV مثبت تحت درمان آنتی رتروویرال نامنظم با ووناویر، که از ۲ هفته قبل از مراجعه بطور ناگهانی دچار پارزی نیمه راست بدن به همراه اختلال حافظه دورو کندی تکلم شده است. در

معرفی بیمار

بیمار آقای ۳۰ ساله، HIV مثبت که از ۲ هفته پیش از مراجعه بطور ناگهانی دچار پارزی نیمه راست بدن به همراه اختلال حافظه دور و کندی تکلم شده است. در ابتدای مراجعه به مرکز بهداشت بیمار CD4 اندازه‌گیری شده و با شمارش سلولهای CD4 + معادل ۱۴، جهت بررسیهای تشخیصی به این مرکز ارجاع شده است.

ضایعات پوستی متعدد با حاشیه مشخص رؤیت شد که مطرح کننده ضایعات قارچی و تحت درمان بود. در معاینه نورولوژی، چینهای پوستی ناحیه صورت نرمال و قدرت عضلانی اندام فوقانی چپ نرمال و اندام فوقانی راست یک پنجم و به وضوح کاهش یافته بود. در معاینه اندام تحتانی چپ قدرت عضلانی نرمال بود، ولی اندام تحتانی راست قدرت عضلانی سه پنجم داشت. بیمار از بی‌اختیاری ادرار و مدفوع نیز شکایتی نداشت.

بیمار از حدود سه سال پیش تحت درمان آنتی‌رتروویرال با ووناویر(تنوفویر+ افاویرنز+ امتریسیتابین) بوده است، اما طی این مدت مصرف صحیح دارو نداشته و طی ۴ ماه اخیر مصرف دارو منظم بوده است.

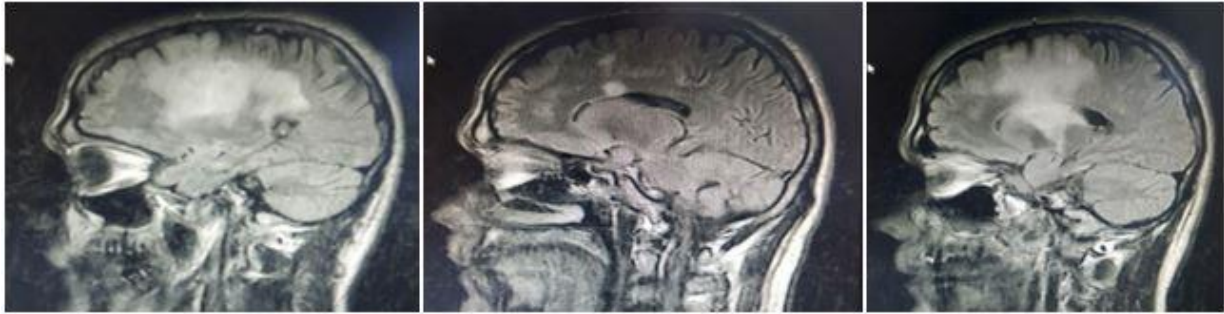
در آزمایشهای بیمار، در ابتدا لکوپنیک ۳۲۰۰ بود که در آزمایشات بعدی اصلاح شد و به ۱۱۰۰۰ رسید. اندازه‌گیری ایمونوگلوبین (IgG) ضد توکسوپلاسما پایین و VDRL بیمار منفی بود. ESR و CRP بیمار در محدوده نرمال بود. در ابتدای بستری بیمار با احتمال شکست درمان آنتی رتروویرال، رژیم وی به آباکاویر+ لامی وودین و کلترا (لوپیناویر+ ریتوناویر) و با احتمال مطرح بودن آنسفالیت توکسوپلاسمایی، پیریمتامینو سولفادایازین تجویز شد که به دلیل عدم وجود پیریمتامین، تحت درمان با کوتریموکسازول قرار گرفت. در سیر بستری پارزی اندام تحتانی بیمار پیشرفت پیدا کرد و قدرت

