



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Tata Laksana Ensefalitis Toksoplasma pada Penyandang HIV

Fani Agusta Chandra

Puskesmas Bahu, Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

ABSTRAK

Ensefalitis tokoplasma (*Toxoplasma encephalitis* atau TE) adalah infeksi oportunistik intrakranial tersering pada penyandang HIV. Manifestasi TE akibat reaktivasi infeksi laten terjadi jika imunitas seluler menurun ($CD4+ <100 \text{ sel/mm}^3$). Diagnosis presumtif berdasarkan klinis (manifestasi lesi desak ruang dan defisit neurologis fokal progresif dengan awitan subakut), radiologis (lesi multipel fokal berbentuk cincin dengan edema di sekitarnya), dan respons klinis serta radiologis terhadap terapi empiris anti-toksoplasma dalam 2 minggu pertama. Terapi akut lini pertama adalah kombinasi *pyrimethamine*, *sulfadiazine*, dan *leucovorin* selama minimal 6 minggu. Terapi ARV (anti-retrovirus) biasanya dimulai 2 - 3 minggu setelah terapi akut dimulai, harus dilanjutkan dengan terapi rumatan sebagai profilaksis sekunder hingga kriteria penghentian dicapai.

Kata kunci: Ensefalitis tokoplasma, HIV.

ABSTRACT

Toxoplasma encephalitis is the most prevalent intracranial opportunistic infection amongst HIV population. TE manifestations are due to a reactivation of latent infection because of decreased cellular immunity ($CD4+ <100 \text{ cells/mm}^3$). Presumptive diagnosis is based on clinical syndrome (mass effect signs and symptoms and progressive focal neurological deficit with subacute onset), imaging (multiple focal ring-enhancing lesions with surrounding edema), and clinical and radiological response to anti-toxoplasma empiric therapy in the first 2 weeks of administration. The first line treatment for acute therapy is combination of pyrimethamine, sulfadiazine, and leucovorin for a minimum of 6 weeks. ART (anti-retroviral therapy) is usually started 2 - 3 weeks after acute therapy; followed by maintenance therapy as secondary prophylaxis until criteria for discontinuation is fulfilled. **Fani Agusta Chandra.** Management of Toxoplasma Encephalitis in HIV Patients.

Keywords: HIV, toxoplasma encephalitis.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Ensefalitis tokoplasma atau *Toxoplasma encephalitis* (TE) disebabkan oleh reaktivasi infeksi laten *Toxoplasma gondii*; merupakan infeksi oportunistik intrakranial yang paling sering terjadi pada pasien HIV.¹

TE patut dicurigai dengan awitan penyakit subakut dan manifestasi defisit neurologis fokal progresif serta hasil pencitraan berupa lesi fokal multipel di otak. Respons perbaikan klinis dan radiologis dapat dilihat dalam 2 minggu setelah terapi antitoksoplasmosis dimulai.²

Etiologi

Toxoplasma gondii adalah protozoa intraseluler obligat dengan kucing sebagai pejamu definitif. Manusia adalah pejamu intermediet yang terinfeksi melalui konsumsi daging mentah atau setengah matang yang mengandung ookista atau konsumsi makanan atau minuman terkontaminasi kotoran kucing yang mengandung kista tokoplasma. Transmisi juga dapat terjadi secara vertikal transplasenta, melalui donor darah serta transplantasi organ.³

Epidemiologi

Data studi kohort di RS Cipto Mangunkusumo

tahun 2015-2016 menunjukkan angka kejadian TE sebesar 17% dari 274 kasus infeksi SSP (sistem saraf pusat). Pada studi ini, seluruh TE terjadi pada pasien HIV positif (33% dari 147 kasus) dan TE merupakan infeksi SSP yang paling sering terjadi pada populasi tersebut, diikuti meningitis tuberkulosis (22%), meningitis kriptokokus (9%), dan ensefalitis sitomegalovirus (5%).¹

Case fatality ratio (CFR) pada TE (0,31) lebih rendah daripada tuberkulosis otak (0,6) dan meningitis kriptokokus (0,51).² Data ini menunjukkan bahwa walaupun angka kejadian TE pada populasi HIV sangat tinggi,

Alamat Korespondensi email: fangagu@gmail.com

kematian dapat terhindarkan jika segera diterapi.

