

# AS PRINCIPAIS PATOLOGIAS NEUROLÓGICAS DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

## THE MAIN NEUROLOGICAL PATHOLOGIES OF ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

CAROLINA MACHADO POLEZE<sup>1</sup>, GLENDA ALMEIDA DE ALENCAR<sup>1</sup>, ISABELA DINIZ SERRA<sup>1</sup>, JAQUELINE MACHADO DA FONSECA<sup>1\*</sup>, NICÁSSIA MORO ROCE<sup>1</sup>, LEONARDO BRANDÃO BARRETO<sup>2</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; 2. Professor Doutor, Disciplina de neurologia do curso de medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga

\*Avenida Dom Bosco, 102 Apartamento 304, Palmeiras. Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil. CEP 35430232. [jmachadofonseca@hotmail.com](mailto:jmachadofonseca@hotmail.com)

### RESUMO

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de descrever as principais infecções oportunistas com envolvimento do SNC no contexto da SIDA. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura sobre a incidência das principais infecções oportunistas com envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), em pacientes com o diagnóstico da (SIDA). Para busca dos artigos foi realizada uma pesquisa nas bases de dados Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED). Como técnica foi utilizado os descritores AIDS + Neurotoxoplasmosis, AIDS + Neurotuberculosis, AIDS + Neurocryptococcosis nas bases de dados supracitadas. Como resultados parciais houve o aumento dessas afecções neurológicas em indivíduos imunodeprimidos pelo vírus do HIV devido à volta da epidemia da SIDA na última década, sendo a Neurotoxoplasmose, Neurocriptococose e Neurotuberculose as doenças mais prevalentes. As doenças neurológicas oportunistas são de grande relevância, devido a importante morbimortalidade em pacientes imunocomprometidos. Dessa forma, torna-se necessário uma abordagem adequada em relação a clínica, exames laboratoriais e de imagens, a fim de melhorar o prognóstico desses pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE:** SIDA, infecções oportunistas, neuroinfecções.

### ABSTRACT

This study aims to conduct a literature review to describe the main opportunistic infections with CNS involvement in the AIDS context. We performed a narrative literature review on the incidence of major opportunistic infections with central nervous system (CNS) involvement in patients with the diagnosis of AIDS. The articles were searched through the Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) databases. The technique used was the descriptors AIDS + Neurotoxoplasmosis, AIDS + Neurotuberculosis, AIDS + Neurocryptococcosis in the aforementioned databases. As partial results there was an increase of these neurological disorders in individuals immunosuppressed by the HIV virus due to the return of the AIDS epidemic in the last decade, with Neurotoxoplasmosis, Neurocriptococcosis and Neurotuberculosis being the most prevalent diseases. Opportunistic neurological diseases are of great relevance due to the important morbidity and mortality in

immunocompromised patients. Thus, an adequate approach to clinical, laboratory and imaging tests is necessary to improve the prognosis of these patients.

**KEYWORDS:** AIDS, opportunistc infections, neuroinfections.

### 1. INTRODUÇÃO

A pandemia global de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) teve como epicentro a África Subsaariana. A doença era localizada apenas na zona rural desse continente, entretanto com a urbanização e globalização, as populações migraram para grandes centros, disseminando o vírus. Inicialmente, quando descoberta, relacionava-se a doença aos indivíduos homossexuais masculinos e com o passar do tempo, percebeu-se que a incidência de contaminação em vários grupos de risco – usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo, pessoas que receberam transfusão sanguínea – era grande e que eles estavam envolvidos na disseminação desse agente. Entretanto, sabe-se agora que, a infecção pelo vírus não está relacionada aos grupos e sim, aos comportamentos de risco como relações sexuais desprotegidas, o compartilhamento de material perfuro-cortante, acidentes de trabalho na área de saúde, bem como a transmissão materno-fetal quando não há acompanhamento pré-natal<sup>1</sup>.

O agente etiológico da SIDA é o HIV, sendo a principal causa de morte na África Subsaariana e a quarta maior causa de morte no mundo. Após a inoculação do HIV no organismo humano, o vírus insere seu material genético no DNA das células hospedeiras e se replica em grande velocidade dentro dos linfócitos CD4, células de defesa do sistema imunológico. A infecção promove morte celular, causando imunodeficiência e predeterminando os indivíduos infectados a inúmeras infecções oportunistas<sup>1</sup>.