بیمار، در بدو مراجعه، هوشیار و علایم حیاتی وی پایدار بود. در معاینه سر و گردن ضایعات پوسته‌ریزی‌دهنده به همراه اریتم دارد که سابقه پیشین درمانیت سبوریک را نیز ذکر می‌کند؛ در معاینه قفسه سینه و شکم مورد خاصی مشاهده نشد؛ در معاینه اندامها

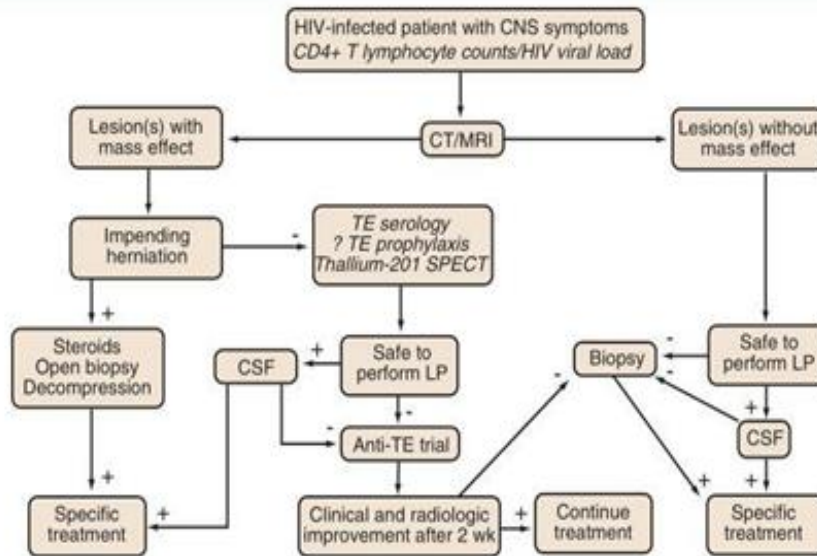
احتمال اثر فشاری LP برای بیمار انجام نشد و بیمار با توصیه به مصرف صحیح داروهای ART^{۱۷} که جدیداً شروع شده و پیگیری سرپایی، مرخص شد.

عضلانی اندام تحتانی به یک پنجم کاهش یافت؛ به گونه‌ای که بیمار قادر به راه رفتن نبود.

در MRI انجام شده از مغز بیمار، یافته‌ها منطبق بر PML^{۱۶} بود (شکل ۱) و درمان ضد توکسوپلاسموزیس قطع شد. با توجه به



شکل ۱: نواحی هایپر سیگنال در T2 و FLAIR و هایپوسیگنال در T1 در فرونتوپریئال راست و چپ با شروع از پوسترئور لیمب کپسول داخلی چپ و با گسترش به ماده سفید عمقی پری و نتریگولار و سنتروم سمی اوایل و همچنین تا های پریئال و درگیری کورپوس کالوزوم در قسمت میانی رؤیت می‌شود که فاقد انهنسمنت همراه با ادم مختصر در اطراف است که می‌تواند مطرح‌کننده ضایعات دمیلیزان باشد.



شکل ۲: برخورد با ضایعات توده‌ای در CNS (۱)

توکسوپلاسموز مغزی علت اصلی ضایعات سیستم عصبی مرکزی (CNS) در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی اکتسابی با سرولوژی مثبت توکسوپلاسم و بدون درمان آنتی رتروویرال است

**ضایعات مغزی در بیماران HIV
 آنسفالیت توکسوپلاسمایی (TE^{۱۸})**

¹⁸ Toxoplasma Encephalitis

¹⁶ Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

¹⁷ Anti-Retroviral Treatment

تقریباً در تمام بیماران در بررسی با سی تی اسکن و MRI مغز، ضایعات CNS دیده می‌شود. دو سوم موارد ضایعات متعدد دارند و در ۹۰ درصد موارد بعد از تجویز کنتراست Ring Enhancement رؤیت می‌شود. MRI نسبت به سی تی اسکن حساستر است. در کل ضایعات در محل تلاقی کورتیکومدولاری، در ماده سفید یا در گانگلیونهای بازال لوكالیزه و با ادم اطراف محاصره شده‌اند و اثر فشاری روی ساختمانهای اطراف ایجاد می‌کند. خصوصیات نورولوژیک در TE پاتوگنومونیک نیست و ممکن است در شرایط دیگری مثل لنفوم اولیه مغز نیز دیده شود.