PATOFSIOLOGI

Setelah diingesti, bradizoit dalam kista atau sporozoit dalam ookista akan menginvasi sel epitel usus, di mana mereka akan berdiferensiasi menjadi takizoit. Takizoit *T. gondii* adalah protozoa intraseluler obligat yang bereplikasi sangat cepat dan mampu bermigrasi ke bagian tubuh lain, termasuk bagian tubuh yang relatif tidak terjangkau oleh sistem imun (*immune privileged sites*) seperti mata, otak, dan plasenta.³

Terdapat dua teori yang menjelaskan kemampuan parasit ini dalam menginfeksi otak. Pertama, parasit secara hematogen menginfeksi sel endotel kapiler serebral. Replikasi takizoit intraseluler yang tinggi menyebabkan sel endotel lisis dan merusak sawar darah otak (SDO), sehingga terbentuk akses masuk ke parenkim otak. Kedua, takizoit dapat menginfeksi sel imun seperti monosit dan menumpang masuk ke dalam otak. Mekanisme kedua ini dinamai *Trojan horse attack*.³

Pada kondisi imunokompeten, infeksi toksoplasma dikendalikan oleh sistem imunitas seluler, yakni sel T, makrofag, dan sitokin (IL-12 dan IFN- γ).⁴ Infeksi laten terjadi jika takizoit bertransformasi menjadi bradizoit yang memiliki laju replikasi lebih rendah, namun hidup persisten dalam kista jaringan.^{2,4}

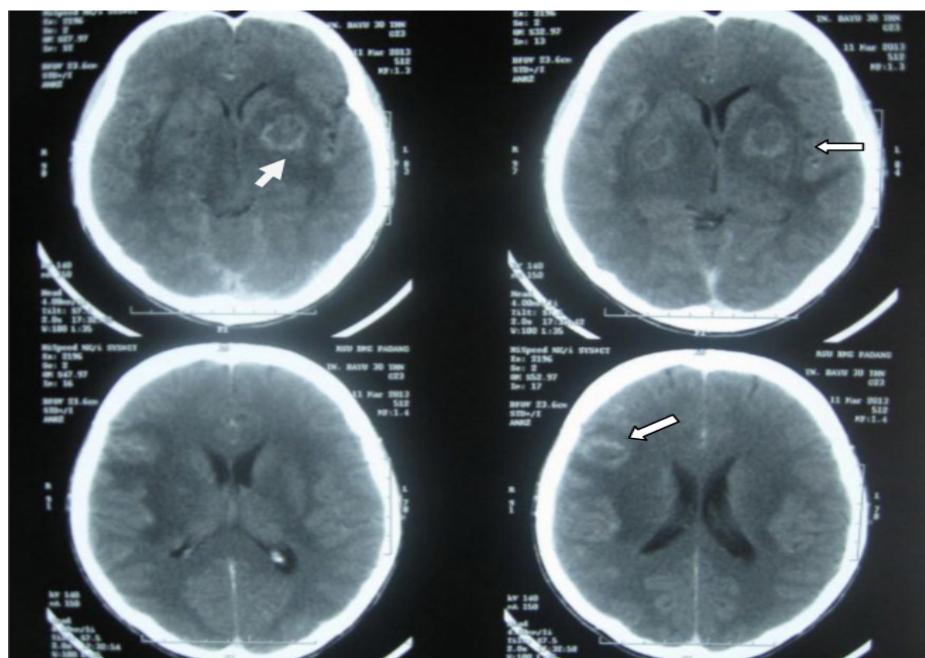
Dalam parenkim otak, takizoit dapat menginfeksi astrosit, mikroglia, dan neuron. Klirens parasit dapat terjadi pada astrosit dan mikroglia yang terinfeksi seiring waktu, namun berbeda pada neuron. Persistensi toksoplasma dalam neuron disebabkan oleh kemampuan neuron yang terbatas untuk memproses dan mempresentasikan antigen melalui MHC kelas I untuk dikenali sel T CD8+.^{3,5-6}

Infeksi primer biasanya asimptomatis, beberapa individu dapat mengalami limfadenopati, splenomegali, demam, malaise, mialgia, atau manifestasi okuler.⁷ Reaktivasi terjadi jika imunitas seluler pejamu menurun; bradizoit berubah menjadi takizoit kembali. Sekitar 90% kasus TE memiliki kadar hitung limfosit T CD4+ <200 sel/mm³ dan 75% <100 sel/mm³.⁸