A SIDA foi reconhecida nos Estados Unidos da América na década de 80, quando o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) não encontrava justificativa para o aparecimento de algumas doenças, como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e Sarcoma de Kaposi<sup>2</sup>.

**Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP**

O Ministério da Saúde (MS) adota alguns critérios para definição da SIDA em indivíduos maiores que treze anos, devendo apresentar diagnóstico sorológico da infecção por HIV mais uma doença indicativa de SIDA e/ou contagem de linfócitos CD4 < 350 mm<sup>3</sup> <sup>1,2</sup>. A Secretaria de Vigilância e Saúde lançou um boletim epidemiológico usando como dados as notificações compulsórias de óbitos notificados com causa básica por HIV/SIDA, registros do Sistema de informação de Exames Laboratoriais e registros do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos. De 2007 até junho de 2017 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 194.217 casos de infecções pelo HIV. Desse total, 67,9% eram homens e 32,1% eram mulheres. Foi averiguado também que a faixa etária mais acometida nesse período está entre 20 e 34 anos. Posto isto, é notável que a porcentagem é maior nos indivíduos do sexo masculino, entretanto há um aumento crescente de acometimento no sexo feminino. Apesar dos números apontarem mais pessoas jovens-adultas infectadas pelo HIV, sabe-se do que o acometimento em adolescentes e idosos aumentou significativamente na última década, principalmente através de relações sexuais desprotegidas<sup>3</sup>.

A relação HIV/SIDA é muito direta, porém, o paciente que é portador do HIV pode viver anos sem apresentar sintomas ou desenvolver a SIDA, mas continua transmitindo o vírus caso não sejam tomadas medidas de prevenção e tratamento (MS, 2017). A SIDA pode desenvolver diversas manifestações, sendo elas pulmonares, cutâneas, hematológicas, oncológicas e neurológicas<sup>1</sup>.

O HIV é um retrovírus que possui tropismo pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Dessa forma apresenta manifestações neurológicas primárias e secundárias, desenvolvidas pela ação direta do vírus e relacionadas à imunossupressão, respectivamente. No período da soroc conversão, há predomínio da síndrome meningoencefalítica aguda, com febre, cefaleia, rigidez de nuca e fotofobia. Já no período tardio, apresentam-se as complicações do SNC devido à queda da imunidade celular e a baixa contagem de linfócitos<sup>4</sup>.

Cerca de 40 a 70% dos pacientes infectados pelo vírus apresentam alterações no SNC ao longo do processo de adoecimento, sendo a neurotoxoplasmose e a meningite criptocócica as mais prevalentes<sup>5</sup>.

Diante desse quadro, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de descrever as principais infecções oportunistas com envolvimento do SNC no contexto da SIDA, notadamente Neurotoxoplasmose, Neurocriptococose e Neurotuberculose.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho tem como metodologia uma revisão narrativa da literatura em artigos que versam sobre a incidência das principais infecções oportunistas com envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), em pacientes com o diagnóstico da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Para busca dos artigos foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e US National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED). A busca ocorreu no período de agosto a setembro de 2018 e teve como critério de inclusão: artigos publicados na última década, na língua inglesa e portuguesa, disponíveis online e através de busca manual em livros textos. Como técnica de pesquisa foram utilizados os descritores AIDS + Neurotoxoplasmosis, AIDS + Neurotuberculosis, AIDS + Neurocryptococcosis nas bases de dados supracitadas.

Por fim, foram encontrados 4000 artigos abrangendo as três moléstias principais contidas nesse trabalho. Com o objetivo de analisar se os artigos visavam o tema em questão, foi realizada uma pesquisa seletiva através da leitura dos títulos dos artigos, sendo descartados aqueles que não tinham em seu título os descritores utilizados para a pesquisa. Dessa forma, foi elaborada uma lista com os artigos a serem incorporados ao estudo, sendo selecionados no trabalho informações acerca de 37 pesquisas direcionadas segundo os objetivos para a construção desse artigo. Como critérios de inclusão foram adotados: artigos de pesquisa, estudo de caso e revisões sistemáticas sobre a neurotoxoplasmose, a neurocriptococose, a neurotuberculose na SIDA. Posteriormente foi realizada a leitura sistemática dos artigos selecionados e foram excluídos ainda 12 os que não contribuíram diretamente para a elaboração desse texto.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Neurotoxoplasmose

