



# Immunokomprimeeritud patsientide neuroinfektsioonid

Daniil Dementjev



# Sissejuhatus

- Immuunsuse langus võib olla kas kaasasündinud või omandatud
  - Omandatud immuunsuse languse põhjuseid on palju: HIV/AIDS, organi/luuüdi transplantatsioon, vähk, glukokortikoid-ravi, splenektoomia, trauma
- Eluohtliku infektsiooni ning tüsistuste risk on IK patsientidel märgatavalt suurem
- Ravi peab alustama võimalikult kiiresti
- Radioloogial on tähtis roll KNS infektsioonide diagnostikas
- Infektsioonid võivad olla bakteriaalsed, viiruslikud, fungaalsed, parasitaarsed
- Haiguse kulg sõltub tüübist, immuunsuse languse raskusest ning põhjusest ja ravist

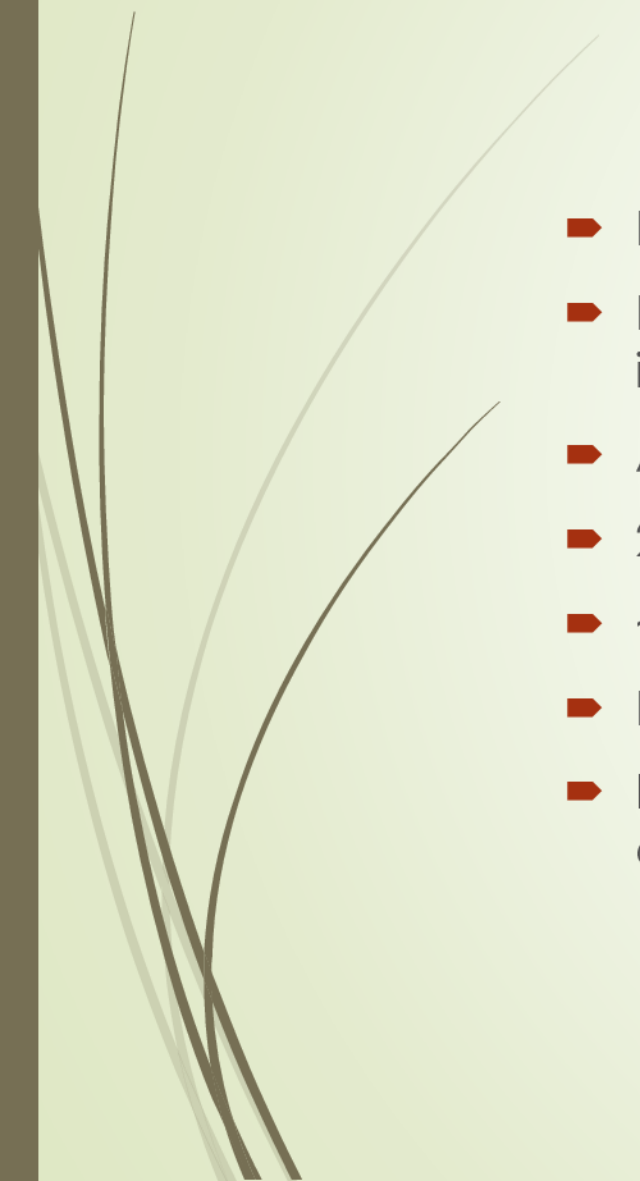


# Radioloogilised meetodid

- Peamine meetod on MRI
- Soovitav protokoll:
  - T1, T1+C — anatoomia ning ringjalt kontrasteeruvate lesioonide hindamine
  - T2/FLAIR — valgeaine lesioonide hindamine, (FLAIR+C) meningiidi diagnostikas,
  - SWI/T2\* — mikroverdumiste hindamiseks, fungaalsete ja bakteriaalsete abstsesside eristamine
  - DWI/ADC — kontrasteeruvate lesioonide iseloomustamine ning eristamine
  - MR perfusioon — tuumorite ja mts eristamine mittemaliigsetest kolletest (tuumorites (peale lümfoomi) rCBV ↑, infektsioonides rCBV ↓)
  - MR spektroskoopia — tuberkuloomi, fungaalsete abstsesside, lümfoomi, tuumorite eristamine



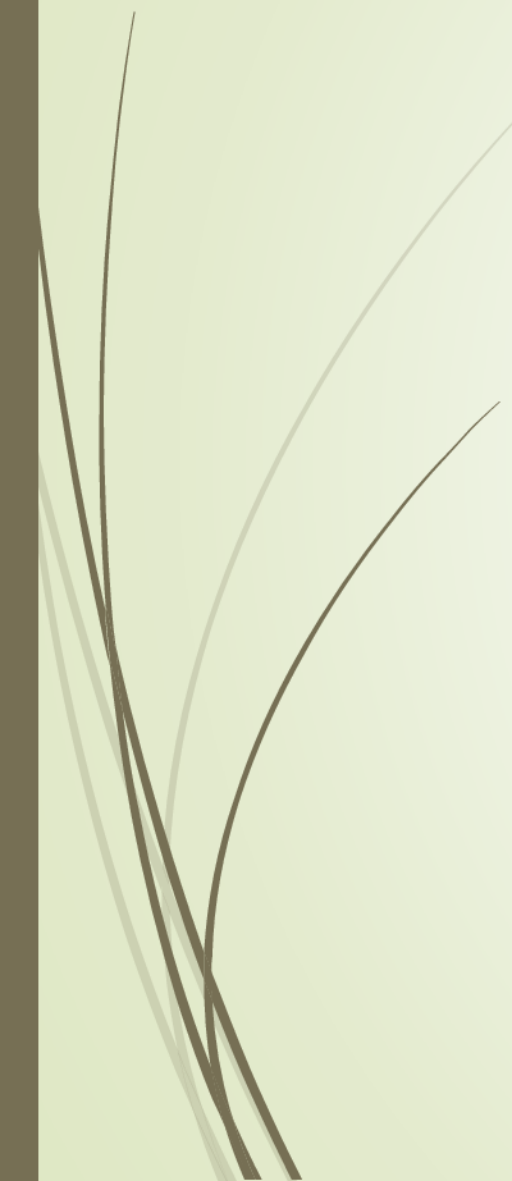
# HIV/AIDS



- HI viirus (*lentivirus* gen.) nakatab CD4+ T-rakud
- Lõppstaadium on AIDS (CD4+ T-rakud  $<200/\mu\text{L}$  või AIDS-spetsiifiliste haiguste ilmumine)
- AIDS'ini progressioon ilma ravita kestab 2-15a (~10a)
- 2019a. lõpus maailmas ~38mil pt.
- ~690 000 inimesi on surnud AIDS-seotud haigustest
- Eestis on registreeritud 147j. 2020a. (11,1/1t)
- Immuunsuse languse lisaks põhjustab HIV neur. sümptomeid ilma oportunistlike infektsioonideta (läbib HEB'i, kahjustab KNS)



# Patofüsioloogia

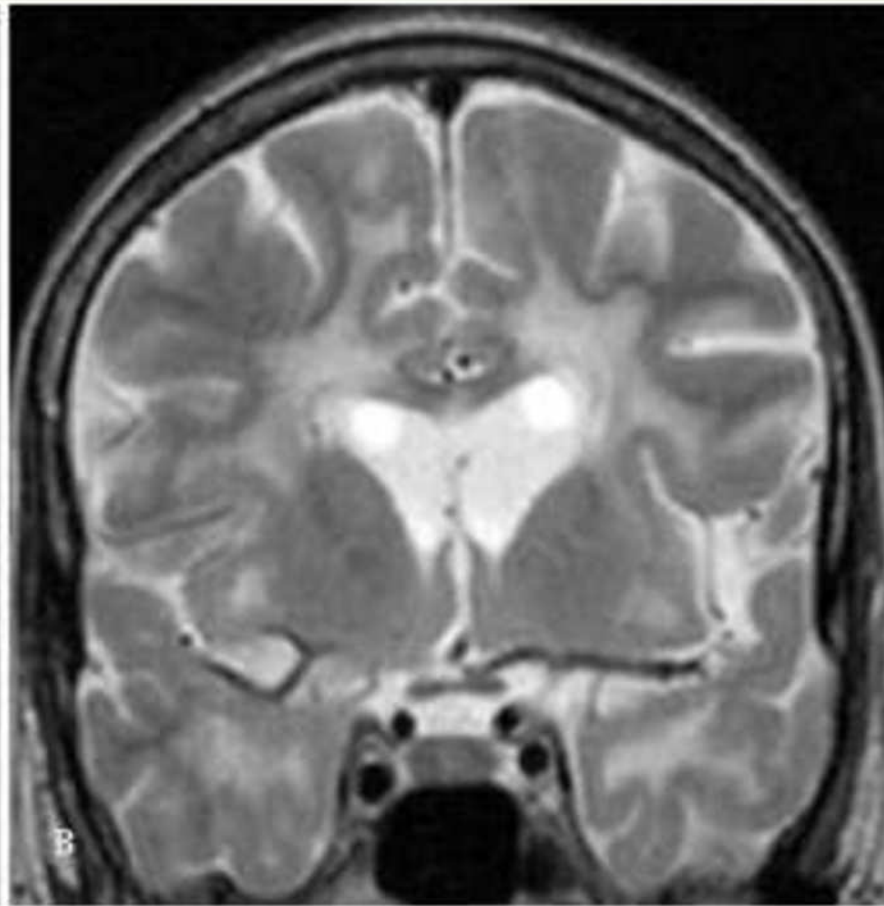
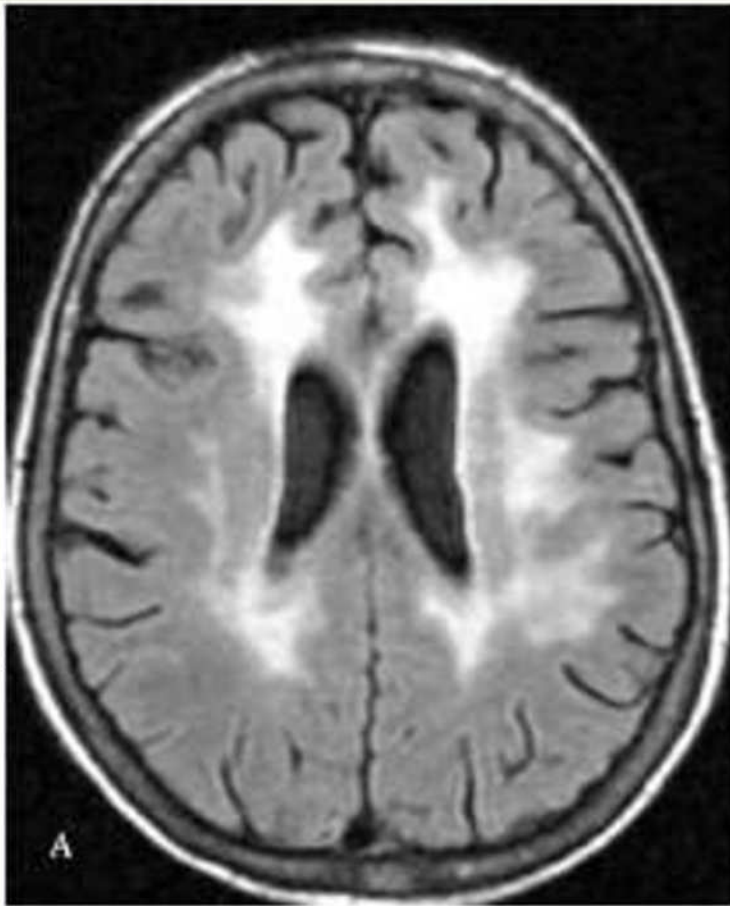