بیوپسی مغز

به دلیل دریافت پاسخ درمانی مناسب، برای تشخیص TE نیازی به بررسی هیستولوژیک نیست و درمان تجربی بر اساس یافته‌های بالینی و تظاهرات رادیولوژیک شروع می‌شود. در بررسی هیستولوژیک به طور عمده آبنه‌های نکروتیک با ترومبوز عروق خونی و نکروز مشهود است.

درمان

درمان شامل ترکیب پریمتامین و سولفادایزین است که سبب مهار متابولیسم فولیک اسید مورد نیاز برای پارازیت می‌شود. با از درمان موثر، بهبود علائم نورولوژیک بالینی پس از سه روز، در نیمی از بیماران و پس از سه روز، در بیشتر بیماران مشاهده می‌شود. میزان مورتالیتی در سال اول از ۱۰ تا ۶۰ درصد دیده می‌شود و در ۳۷ درصد موارد عوارض نورولوژیک دائمی به جا می‌گذارد.

لنفوم اولیه CNS

علائم بالینی

در بیشتر موارد، علائم به صورت تحت حاد از چند هفته تا چند ماه است. کنفوزیون، خواب‌آلودگی و کاهش حافظه شایعترین علائم هستند. با پیشرفت بیماری علائمی مثل همی‌پارزی، افزایش، تشنج و فلج اعصاب مغزی ظاهر می‌شود. تب، سردرد و علائم عمومی اغلب وجود ندارند که این به افتراق بیماری از TE کمک می‌کند.

(۲). سرورپیوالانس توکسوپلازما در بیماران HIV مثبت در مطالعه‌ای در شمال ایران در مازندران بالا و به بیش از ۹۵ درصد می‌رسد. (۳) شایعترین درگیری مغزی در بیماران مبتلا به HIV، آنسفالیت توکسوپلاسمایی (TE) بوده است. TE به علت فعال شدن مجدد عفونت نهفته توکسوپلازما گوندی به علت فقدان ایمنی سلولی ایجاد می‌شود و در حال حاضر به علت تجویز کوتریموکسازول برای پوشش PCP میزان آن کاهش یافته است.

علائم بالینی

۹۰ درصد بیماران مبتلا، شمارش سلولهای CD4 + کمتر از ۲۰۰ دارند و ۷۵ درصد آنها کمتر از ۱۰۰ دارند. علائم بیماری شامل سردرد، کاهش سطح هوشیاری به صورت گیجی یا خواب‌آلودگی است. تب، تشنج در ۳۰ درصد بیماران دیده می‌شود. ۷۰ درصد از بیماران علائم نورولوژیک فوکال دارند. عموماً بیماری از چند روز تا یک ماه طول می‌کشد.

بررسی آزمایشگاهی

همانطور که اشاره شد، اکثر موارد بیماری به علت فعال شدن مجدد یک عفونت نهفته است. بنابراین سطح IgG ضدتوکسوپلازما در سرم بیماران قابل تشخیص است. اندازه‌گیری تیتر آنتی بادی برای تایید تشخیص مفید نیست و یک تست منفی نشان دهنده نیاز به بررسی سایر تشخیص‌ها است، در حالی که یک تست مثبت هم به معنی تایید تشخیص نخواهد بود. غلظت پروتئین CSF افزایش مختصر همراه با پولئوسیتوز متوسط دارد، ولی علامتی غیر اختصاصی است و امکان دارد با خود عفونت HIV در ارتباط باشد. کاهش گلوکز بصورت مختصر در CSF رؤیت می‌شود اما یک یافته ثابت نیست. PCR مایع مغزی نخاعی جهت شناسایی DNA توکسوپلازما در مقایسه با سایر پاتوژنها، کمتر مفید است. آنالیز CSF بیشتر جهت رد سایر تشخیصها به کار می‌رود تا تایید تشخیص آنسفالیت توکسوپلاسمایی.