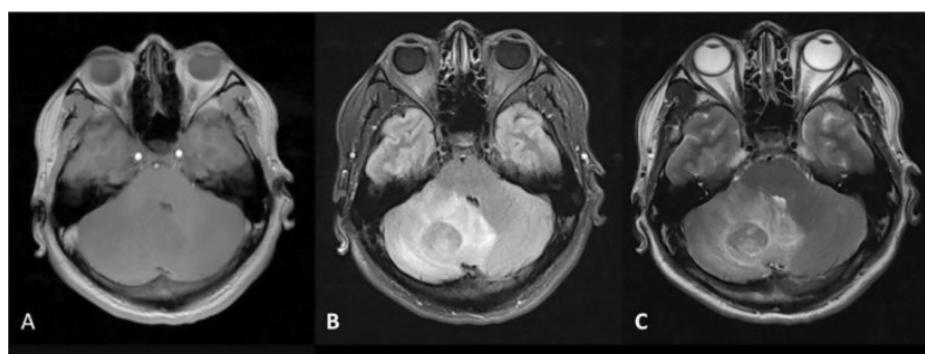
KLINIS

Toksoplasmosis serebral dapat bermanifestasi sebagai TE dan ensefalitis difus.⁷ TE adalah manifestasi toksoplasma serebral tersering pada penyandang HIV. Awalan penyakit subakut dengan manifestasi awal tersering berupa lesi desak ruang di otak.² Defisit neurologis

fokal kemudian mendominasi, tergantung area lesi parenkim otak. Gejala dan tanda yang sering ditemukan adalah nyeri kepala, demam, penurunan kesadaran, hemiparesis, dan bangkitan.^{2,9} Bangkitan yang paling sering adalah kejang fokal, diikuti kejang umum sekunder, dan kejang umum.¹⁰



Gambar 1. CT scan non-kontras. Tampak abses serebral multipel.¹⁵



Gambar 2. MRI non-kontras (A) sekuens T1; (B) FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery); dan (C) sekuens T2. Tampak lesi dengan penyangatan tepi pada hemisfer serebelum kanan yang dikelilingi edema.¹⁶



Gambar 3. MRI dengan kontras (A) potongan aksial; (B) koronal; dan (C) sagital. Tampak lesi target eksentris.¹⁷



Lesi toksoplasma memiliki predileksi di basal ganglia daripada area otak lainnya selain korteks, alhasil toksoplasmosis lebih sering menyebabkan gangguan gerak seperti parkinsonisme, ataksia, khorea, balismus, dan rigiditas daripada infeksi oportunistik SSP lainnya.^{3,7} Manifestasi klinis lain seperti kebingungan, kelumpuhan saraf kranialis, gangguan bicara, tanda meningeal atau serebelar, gejala psikiatri, dan letargi juga dapat ditemukan.²

Toksoplasmosis serebral dapat bermanifestasi sebagai ensefalitis difus walaupun sangat jarang. Awitan juga subakut dengan gejala non-fokal seperti perubahan kesadaran, defisit kognitif, tanda rangsang meningeal, dan demam.^{3,7} Keluhan lain yang dapat ditemukan adalah manifestasi infeksi organ ekstraserebral. Organ yang tersering adalah mata (koriorretinitis toksoplasma) dan paru.²

DIAGNOSIS

Serologi

Seropositif anti-toksoplasma sangat tinggi di Indonesia; prevalensi seropositif 58% di antara pembiak kucing di Surabaya.¹¹ Di lain pihak, 3%-15% kasus TE pada penyandang HIV dengan hasil serologi negatif.¹²⁻¹³ Oleh karena itu, titer IgG anti-toksoplasma tidak dapat menegakkan diagnosis infeksi toksoplasma akut, akan tetapi mengonfirmasi adanya infeksi laten.

PCR

Saat ini pemeriksaan PCR dapat mendeteksi gen B1 *T. gondii* pada sampel cairan serebrospinal (CSS).¹⁴ Spesifitas hampir 100%, namun sensitivitas hanya sekitar 50%-80%.¹³

Pencitraan

MRI atau *CT scan* sangat penting untuk diagnosis TE; MRI lebih sensitif daripada *CT scan*. Temuan khas TE adalah lesi menyangat kontras berbentuk cincin multipel dengan predileksi di ganglia basalis, thalamus, dan korteks serebral.^{2,7} Tanpa kontras, gambaran berupa lesi hipodens pada *CT scan* (**Gambar 1**), hipointens pada MRI sekvens T1 dan hiperintens pada sekvens T2 (**Gambar 2**). Lesi tunggal juga sering ditemukan.² Temuan lain yang sangat sugestif TE adalah tanda target eksentris, yaitu nodul asimetris kecil dengan dinding menyangat kontras (**Gambar 3**).⁴