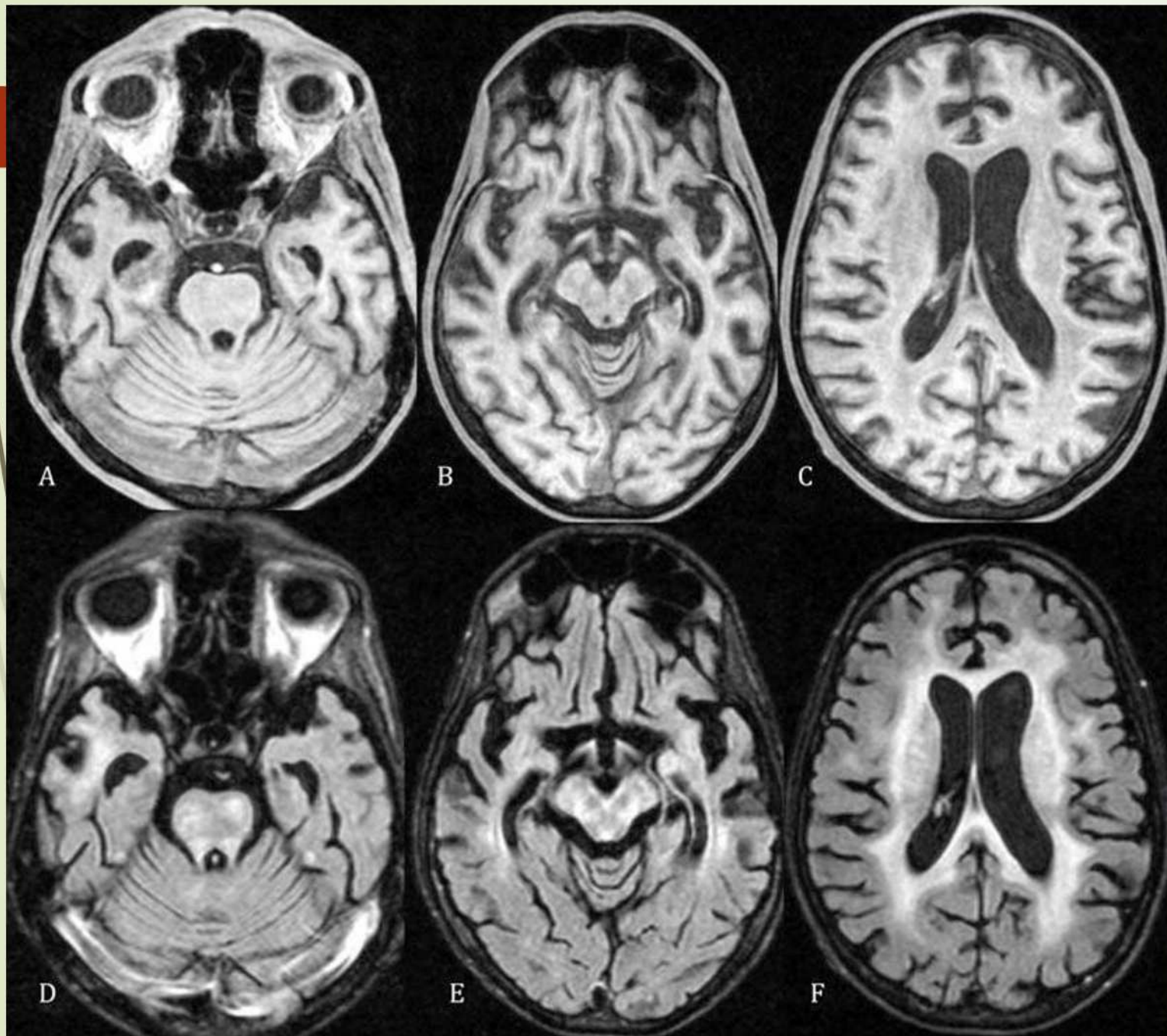
- HIV tungib kiiresti aju (monotsüütide, leukotsüütide, makrofaagide sees nn. Trooja hobuse hüpotees), tekitab persisteeruva infektsiooni;
- Patoloogilised vormid:
  - MGCE (multifocal giant-cell encephalitis): multinukleaarsete suurte rakkude kogumikud, põletikuline reaktsioon, fokaalne nekroos
  - PDL (progressive diffuse leukoencephalopathy): difuusne müeliini kadu suur- ja väikeaju valgeaines, põletikuline reaktsioon minimaalne või puudub
- HEB'i tõttu tekib nn. viiruse kompartmentalisatsioon e. vere ja CSF ning ajukoe viiruste genotüüpid on erinevad
- Antiviraalne teraapia ee pärssi alati viiruse replikatsiooni KNS's, hiljem võib tekkida reinfetseerumine

- 
- 
- KNS haaratus on sageli seotud kognitiivsete funktsioonide langusega
  - Tänapäeval tänu ravile raske dementsus esineb suhteliselt harva
  - Kuni 50% pt. ikka esineb mõningane kognitiivne defitsiit
  - HAND (HIV-associated neurocognitive disorder):
    - Asymptomatic neurocognitive impairment (ANI)
    - Mild neurocognitive disorder (MND)
    - HIV-associated dementia (HAD)
  - Võimalikult vara alustatud ravi vähendab HAND prevaleeruvust kuni ~20-30% ning aeglustab progressiooni
  - HAD esineb ~2-4% juhtudest

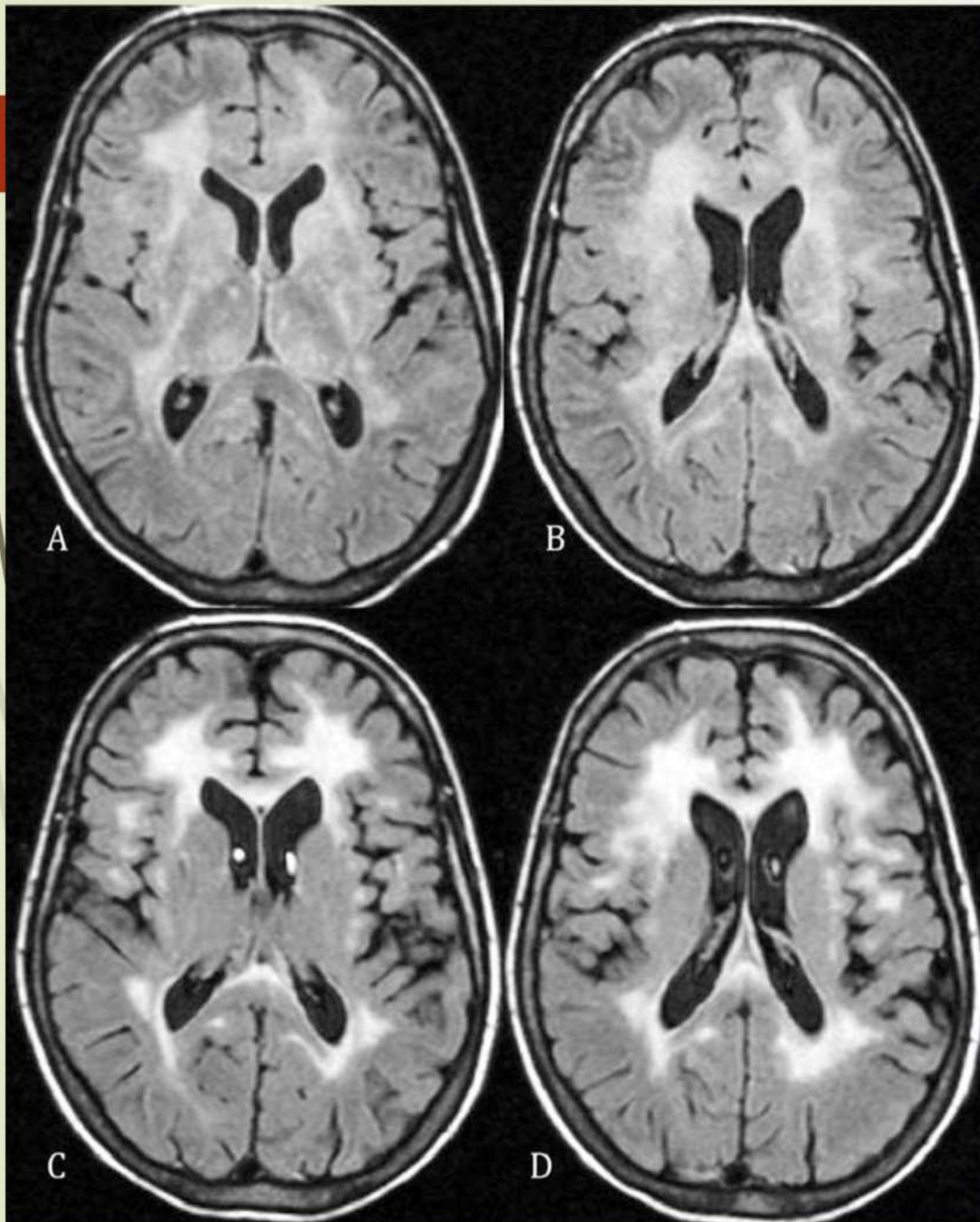
# Radioloogilised tunnused

- Kõige prominentsem tunnus on tserebraalne atroofia
  - Makroskoopisel tasemel esineb enneaegne vananemine, mis korreleerub kognitiivse defitsiidiga
  - MR volumetrilised uuringud näitavad globaalset valgeaine atroofiat, basaaltuumade ning korteksi mahu langust ning külgvatsakeste laienemist
- Valgeaine kõrgema intensiivsusega alad (WMH) — hüperintensiivsed T2/FLAIR sekventsidel, isointensiivsed T1 ning mittekontrasteeruvad
- Täpilised, laigulised, difuussed
- Mõnikord esinevad basaaltuumades, jukstakortikaalsed kiud ei ole tavaliselt haaratud
- MRS'l varases faasis esineb neuroinflammatoorsete markerite müoiinositooli ning koliini tõus
  - Markerite tasemed langevad cART ravil, kuid mõningane tõus püsib (cART toime KNS's suboptimaalne)
- fMRI's on täheldatud longitudinaalsed kompensatoorsed muutused ajus (enam väljendunud noorematel pt'del, kuna kompensatoornevõime on säilinud)

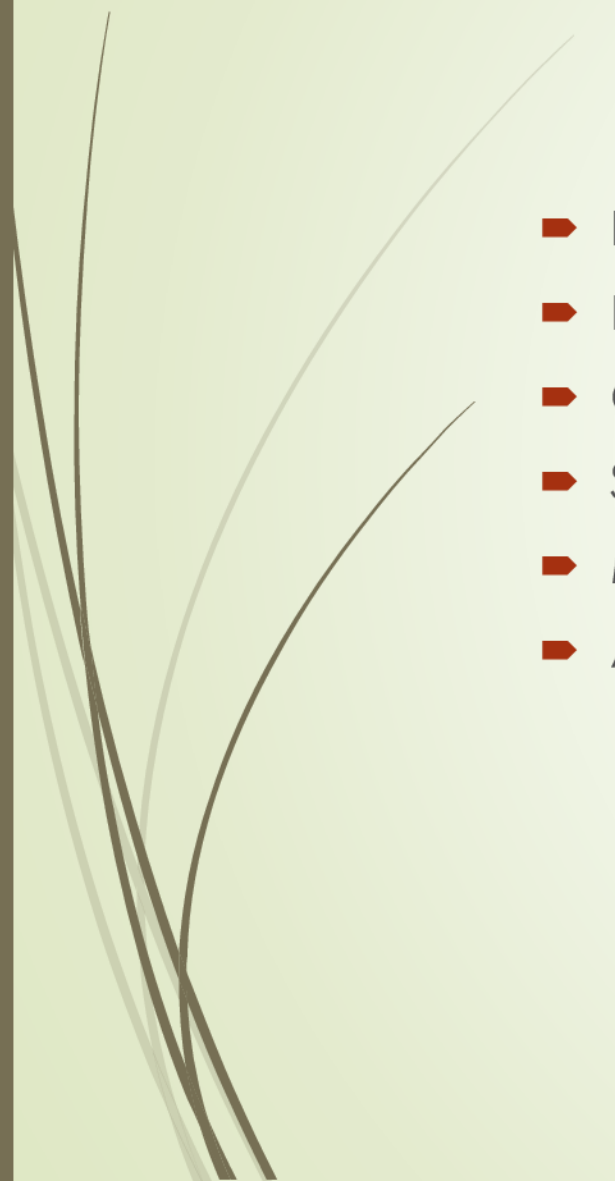




➡ 39pt. HIV+, dementne



- 43a. Naine. HIV+ , madalad CD4+ , uued neuroloogilised sümptomid (A,B)
- C,D — 1a. Pärast cART ravi foonil. Taalamuste ning basaaltuumade lesioonid lahenenud; valgeaine muutused ning atroofia veidi progresseerunud.