A neurotoxoplasmose é a infecção oportunista cerebral mais prevalente em pacientes portadores do vírus HIV, além de ser a manifestação mais comum da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)<sup>6,7</sup>. Apesar de ser assintomática na maioria das pessoas, pode ser fatal em imunodeprimidos. Essa patologia se desenvolve no paciente com SIDA quando os níveis de linfócitos T CD4 se encontram abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>7,8</sup>. Com a introdução do tratamento antiretroviral, a incidência e a taxa de casos fatais de indivíduos com SIDA e toxoplasmose cerebral reduziram significativamente<sup>9,10</sup>.

Nos casos de pessoas imunocompetentes que adquiriram neurotoxoplasmose desenvolveram, em sua maioria, uma resposta imune suficiente para que a presença dos cistos do protozoário permanecessem dormentes, portanto sem desenvolver manifestações clínicas e fisiopatológicas da doença. Todavia, em imunodeprimidos pode ocorrer uma reativação após a infecção primária, na qual ocorre a ruptura dos cistos do protozoário causando patologias graves, podendo levar à morte<sup>7,11</sup>.

A toxoplasmose se manifesta com a presença de febre, cefaléia e vômito, pode apresentar um edema cerebral difuso, na tomografia computadorizada de crânio, causando efeito de massa comprimindo diversas estruturas, bem como imagens com realce anelar<sup>12</sup>.

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

Lesões nodulares com realce anelar também podem caracterizar patologias relacionadas à toxoplasmose apesar de não ser patognomônico, devido a diagnósticos diferenciais como linfoma, metástases cerebrais e infartos cerebrais, sendo que os prognósticos dessas condições dependem do diagnóstico precoce e tratamento eficaz<sup>12</sup>. O toxoplasma pode infectar qualquer célula no cérebro, entretanto a maioria das lesões ocorre nos gânglios da base, tálamo e junção corticomedular. Quadros de meningite em pacientes HIV também são comuns, e estão relacionados a diversas etiologias, sendo *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* e *Mycobacterium tuberculosis* as principais<sup>13</sup>.

O diagnóstico de neurotoxoplasmose em pacientes com SIDA é realizado, inicialmente, de forma empírica com base na melhora clínica após a instituição do tratamento específico anti-*Toxoplasma gondii*. Investigações laboratoriais têm pouca utilidade para o estabelecimento do diagnóstico de neurotoxoplasmose, pois o valor preditivo negativo dos testes sorológicos não reagentes é alto, visto que menos de 3% dos pacientes com SIDA desenvolvem anticorpos para *T. gondii* no momento do diagnóstico<sup>14,15</sup>. A associação entre exame imunológico com elevados títulos de imunoglobulina G (IgG) e a presença de alterações características na tomografia de crânio (TC) podem corroborar com a hipótese diagnóstica de neurotoxoplasmose<sup>16</sup>. A apresentação de massa parietal no sistema nervoso central de baixa densidade descrito na tomografia computadorizada pode caracterizar origem neoplásica ou infecciosa. Após a realização de biópsia pode-se definir sua origem, entretanto, a biópsia nem sempre é possível, por isso a importância de uma anamnese bem detalhada, a fim de orientar o raciocínio clínico. A queixa de cefaleia prolongada e quadros de convulsão devem ser atentados com a avaliação completa do paciente, diante diversos diagnósticos diferenciais possíveis, podendo ser as primeiras manifestações em pacientes HIV e SIDA posteriormente<sup>17</sup>. Um estudo realizado por Libório (2012)<sup>18</sup> identificou forte associação entre pacientes com SIDA, toxoplasmose cerebral e hiponatremia, entretanto mais estudos necessitam ser elucidados, visto que a injúria renal é comum em doenças infectocontagiosas.

A biópsia cerebral na qual se visualiza os taquizoítos do *T. gondii* é a única forma de se estabelecer o diagnóstico definitivo dessa patologia, no entanto dificilmente é realizada<sup>14</sup>. Técnicas avançadas de neuroimagem, testes sorológicos e biológicos moleculares foram desenvolvidos com diferentes sensibilidades e especificidades, a fim de auxiliar na etiologia da enfermidade, evitando assim o uso de técnicas invasivas. Enquanto a biópsia estereotáxica (STB) é reservada para lesões que não respondem à terapia apropriada, os testes sorológicos para infecção por protozoários são negativos ou a imagem revela características atípicas<sup>19</sup>.