تصویربرداری

در صورت ضعف سیستم ایمنی فعالیت مجدد ویروس ایجاد شده و سبب عفونت ایگوندندروسیتها می‌شود و دمی‌لینیزاسیون مولتی فوکال در CNS ایجاد می‌کند. در مطالعه‌ای در ایران و در شهر اصفهان، در بررسی ادرار ۱۰۰ بیمار پیوند کلیه، ۴۳ بیمار آرتریت روماتوئید، و ۱۰۰ فرد سالم، ۳۱ مورد مثبت گزارش شد و ژنوتیپهای ۱، ۳ و ۴ برای اولین بار در ایران و ژنوتیپ ۳ به عنوان ژنوتیپ غالب در ایران گزارش شد. (۴)

علایم بالینی

علایم شامل ضعف اندام تحتانی، تغییر وضعیت منتال، آتاکسی و علایم بینایی همراه شامل آنوپسی، دیپلوی و فلج عصب ۳ است.

یافته های آزمایشگاهی

آنالیز CSF در محدوده نرمال بوده یا افزایش مختصر در WBC یا پروتیین دارد. در بیمارانی که ART نمی‌گیرند تعیین JCV PCR در CSF حساسیتی حدود ۷۴ تا ۹۲ درصد و ویژگی ۹۲ تا ۹۶ درصد دارد اما در بیمارانی که ART می‌گیرند حساسیت این تست به ۵۸ درصد کاهش پیدا می‌کند. امکان دارد برای تایید PML بیوپسی مغز کمک کننده باشد.

تصویر برداری

MRI نسبت به سی‌تی‌اسکن حساستر است. ضایعات PML بعد از تزریق ماده حاجب *enhancement* پیدا نمی‌کنند؛ ضایعات ادم اطراف نداشته و اثرات فشاری بر ساختمانهای اطراف ایجاد نمی‌کند. اغلب ضایعات دوطرفه، غیرقرینه، در نواحی پری و تریکولار و ساب کورتیکال ماده سفید و با حدود مشخص هستند.

درمان

هیچ درمان اختصاصی برای PML وجود ندارد و بهترین درمان آن ART است. PML در بیماران HIV پیشرفته سیر سریع داشته و در عرض ۲ تا ۴ ماه منجر به مرگ می‌شود.

هنگامی که بیماری تشخیص داده می‌شود، متوسط شمارش تعداد سلولهای CD4+ معمولاً خیلی پایین و در حدود ۵۰ است.

یافته های آزمایشگاهی

در این بیماران، پلیوسیتوز مونونوکلتر خفیف و افزایش در غلظت پروتیین CSF مشاهده می‌شود، اما این علایم غیر اختصاصی است. آنالیز و بررسی سیتولوژی CSF مهم است و سلولهای لنفوماتوز بدخیم که تایید کننده‌ی تشخیص است مشاهده می‌شود.

تصویر برداری

یافته های سی‌تی‌اسکن مغز و MRI منطبق بر تومور CNS است. Enhancement در ناحیه ساب اپاندیمال برای لنفوم CNS بیشتر اختصاصی است، اما به ندرت دیده می‌شود و ضایعات در کورپوس کالوزوم و ماده سفید پری و تریکولار یا کورتکس لوکالیزه می‌شود. ممکن است ادم اطراف ضایعه ایجاد شود که می‌تواند اثرات فشاری بر ساختمان های مجاور بگذارد.