- 
- 
- HIV+, uued neur. sümptomid
  - Difuussed valgeaine T2/FLAIR signaali tõusuga alad
  - Globaalne atroofia
  - Signaali muutused basaaltuumades ning keskajus/ponsis
  - MRS'l neuroinflammatoorsete markerite tõus
  - Atroofia progresseerumine vaatamata ravile
    - (pöördumatu kahjustus enne ravi algust? Raviresistentsus? Halb HEB läbitavus? Ravimite neurotoksilisus?)



# Fungaalsed infektsioonid

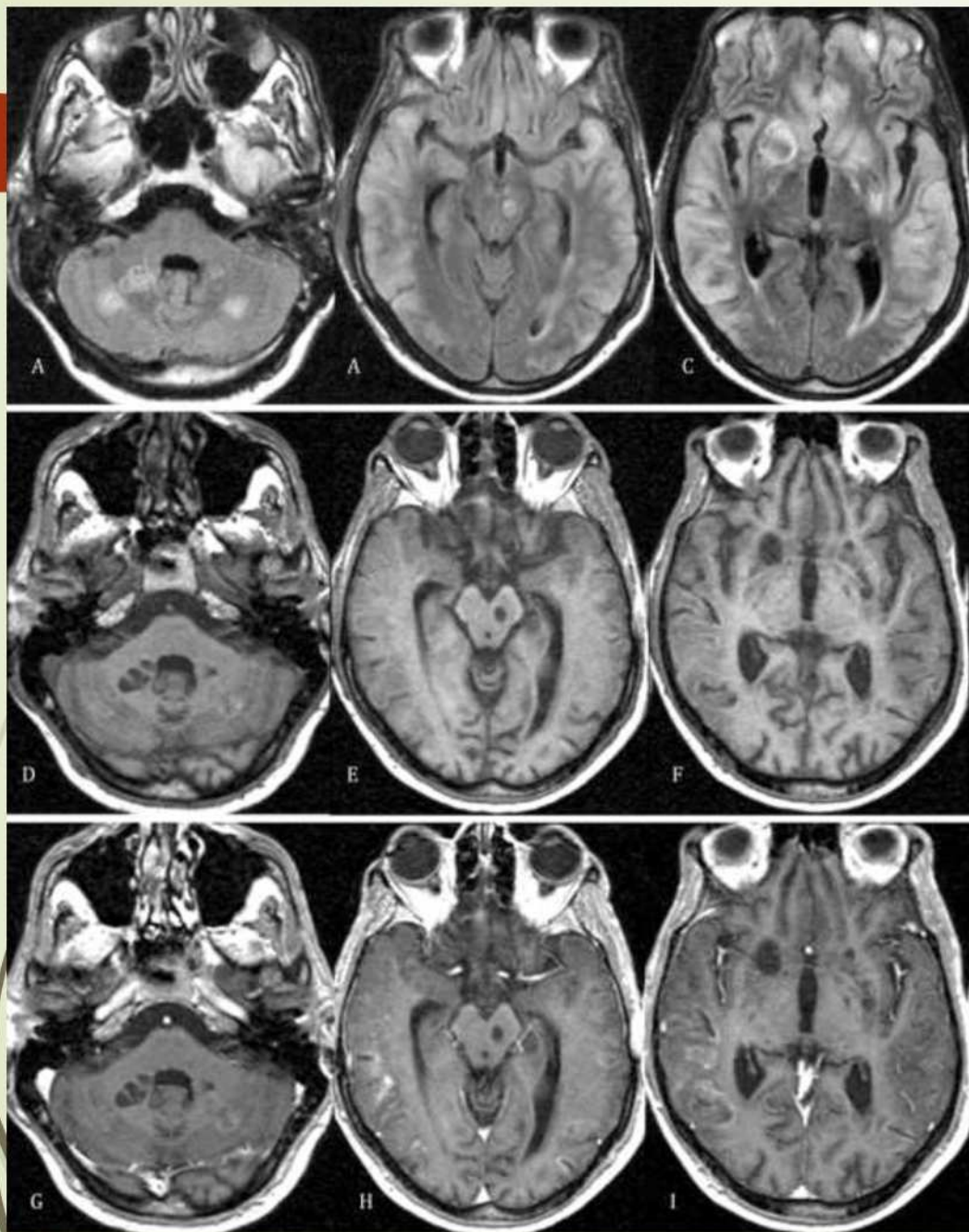
- 
- Morfoloogia järgi: pärmid (väikesed, unitselullaarsed) nt. Candida ja Cryptococcus sp., hüüfid (niitidena kasvavad) nt. Aspergillus ning dimorfsed (sõltuvad temperatuurist) nt. Coccidiomycosis
  - Immunokompetentsetel inimestel põhjustavad tõsiseid infektsioone harva
  - Immunokomprimeeritud pt'l invasiivsed fungaalsed infektsioonid on tähtis surma ning morbiidsuse põhjus
  - Maailmas ~300mil fungaalse infektsiooniga pt. 80% nendest immunokomprimeeritud (50% HIV)
  - Organtransplantatsiooniga pt'del enamik infektsioonidest tekib 1 a. jooksul, ~25% 3a. pärast

# Patofüsioloogia

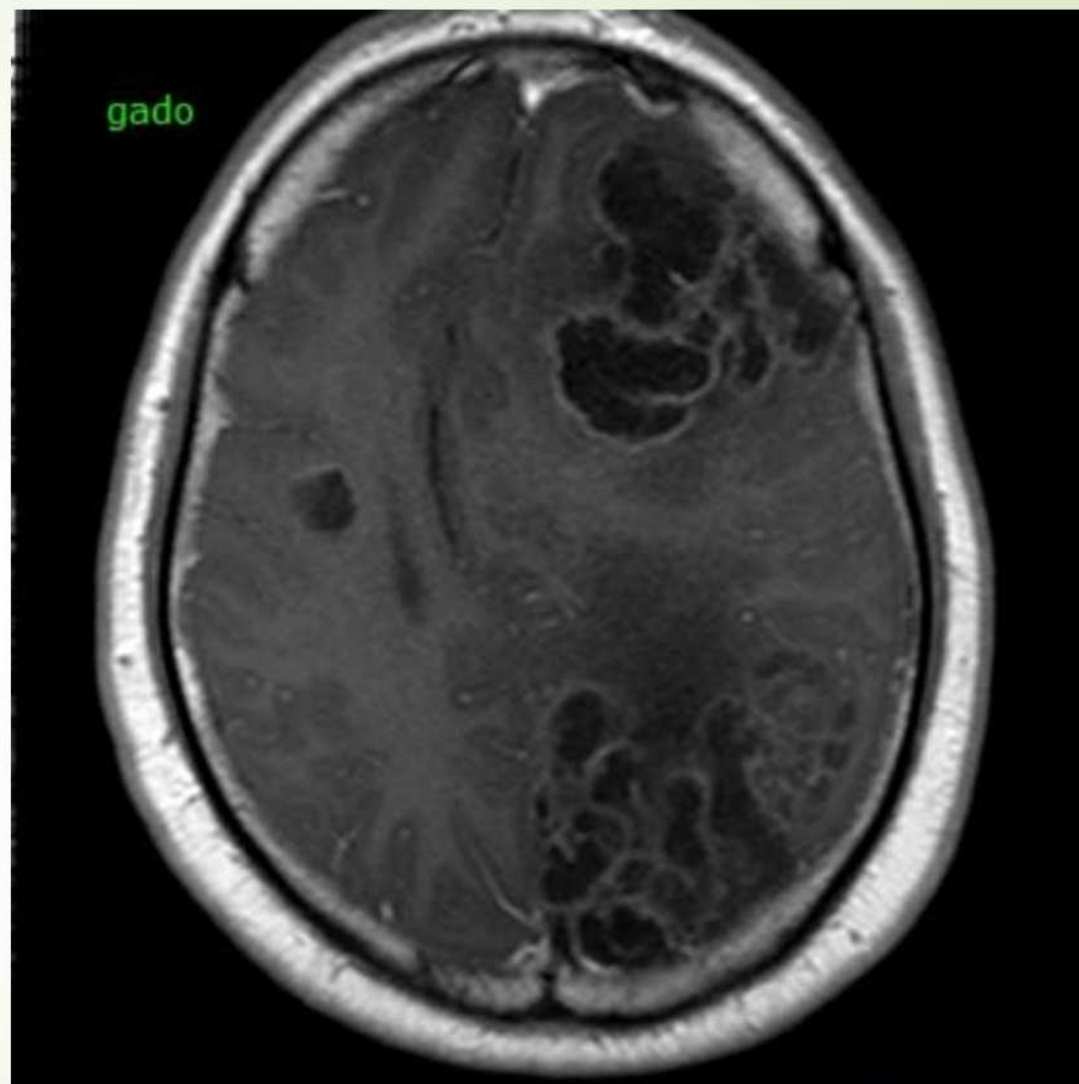
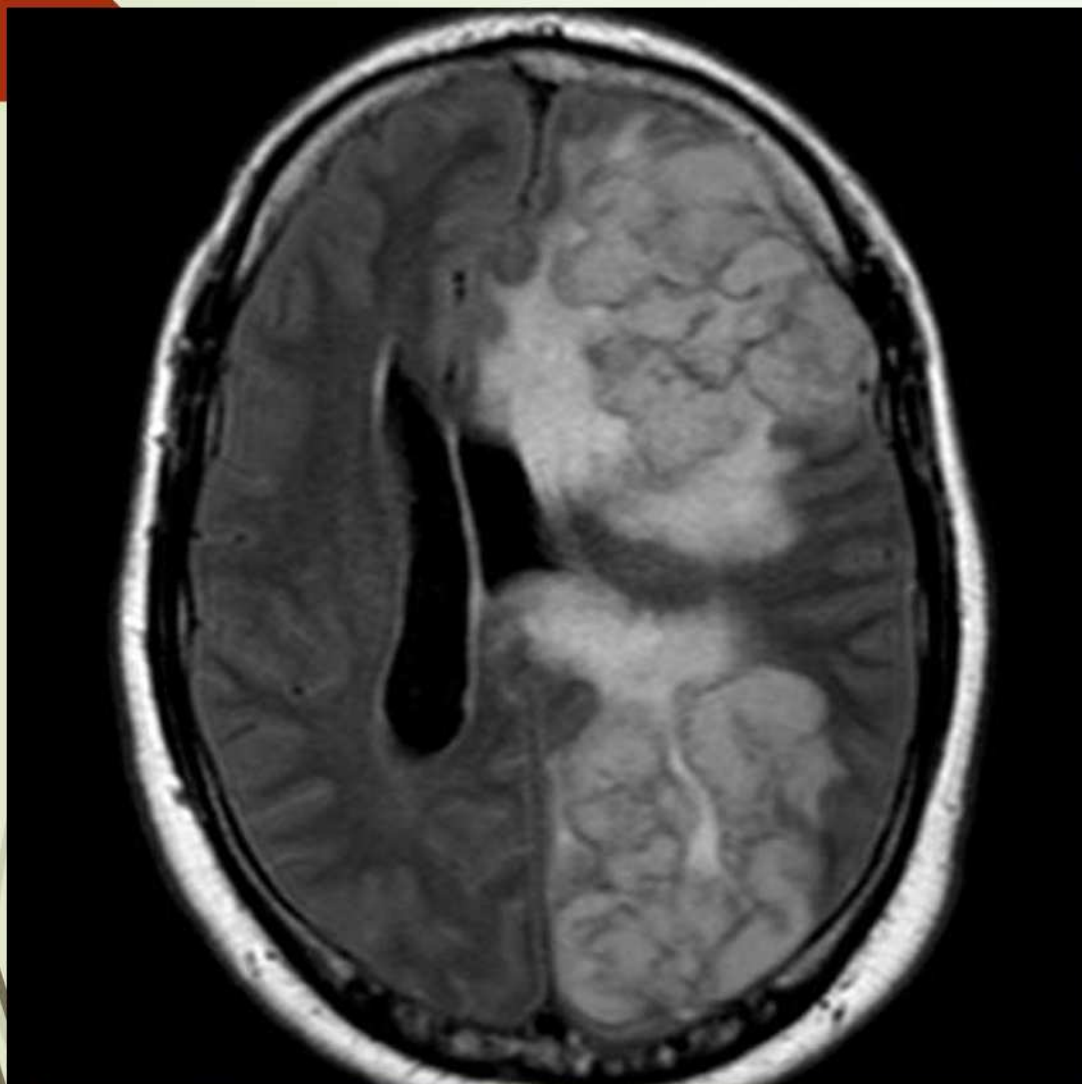
- Sõltub kõigepealt patogeeni suurusest
- Cryptococcus ja Candida on väikesed, tungivad kergesti mikrotsirkulatsiooni
  - Cryptococcus'el on kõrge neurotropism, läbib kergesti HEB, põhjustab subakuutse meningoentsefaliiti. Iseloomulik on ekstratsellullaarne paiknemine parenhüümis ning kelmedes ja vähene põletikuline vastus. Kliiniliselt oksendamine, pea-kaelavalu, palavik
  - Candida'st kõige sagedasem tekitaja on Albicans. Tekib dissemineeritud infektsiooni tõttu, levib hematogeenselt. Ajus põhjustab mitmeid väikeseid (<3mm) abstsesse. Harvemini makroabstsessi ning meningiiti. Kliiniliselt entsefalopaatia, teadvuse langus, palavik.
- Hüüfidest kõige sagedasem tekitaja on Aspergillus
  - Levib hematogeenselt hingamisteedest
  - Hüüfid tungivad soontesse (vaskulaarne tropism). Taalamuste ning lenticulostriatsed arterid on haaratud kõige sagedamini
  - Nekrotiseeruv angiit, sek. tromboos, hemorraagia, abstsesside formeerumine
  - Kliiniliselt insult, fokaalne neur. defitsiit, meningiit
  - Otsene levik siinustest — rinotserebraalne aspergilloos (iseloomulik immunokompetentsele pt-le)