Tabel. Rekomendasi pencegahan dan pengobatan TE.¹⁸

Profilaksis Primer	
Indikasi:	
IgG toksoplasma positif dengan kadar CD4+ <100 sel/mm ³	
Lini pertama:	
<i>Cotrimoxazole</i> 1 x 960 mg PO	
Alternatif:	
<i>Cotrimoxazole</i> 960 mg PO setiap 3 hari <i>Cotrimoxazole</i> 1 x 480 mg PO <i>Dapsone</i> ^a 1 x 50 mg + (pyrimethamine 50 mg + leucovorin 25 mg)/minggu PO (<i>Dapsone</i> ^a 200 mg + pyrimethamine 75 mg + leucovorin 25 mg)/minggu PO <i>Atovaquon</i> ^b 1 x 1500 mg PO (<i>Atovaquon</i> ^b 1500 mg + pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg)/minggu PO	
Indikasi penghentian profilaksis primer:	
CD4+ >200 sel/mm ³ selama 3 bulan berturut-turut konsumsi ARV; atau Dapat dipertimbangkan pada kadar CD4+ 100 - 200 sel/mm ³ dan kadar HIV RNA di bawah batas deteksi selama minimal 3 - 6 bulan	
Indikasi pemberian profilaksis primer kembali:	
CD4+ <100 - 200 sel/mm ³	
Terapi TE	
Lini pertama:	
<i>Pyrimethamine</i> 200 mg PO satu kali, diikuti dosis sesuai berat badan (BB): BB ≤60 kg: <i>Pyrimethamine</i> 1 x 50 mg + <i>sulfadiazine</i> 4 x 1 g + <i>leucovorin</i> 1 x 10 - 25 mg (hingga 2 x 50 mg) PO BB >60 kg: <i>Pyrimethamine</i> 1 x 75 mg + <i>sulfadiazine</i> 4 x 1,5 g + <i>leucovorin</i> 1 x 10 - 25 mg (hingga 2 x 50 mg) PO Catan: Jika <i>pyrimethamine</i> tidak tersedia atau terlambat diberikan, berikan <i>cotrimoxazole</i> sebagai pengganti kombinasi <i>pyrimethamine</i> - <i>sulfadiazine</i> . Jika alergi sulfa, desensitasi sulfa harus dengan strategi yang telah ada. <i>Atovaquon</i> harus diberikan hingga dosis terapeutik <i>cotrimoxazole</i> tercapai.	
Alternatif:	
Alternatif utama: <i>Pyrimethamine-leucovorin</i> ^c + <i>clindamycin</i> 4 x 600 mg IV atau PO. Perlu ditambahkan profilaksis PCP bila menggunakan regimen ini. <i>Cotrimoxazole</i> (trimethoprim 5 mg/kg dan sulfamethoxazole 25 mg/kg) bid IV atau PO <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 1,5 g PO + <i>pyrimethamine-leucovorin</i> ^c <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 1,5 g PO + <i>sulfadiazine</i> ^d <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 1,5 g PO	
Durasi:	
Minimal 6 minggu. Durasi diperpanjang bila presentasi klinis atau radiologis ekstensif atau respons tidak sempurna pada minggu ke-6. Setelah menyelesaikan terapi akut, semua harus dilanjutkan dengan terapi rumatan kronis.	
Terapi Rumatan TE	
Lini pertama:	
<i>Pyrimethamine</i> 1 x 25 - 50 mg PO + <i>sulfadiazine</i> 2 - 4 g (2 - 4 dosis terbagi) PO + <i>leucovorin</i> 1 x 10 - 25 mg PO	
Alternatif:	
<i>Clindamycin</i> 3 x 600 mg PO + <i>pyrimethamine</i> 1 x 25-50 mg PO + <i>leucovorin</i> 1 x 10-25 mg PO. Perlu ditambah profilaksis PCP. <i>Cotrimoxazole</i> 2 x 960 mg PO <i>Cotrimoxazole</i> 1 x 960 mg PO <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 750 - 1500 mg PO + <i>pyrimethamine</i> 1 x 25 mg PO + <i>leucovorin</i> 1 x 10 mg PO <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 750 - 1500 mg PO + <i>sulfadiazine</i> 2 - 4 g (2 - 4 dosis terbagi) PO <i>Atovaquon</i> ^b 2 x 750 - 1500 mg PO	
Indikasi penghentian terapi rumatan:	
Menyelesaikan terapi akut, tetap asimptomatis, dan kadar CD4+ >200 sel/mm ³ selama >6 bulan sebagai respons terhadap ARV.	
Indikasi terapi rumatan/profilaksis sekunder kembali:	
CD4 <200 sel/mm ³	
Pertimbangan Lain	
<i>Corticosteroid</i> adjungtif seperti <i>dexamethasone</i> hanya untuk terapi efek massa akibat lesi fokal atau edema. Hentikan segera setelah gejala dan tanda efek massa berkurang. Antikonvulsan untuk pasien dengan riwayat kejang dan dilanjutkan minimal selama terapi akut. Antikonvulsan tidak dapat diberikan sebagai profilaksis bangkitan.	