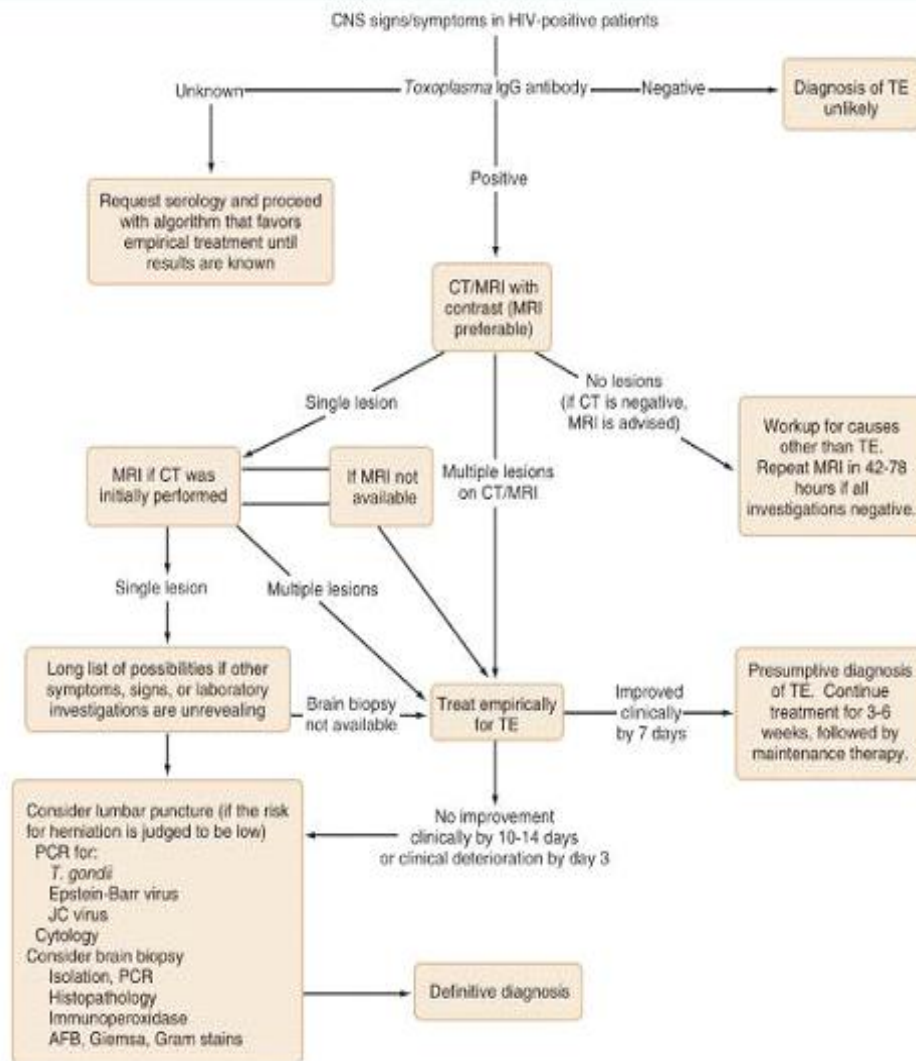
اگر سیتولوژی CSF منفی باشد، بیوپسی مغز تحت گاید سی‌تی‌اسکنیا MRI تنها راه تشخیص است.

درمان

در بیماران HIV منفی مبتلا به لنفوم، پاسخ به درمان با استروئید مشاهده شده است، ولی بیماران مبتلا به HIV هیچ پاسخ مناسبی به کورتون ندارند. رادیاسیون کامل مغز در عرض سه هفته همراه با استروئید برای کاهش ادم مغزی داده می‌شود. درمان آنتی رتروویرال (ART) منجر به بهبود بیماری در بیماران مبتلا به HIV شده است.

لوکوانسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML)

PML بوسیله ویروس JC- (John Cunningham) ایجاد می‌شود که یک پولیو ویروس است و حدود ۹۰ درصد افراد نرمال را آلوده می‌کند و در کلیه‌ها بدون ایجاد بیماری مخفی می‌ماند و



شکل ۳: برخورد تشخیصی با علایم و نشانه‌های سیستم اعصاب مرکزی مشکوک به توکسوپلاسموز در بیماران اوده به HIV

References

- Omar K. Neurologic Diseases Caused by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Opportunistic Infections In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. P.1574-89.
- Anahita Sadeghi, Behrouz Navabakhsh, Leila Aghaghazvini. Thinking outside the cranium. Iran J Neurol. 2014 Jul 4; 13(3): 188-190.
- Rahimi MT, Mahdavi SA, Javadian B. et. al. High Seroprevalence of Toxoplasma gondii Antibody in HIV/AIDS Individuals from North of Iran. Iran J Parasitol. 2015; 10(4):584-9.
- Atyabi SR, Bouzari M, Kardi MT. John Cunningham (JC) virus genotypes in kidney transplant recipients, rheumatoid arthritis patients and healthy individuals in Isfahan, Iran. J Med Virol. 2017; 89(2):337-344.