# Radioloogilised tunnused

- KNS cryptococcosis
  - 3 vormi: meningiit — ajukelmed, krüptokokkoomid — parenhüüm, perivaskulaarsed ruumid (Virchow-Robin spaces)
  - Ajukelmed on tõusnud T2/FLAIR signaaliga, kontrasteeruvad T1+C ning FLAIR +C (sens. 96%, spets. 86%)
  - Külgvatsakesed on laienenud
  - Perivaskulaarsed ruumid laienevad (basaaltuumad, keskaju pedunklid, *n. dentatus*) — väikesed sümmeetrilised tsüstjad mittekontrasteeruvad kogumikud CSF signaaliga — „soap bubble“. >3mm nimetatakse gelatinoosseks pseudotsüstiks. Difusiooni restriksiooni ei ole.
  - ~20%-l lakunaarsed infarktid
  - Hajusad T2/FLAIR signaali tõusud basaaltuumades — „hazy brain base“
  - Uni- või bilateraalne intensiivselt kontrasteeruv *plexus choroideus*'e suurenemine
  - Krüptokokkoomid — intraventrikulaarsed või intraparenhümaalsed ringjalt kontrasteeruvad lesioonid (esinevad pigem immunokompetentsetel pt-l)



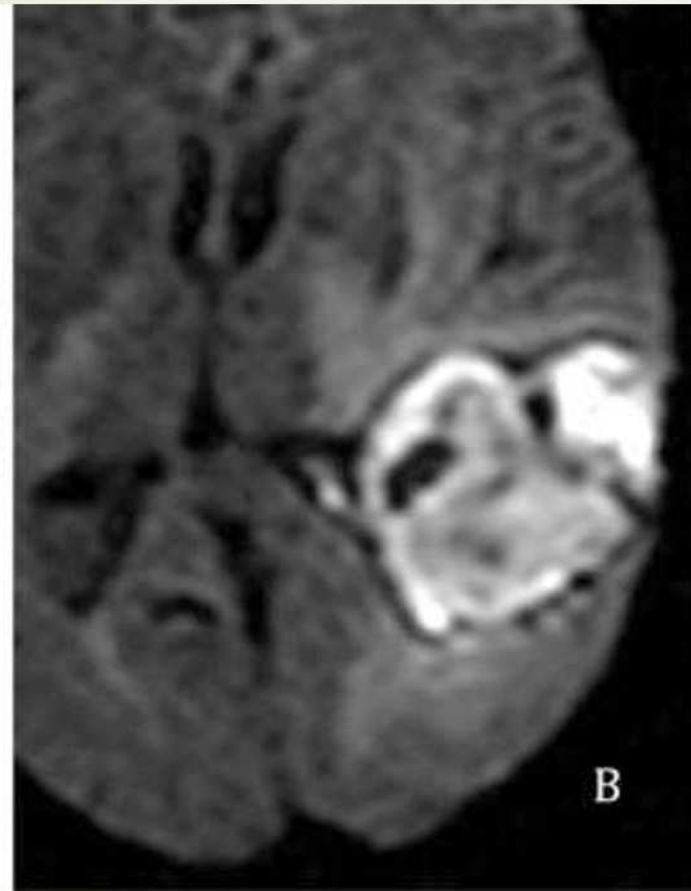
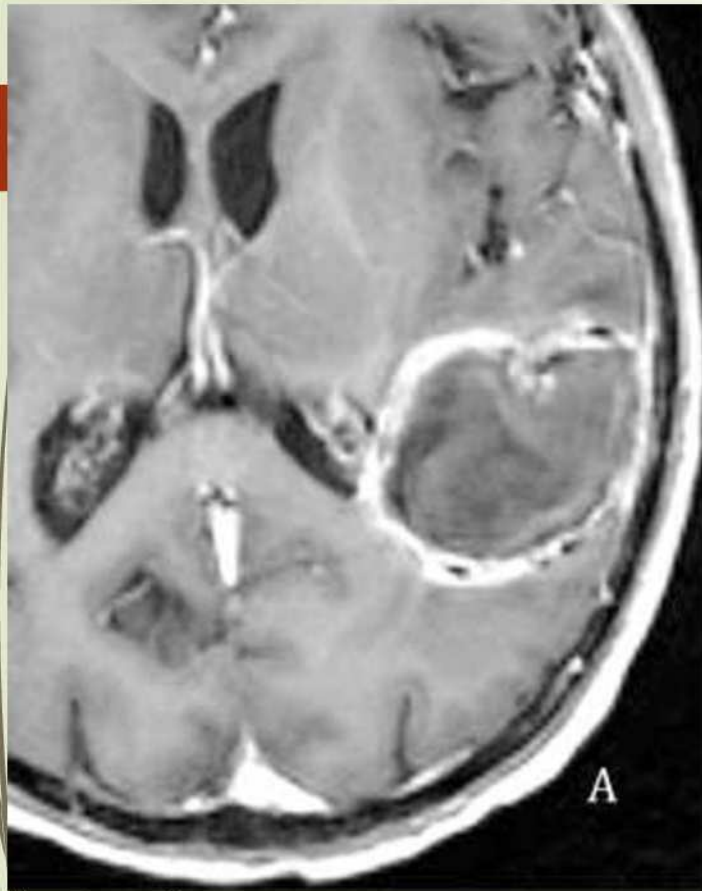
29v. HIV+ meespt.  
Laienenud, kõrgema FLAIR signaaliga ruumid  
väike- ja keskajus.  
Gelatiinosne pseudotsüst paremal  
basaaltuumades.