^a Semua regimen profilaksis primer TE juga efektif terhadap PCP.

^b Jika mungkin, lakukan pemeriksaan G6PD sebelum memberikan *dapsone*.

^c *Atovaquon* diberikan bersama makanan atau suplemen gizi agar absorpsi oral adekuat.

^d Dosis *pyrimethamine* dan *leucovorin* sesuai lini pertama terapi akut.

^e Dosis *sulfadiazine* sesuai berat badan, sesuai lini pertama terapi akut.

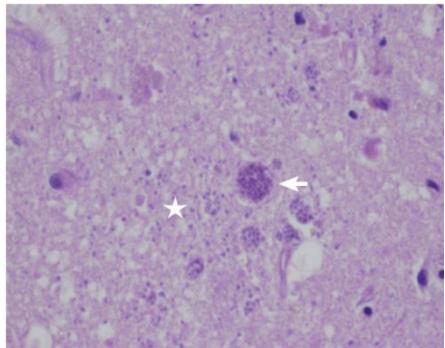
Biopsi Otak

Diagnosis definitif hanya dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi lesi, dengan temuan takizoit *T. gondii* yang terutama berada di pinggir lesi (**Gambar 4**).¹²

Analisis CSS.

Analisis CSS kurang membantu diagnosis TE karena biasanya ditemukan normal atau hanya sedikit berubah, yakni peningkatan protein, penurunan kadar glukosa, dan pleositosis dengan dominasi sel mononuklear.^{12,15}

TE biasanya merupakan diagnosis presumpatif berdasarkan kombinasi klinis, temuan radiologis, hasil serologis, serta respons terhadap terapi.



Gambar 4. TE dengan pewarnaan hematoxilin-eosin menunjukkan sel terinfeksi dengan banyak bradizoit (panah) dan takizoit ekstraseluler (bintang) dalam neutrofil dan morfologi mikroglia abnormal yang berarti aktivasi mikroglia.⁷

TERAPI

Profilaksis primer dengan *cotrimoxazole* diberikan pada pasien HIV dengan CD4 <100 sel/mm³ dan hasil serologi IgG toksoplasma positif. *Cotrimoxazole* juga efektif sebagai profilaksis PCP (*Pneumocystis jirovecii pneumonia*).¹⁸ Tindakan pencegahan lain perlu dilakukan, seperti menghindari konsumsi daging mentah atau setengah matang, mencuci tangan sesudah menyentuh kucing, membersihkan buah atau sayur yang akan dikonsumsi.²

Pendekatan baru adalah vaksinasi toksoplasma yang telah sukses diaplikasikan dalam kedokteran hewan. Vaksin hidup yang dilemahkan dianggap lebih berpotensi efektif menginduksi imunitas seluler, tetapi juga berpotensi berubah menjadi tipe liar yang justru menyebabkan infeksi.¹⁹ Saat ini, vaksin DNA lebih dikembangkan dengan target faktor virulensi *T. gondii*, seperti ROP, GRA, MIC, dan SAG.¹⁹⁻²⁰

Terapi TE dibagi menjadi terapi induksi/akut dan terapi rumatan. Terapi induksi TE adalah kombinasi *pyrimethamine*, *sulfadiazine*, dan *leucovorin* (asam folinat) selama minimal 6 bulan tergantung respons klinis dan radiologis. *Pyrimethamine* adalah penghambat metabolisme asam folat yang mampu menembus parenkim otak secara efisien walaupun tidak ada inflamasi, sedangkan

leucovorin menurunkan risiko toksitas hematologi akibat *pyrimethamine*.¹⁸

Setelah itu, terapi rumatan sebagai pencegahan sekunder diberikan hingga terjadi IRIS (*immune reconstitution inflammatory syndrome*) atau hingga pasien asimtotik dengan kadar CD4+ >200 sel/mm³ setelah pemberian ARV (anti-retrovirus) selama 6 bulan berturut-turut.¹⁸ Dosis, regimen alternatif, indikasi, durasi, dan kriteria pemulaian profilaksis kembali dapat dilihat pada **Tabel**.