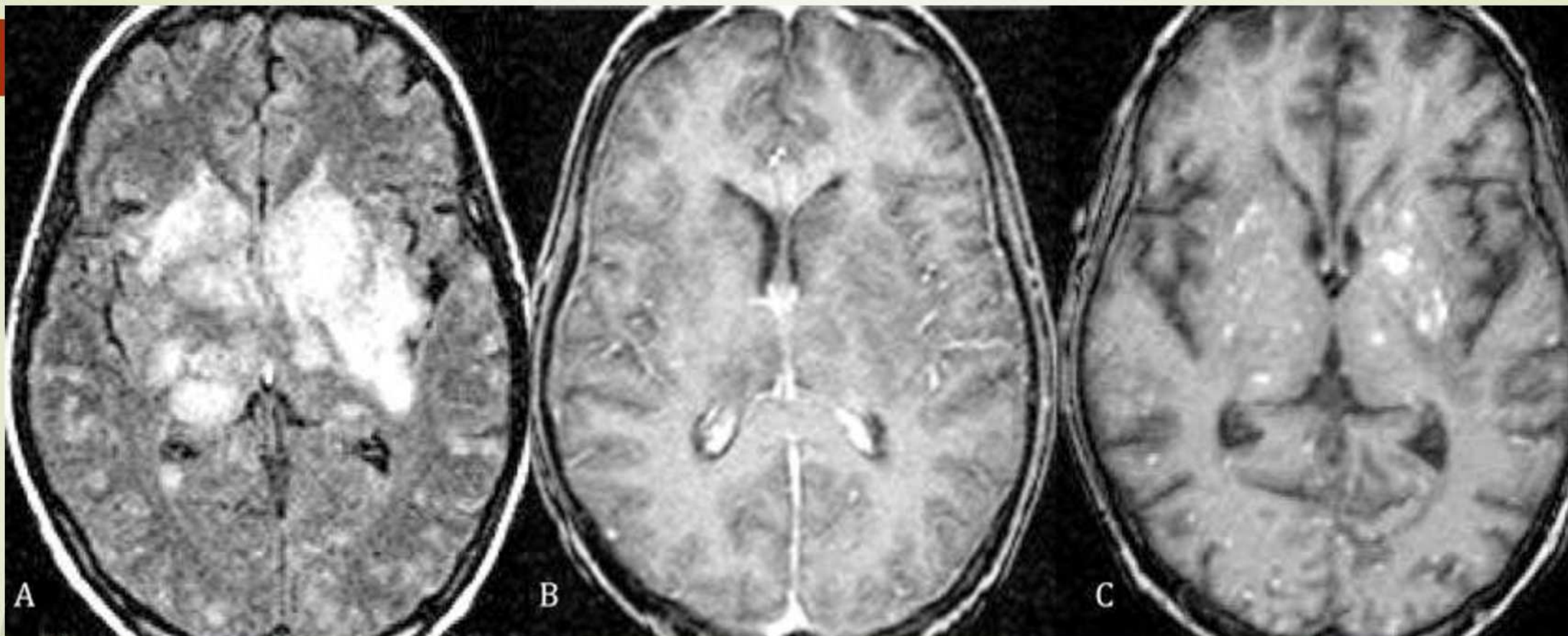
Krüptokokkoomid

# Aspergilloos

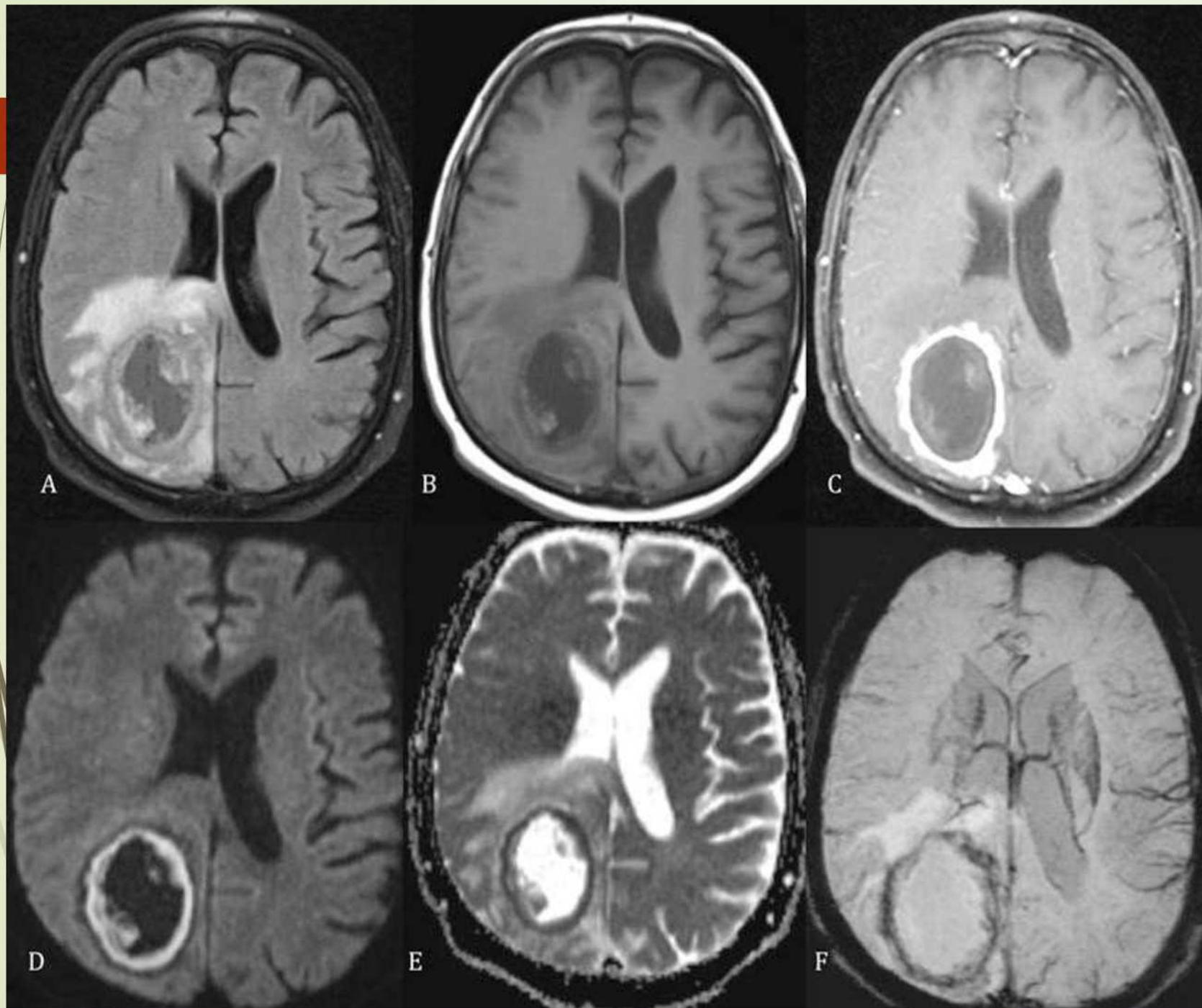
- Rhinotserebraalse asepergiloosi puhul põletikulised muutused siinustes, kõvakelmes, ajuparenhüümis. Abscessid, sageli subduraalne empüeem.
- Hematogeense leviku puhul tekivad mitmed intraparenhümaalsed abscessid, sageli valge- ja hallaine piiril, võivad esineda basaaltuumades
  - Nõrk T2 signaal keskel, ümber on perifokaalne turse intensiivsema T2 signaaliga
  - T1+C esineb nõrgalt kontrasteeruv, lobulaarne kontuur (raske immunodefitsiidi puhul võib puududa)
  - DWI restriksioon heterogeenne, enam seina piirkonnas (esinevad intrakavitaarsed projektsioonid, mis ei kontrasteeru)
  - SWI'l esineb paks tume kontuur, bakt. abscessile iseloomulik topeltkontuur puudub. Keskel võib esineda hemorraagia
  - MR perfusioonil rCBV↓
  - MRS on enamasti sarnane bakt. abscessiga (laktaat, aminohapped, lipiidid), võivad esineda trehaloosile (seene seintes esinev suhkur) spetsiifilised spektrid
- Võivad esineda hemorraagiad ning mükootilised aneurüsmid



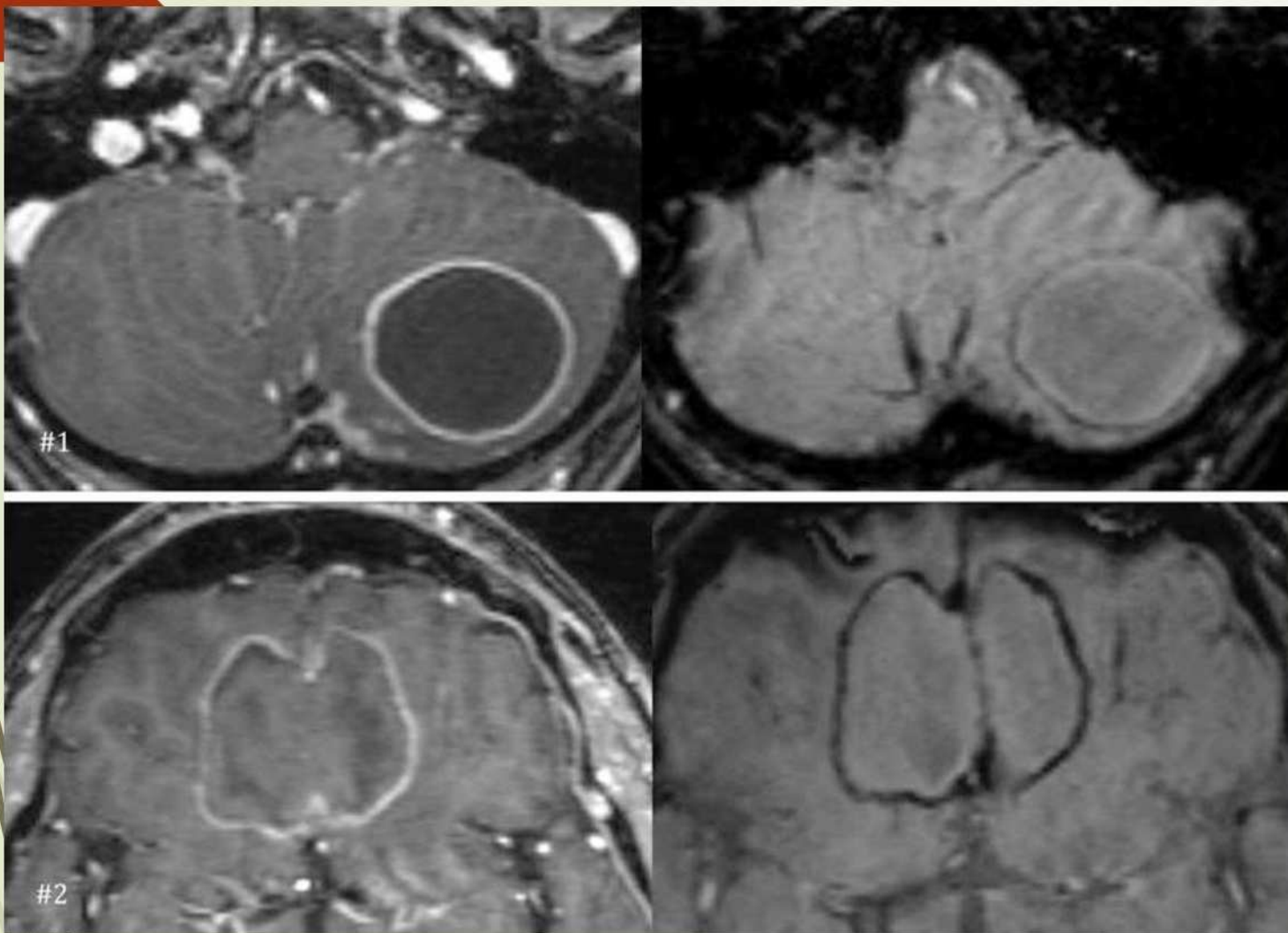
Organtransplandiga pt. Abstsess.



HIV+ pt. Raske immuunpuudulikkus.



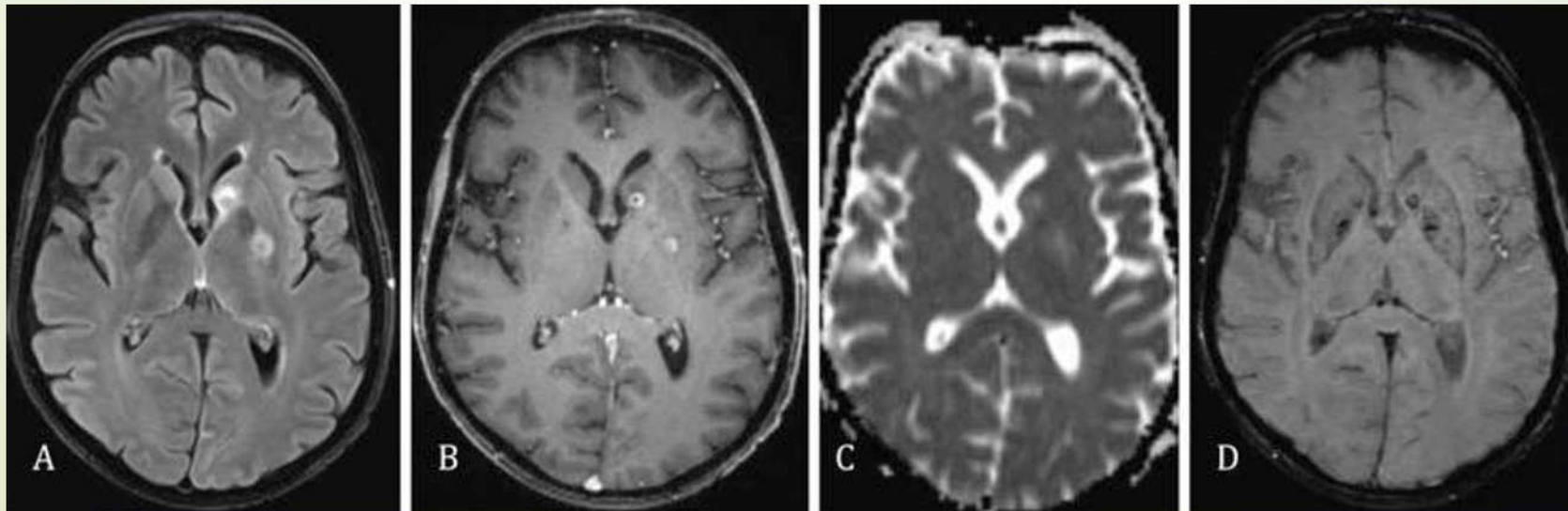
Orgnatransplandiga pt.  
Abstsess.

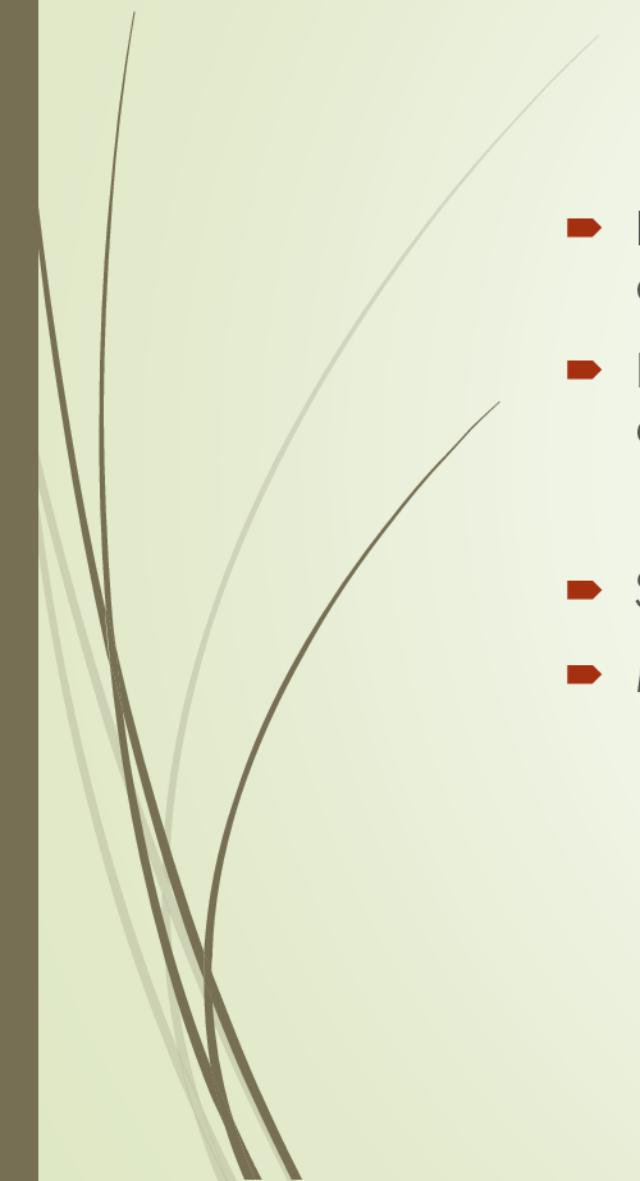


Bakteriaalne #1 ning fungaalne #2  
abstsessid

# Kandidiaas

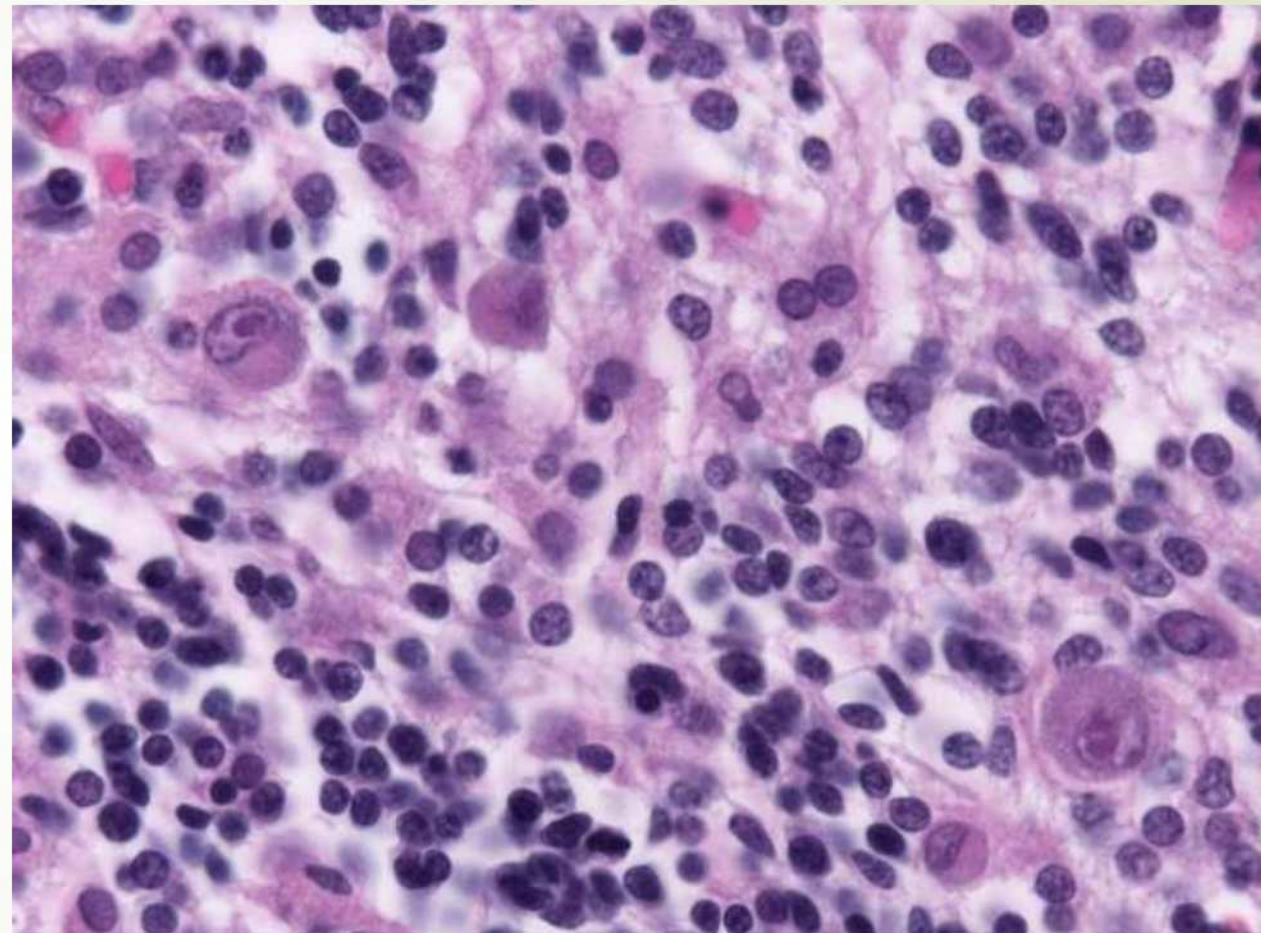
- Mitmed väikesed abstsessid
- Kontrasteeruvad ringjalt
- SWI/T2\* must kontuur
- DWI'l esineb difusiooni restriksioon (võib ilmuda enne kontrasteerumist)
- Paiknevad hall- ja valgeaine piiril ning basaaltuumades



- 
- 
- Immunosupressioon + mitmed ringjad massid — toksoplasmoos, fungaalne abstsess, lümfoom
  - DWI ning SWI/T2\* aitavad fungaalsete ning bakteriaalsete abstsesside eristamisel
    - Difusiooni restriksiooniga sein, jäme must kontuur SWI'l
  - Seebi mullid basaaltuumades, kesk- ja väikeajus — krüptokokkoos
  - Mitmed mikroabstsessid — kandidiaas

# Tsütomegaloovirus e. CMV

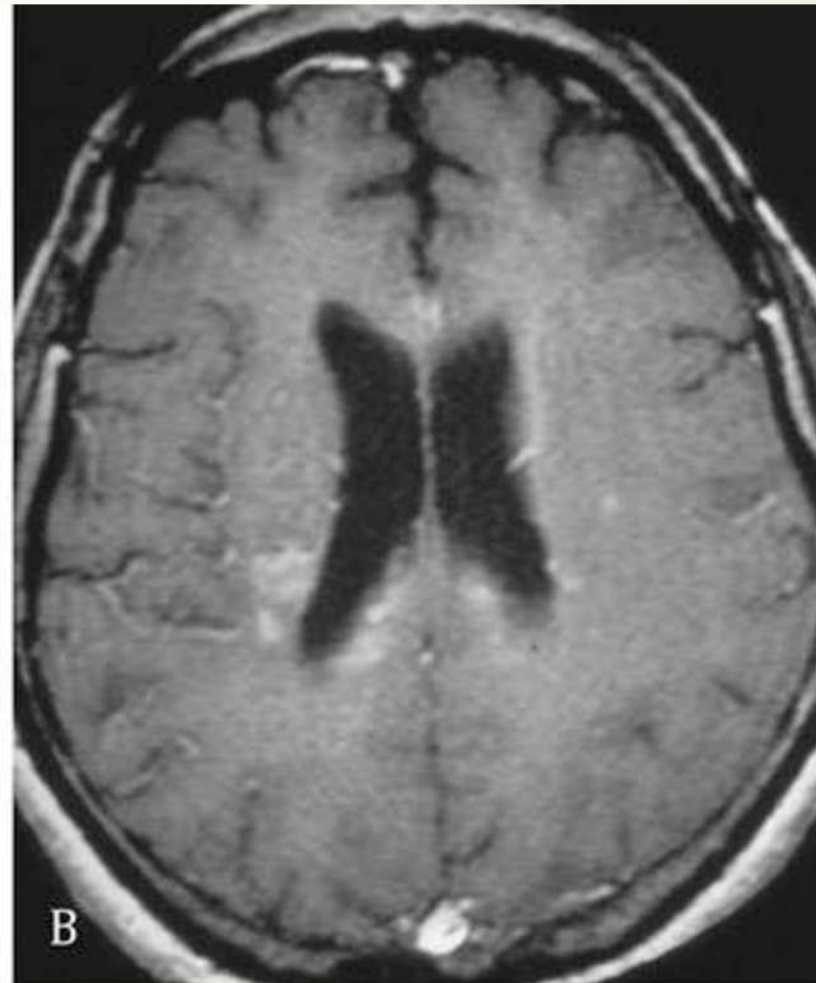
- Kaksikahelaga DNA-viirus
- Pärast primaarset infektsiooni jääb latentsetes vormis, võib hiljem reaktiveeruda
- CMV entsefaliit esineb peamiselt ainult raskelt immunokomprimeeritud pt-l
- Tänapäeval harva HIV/AIDS pt-l (cART levik), suhteliselt sageli HSCT pt-l
- Pat. peamine tunnus — suured tsütomegaalsed rakud inklusioonidega (owl's eyes)
- Kliiniliselt esineb kognitsiooni langus, segavus. Sarnane HIV-dementsusega, kuid progresseerub kiiremini
- CMV ventrikuloentsefaliidile on iseloomulikud subakuutne deliirium, nystagmus, kraniaalsed neuropaatiad