Bila sebelumnya pasien tidak mengonsumsi ARV, ARV biasanya dimulai dalam 2-3 minggu setelah diagnosis TE. IRIS sangat jarang terjadi pada TE.¹⁸

SIMPULAN

TE perlu dicurigai pada penyandang HIV dengan CD4 <100 sel/mm³ dengan perjalanan penyakit subakut dan gejala klinis lesi desak ruang atau defisit neurologis fokal progresif, temuan radiologis lesi fokal multipel berbentuk cincin dengan edema di sekitar lesi, dan responsif terhadap terapi empiris anti-toksoplasma. Terapi akut lini pertama adalah kombinasi *pyrimethamine*, *sulfadiazine*, dan *leucovorin*, serta ARV yang dimulai 2-3 minggu setelah terapi anti-toksoplasma. Terapi akut selama 6 minggu, diikuti terapi rumatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Imran D, Estiassari R, Maharani K, Sucipto, Lestari DC, Yunus RE, et al. Presentation, etiology, and outcome of brain infections in an Indonesian hospital: A cohort study. *Neurol Clin Pract.* 2018;8:1-10.
2. Aninditha T, Wiratman W, editors. Buku ajar neurologi. 1st ed. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia; 2017.
3. Elsheika HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34:00115-19.
4. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol.* 2016;6:129-35.
5. Schluter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol.* 2019;10:1-13.
6. Blanchard N, Dunay IR, Schlüter D. Persistence of *Toxoplasma gondii* in the central nervous system: A fine-tuned balance between the parasite, the brain and the immune system. *Parasite Immunol.* 2015;37:150-8.
7. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezada M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:662-73.
8. Omar K, Siddiqi, Igor J, Koralnik. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus type 1 and opportunistic infections. In: Bennett JE, Dolin R, editors. *Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Vol 2. New York: Elsevier Saunders; 2015. Ch. 127; p.1578.
9. Ogoina D, Obiako RO, Onyemelukwe GC, Musa BO, Hamidu AU. Clinical presentation and outcome of toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients from Zaria, Northern Nigeria: A case series of 9 patients. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013;13:18-21.
10. Magnerou AM, Sini V, Ngoungoure HF, Toffa DH, Ndiaye MM. Clinical features of seizure in HIV patients with toxoplasma encephalitis. *Neurology* 2018; 90:105.
11. Marthalia W, Sulistyorini L. Infeksi toksoplasmosis kronis pada anggota organisasi pembiak kucing di Surabaya. *J Kesehat Lingkung Indones.* 2020;12:48-58.
12. Vidal JE. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies of an old disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2019;18: 2325958219867315. doi: 10.1177/2325958219867315.
13. Tan IL, Smith BR, Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* 2012;11:605-17.
14. Halleyantoro R, Andriyani Y, Sari IP, Kurniawan A. Nested PCR method for detection *Toxoplasma gondii* B1 gene in cerebrospinal fluid of HIV patients. *J Biomed Transl Res.* 2019;5:62-6.



15. Yostila D, Armen A. Toxoplasmosis cerebri pada HIV AIDS. *J Kes Andalas*. 2018;7:96-9.
16. Benson JC, Cervantes G, Baron TR, Tyan AE, Flanagan S, Lucato LT, et al. Imaging features of neurotoxoplasmosis: A multiparametric approach, with emphasis on susceptibility-weighted imaging. *Eur J Radiol Open*. 2018;5:45-51.
17. Cheng Y, Yeh J, Yeh H, Lien L, Chen W, Hsiao C, et al. Mystery case: Eccentric target sign in CNS toxoplasmosis. *Neurology* 2019;92:516-8.
18. Panel on opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America [Internet]. [cited 2022 March 9]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-snad-adolescent-opportunistic-infection/>.
19. Chu K, Quan F. Advances in *Toxoplasma gondii* vaccines: Current strategies and challenges for vaccine development. *Vaccines (Basel)* 2021;9:413.
- Innes EA, Hamilton C, Garcia JL, Chryssafidis A, Smith D. A one health approach to vaccines against *Toxoplasma gondii*. *Food Waterborne Parasitol*. 2019;15:00053