# Radioloogilised tunnused

- Kortikaalne atroofia
- Difuussed valgeaine T2/FLAIR hüperintensiivsuse alad
  - Mõnikord nendes alades ka difusiooni restriksioon
- Nekrotiseeruva ventrikuloentsefaliidi puhul võib esineda periventrikulaarne subependümaalne kontrasteerumine, vatsakeste laienemine
  - DWI'l periventrikulaarne difusiooni restriksioon
- Harva võib esineda üksik kontrasteeruv kolle
- Peamine diferentsiaalne diagnoos on lümfoom
- Normaalne MRI ei välista CMV entsefaliiti, vajalik lumbaalpunksioon



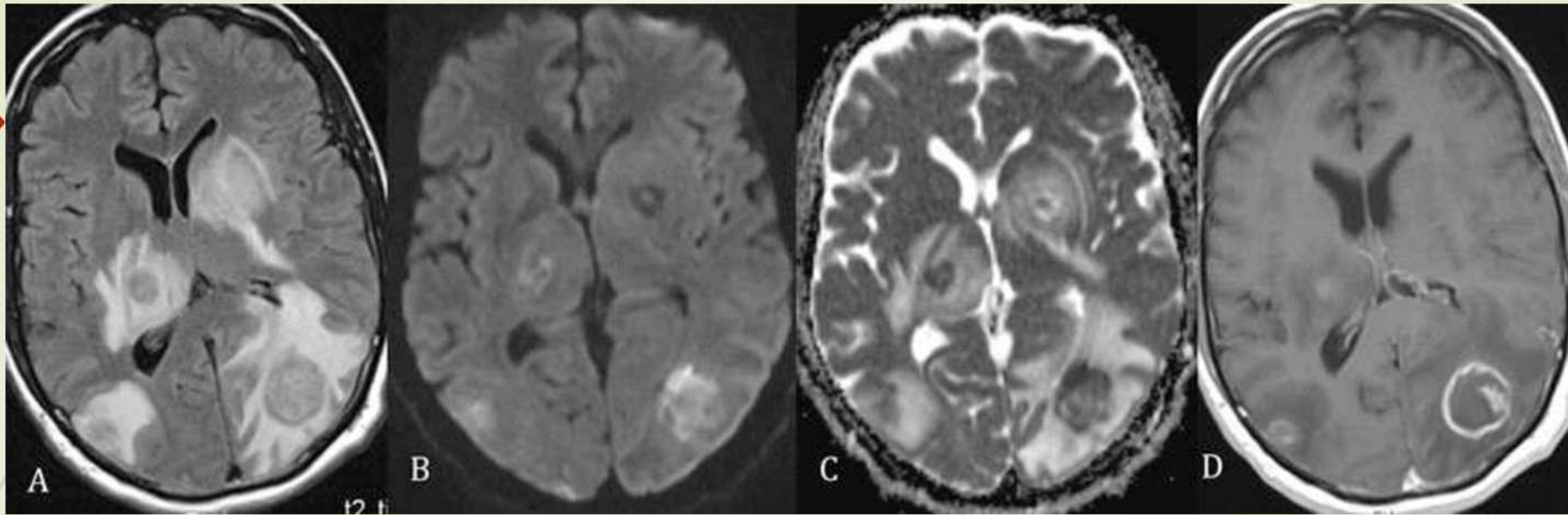
HIV+ pt.

# Toksoplasmoos

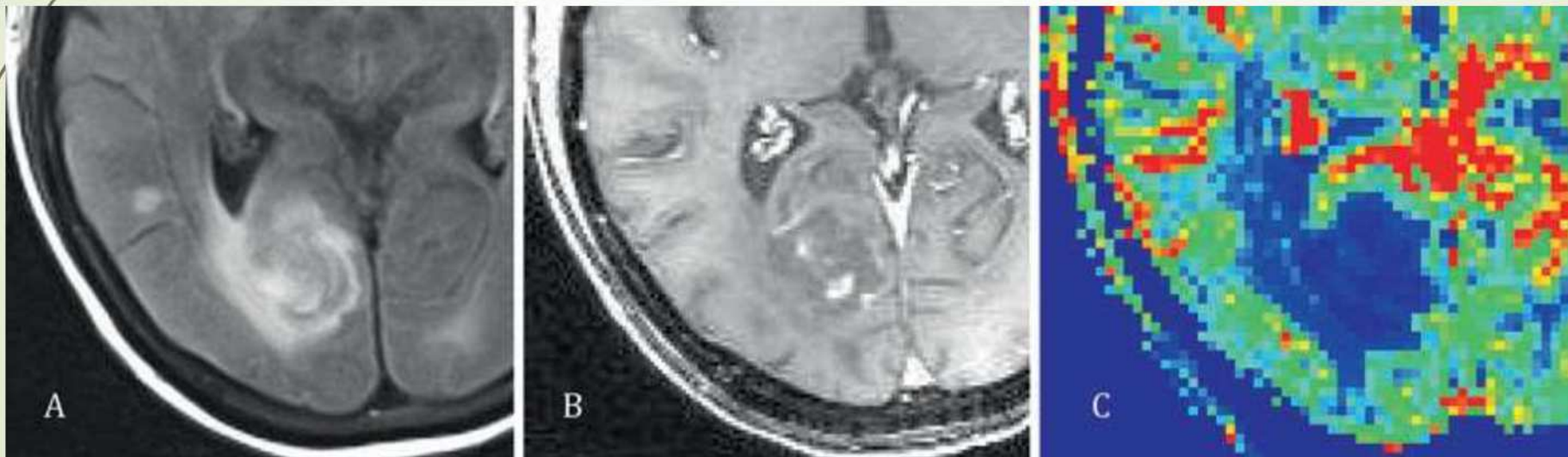
- Patogeeniks on obligatoorne rakusisene parasiit *Toxoplasma gondii*
- Kõige sagedasem opp. infektsioon HIV/AIDS pt-l, HAART levikuga esinemissagedus oluliselt langenud
- Harvemini esineb HSCT pt-l, nendel sageli letaalne, 90%-l tekib 6k. jooksul pärast transplantatsiooni
- Nakatumine kas alaküpsetatud lihast või kontamineeritud toidust, HSCT pt-l sagedamini latentse infektsiooni reaktivatsioon
- Toksoplasma abstsessil on histoloogiliselt 3 tsooni: nekrootiline keskel, perifeerne parasitaarsete tsüstidega ning vahepealne tsüstide ning tahhüzoitidega
- Sümptomid: peavalu, kognitiivne defitsiit, jäsemete ning näo parees, krambid, koordinatsiooni- ning kõnehäired, palavik
- Ekstraneuroloogilised tunnused (pneumoonia, retinokoroidiit, hulgiorganouudulikkus) AIDS pt-l suhteliselt harva, sagedamini hematoloogilistel, vähi või siirikuga pt-l

# Radioloogilised tunnused

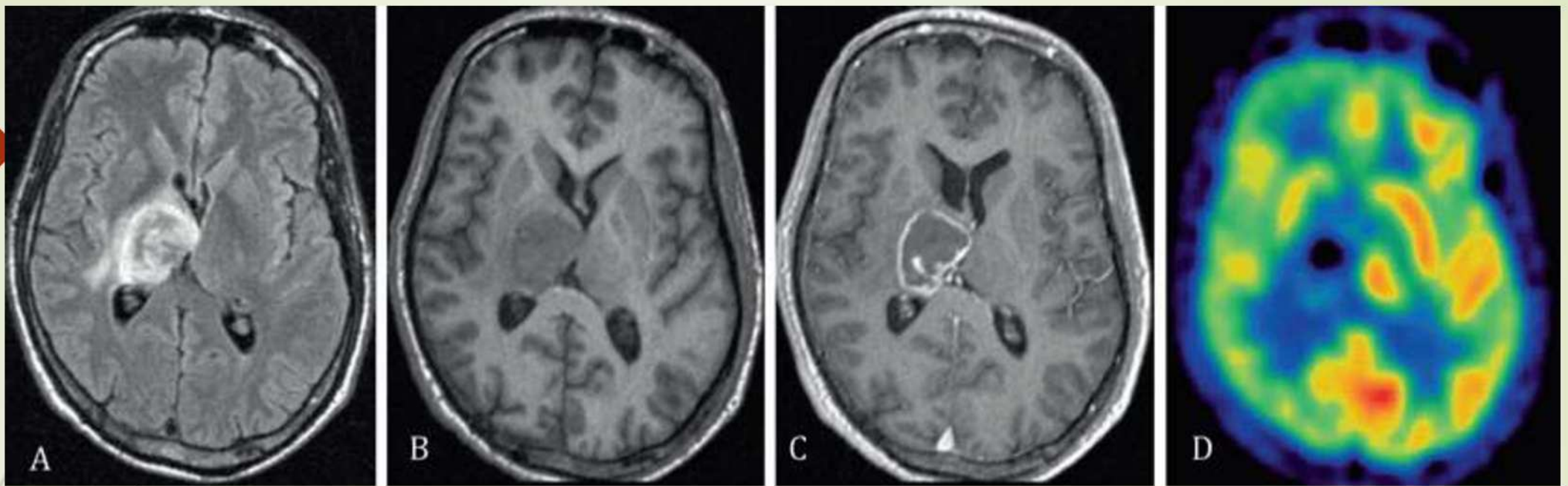
- Multifokaalsed lesioonid basaaltuumades, korteksis, ajutüves ning väikeajus
- Nodulaarsed, ringjalt kontrasteeruvad, jälgitavad sageli kontrastiga KT:l
- T2 ning DWI/ADC variabeelsed (T2 hüper-, hüpo- ning isointensiivsed), nii tõusnud kui langenud dif. restriksiooniga
- T1+C kontrasteeruvat ringjalt veidi ebakorrapäraselt
  - Kontrasteerumise intensiivsus korreleerub CD4+ tasemega (<50 võib puududa)
- „Eccentric target sign“ — ringjas kontrasteerumine + väike ekstsentreline noodul seina kõrval
  - Spetsiifiline toksoplasmoosile, esineb ~30% juhtudest
- „Centric target sign“ — vahelduvad kontsentrilised T2 hüpo- ning hüperintensiivsed kihid (hemorraagia ning nekroos/turse)
- Harva esinevad samal ajal
- HSCT pt-l kolded on sageli hemorraagilised SWI:l, samuti ravijärgselt (hiljem kaltsifitseeruvad)
- rCBV↓
- F-FDG PET/KT:l metaboolne aktiivsus madal, mis aitab eristada lümfoomist



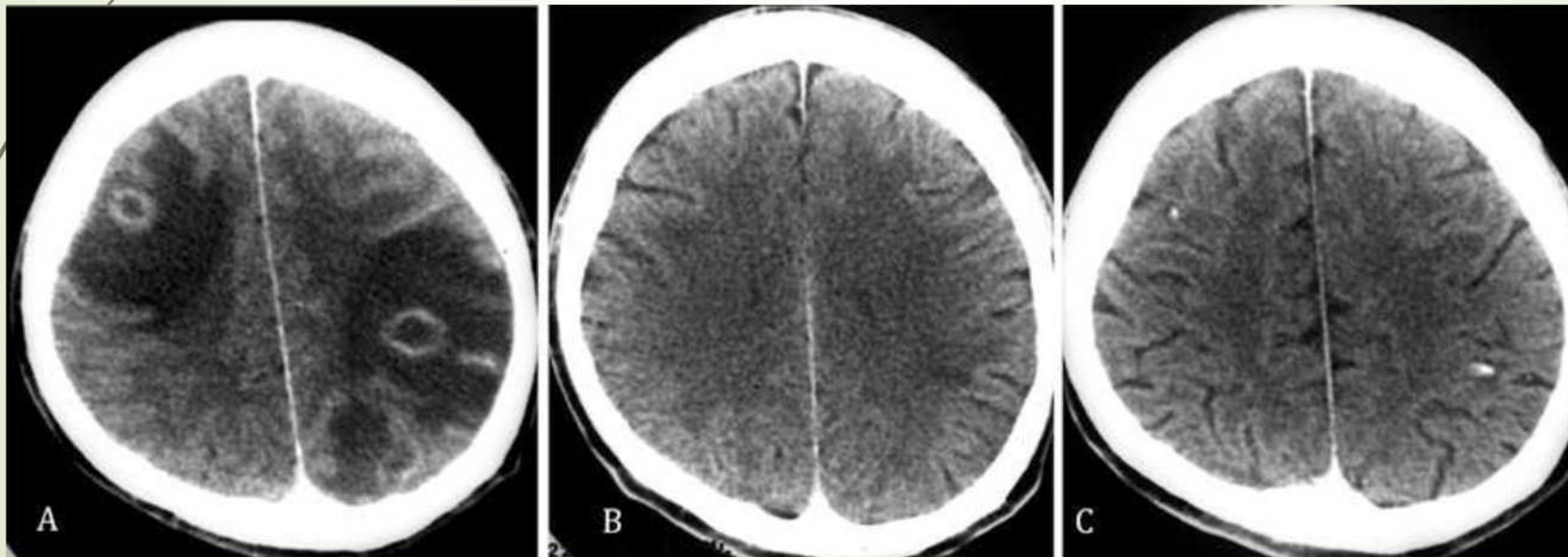
HIV+ Eccentric target sign



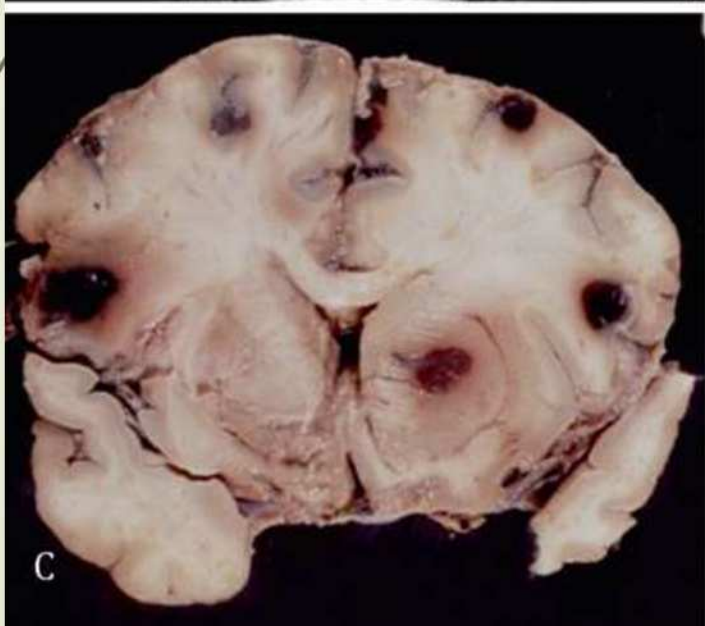
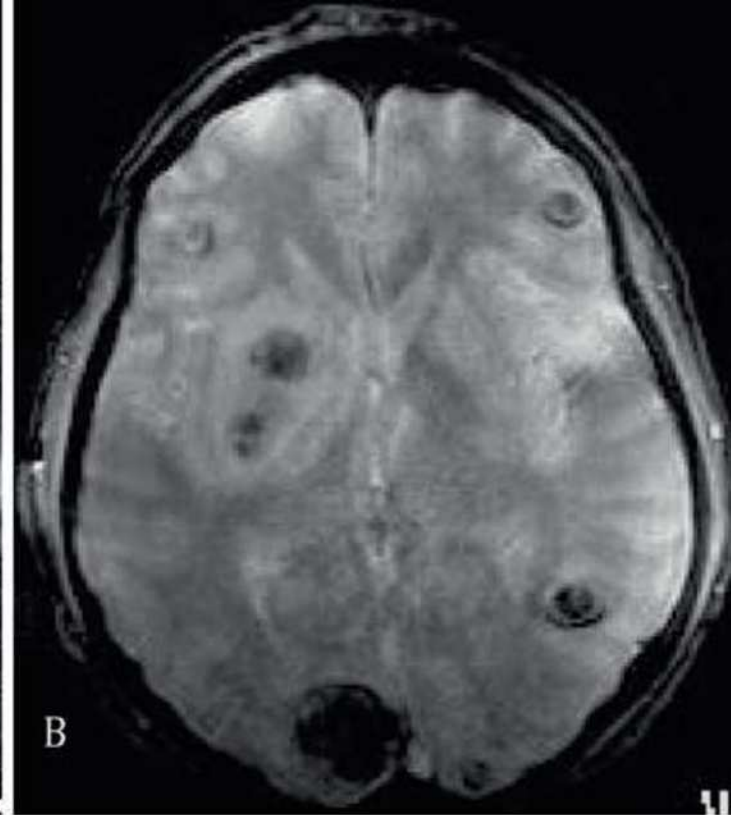
HIV+ Concentric target sign



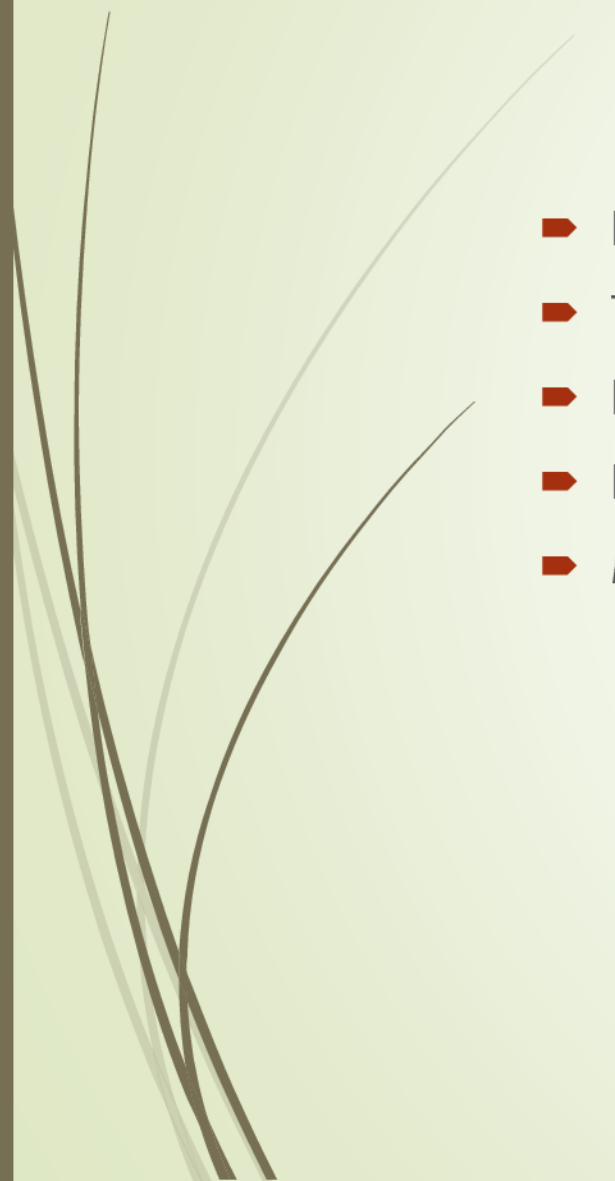
HIV+ eccentric target sign

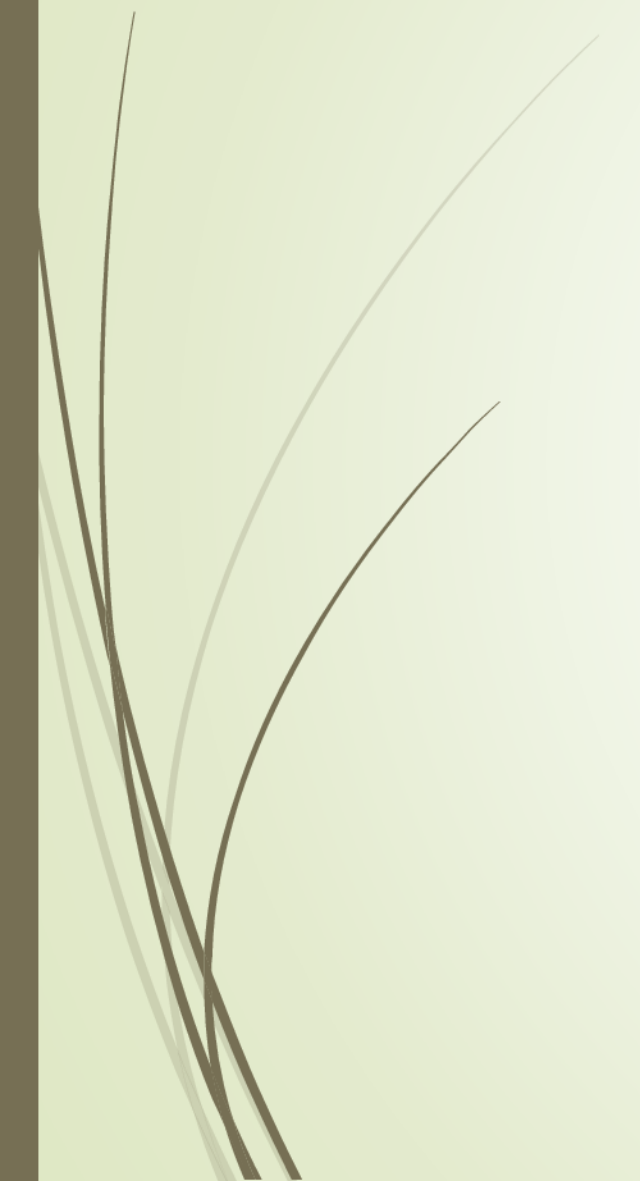


AIDS pt. 6k ning 3a. pärast



41a. HSCT pt.

- 
- 
- HIV+ pt. + mitmed ringjad massid
  - T2 ning DWI/ADC signaalid varieeruvad
  - HSCT pt-l sageli hemorraagilised
  - Ravijärgselt veritsevad, kaltsifitseeruvad
  - MRI:l ei ole veenvalt eristatav lümfoomist, vajalik PET



Tänan!



# Kasutatud kirjandus

- Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy 2013
- Dibble EH, Boxerman JL, Baird GL, Donahue JE, Rogg JM. Toxoplasmosis versus lymphoma: cerebral lesion characterization using DSC-MRI revisited. Clin Neurol Neurosurg. 2017;152:84–9
- Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol. 2016
- Clinical neuroradiology 2019
- <http://radiopaedia.org>