A estratégia terapêutica para a neurotoxoplasmose

consiste na combinação de pirimetamina (100 mg no primeiro dia, então 1mg/kg/dia 50 a 75 mg/dia), ácido fólico (25mg/dia) e sulfadiazina (100mg/kg/dia, dividido em 4 doses com um máximo de 6 g/dia), por no mínimo seis semanas e até a melhora clínica e radiológica<sup>20</sup>.

Ainda havendo uma significativa redução de neurotoxoplasmose em pacientes com SIDA após a implementação da terapia antiretroviral, os desafios da toxoplasmose cerebral associada a SIDA vão além dos países de baixa e média renda. Então torna-se necessária a implementação e otimização de estratégias de saúde pública para reduzir a morbimortalidade presente em tal condição<sup>16</sup>.

### Neurotuberculose

As principais causas de meningite em pacientes portadores de HIV-1 são decorrentes de infecções desencadeadas pela *Mycobacterium tuberculosis* e *Cryptococcus neoformans*. Essas condições apresentam manifestações clínicas semelhantes relacionadas à presença de sintomas neurológicos, como cefaleia, confusão, vômito e distúrbios visuais além de rigidez de nuca e sinais neurológicos focais. Em relação à contagem de células CD4+, os pacientes com meningite tuberculosa apresentaram uma contagem mais elevada e um número maior de linfócitos no líquido cefalorraquidiano<sup>21</sup>.

O atraso no tratamento da meningite tuberculosa está associado às maiores taxas de morbimortalidade. Na maioria dos casos, utiliza-se de terapia empírica com exclusão de outras etiologias, devido à variação nos métodos e exames diagnósticos<sup>22</sup>. Os pacientes portadores de HIV e com diminuição na contagem de CD4+ apresentam maior risco de desenvolver meningite tuberculosa. Os achados na tomografia computadorizada de crânio incluem infartos cerebrais e lesões com efeito de massa<sup>23</sup>.

### Neurocriptococose

A Neurocriptococose é uma infecção oportunista provocada pelo *Cryptococcus neoformans*, que anualmente acomete cerca de meio milhão de pacientes com HIV-AIDS na forma de meningite criptocócica, sendo essa condição o principal fator desencadeante dessa doença<sup>24</sup>. O achado radiológico mais comumente envolvido na meningite criptocócica é a dilatação dos espaços perivasculares de Virchow – Robin, caracterizados pela presença de lesões císticas ou hipodensas com um diâmetro médio entre 2 mm e 3 mm. Ainda podem ser encontrados pseudocistos hipodensos, com diâmetro maior que 3mm, hidrocefalia e atrofia cerebral. Esses achados podem ser encontrados na meningite criptocócica, entretanto não são específicos da doença<sup>25</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

Devido ao retorno da epidemia de SIDA na última década, ocorreu um aumento das comorbidades neurológicas nos indivíduos imunodeprimidos pelo

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

vírus HIV, sendo as mais frequentes Neurotoxoplasmose, Neurocriptocose e Neurotuberculose. É de grande relevância destacar essas doenças devido à importante morbimortalidade desses pacientes.

A neurotoxoplasmose é a infecção oportunista cerebral mais prevalente nesses indivíduos, além de ser a manifestação mais comum da SIDA. Enquanto que a neurotuberculose é a principal causa de meningite em pacientes portadores de HIV-1. E ainda há um acometimento anual de cerca de meio milhão desses pacientes com meningite ciptocócica. Apesar da introdução do tratamento antiretroviral ter reduzido a incidência e a taxa de mortalidade, o tratamento é feito de forma empírica. Além disso, devido à semelhança entre os sinais e sintomas dessas comorbidades bem como os achados radiológicos, pode ocorrer atraso no diagnóstico correto, uma vez que a confirmação se dá por biópsia cerebral, que raramente é realizada.

## 5. CONCLUSÃO

Diante da importância e da gravidade das neuropatologias adquiridas pelos pacientes imunossuprimidos, o presente artigo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica a fim de descrever as principais infecções oportunistas com envolvimento do SNC no contexto da SIDA. Sendo assim, após a análise do estudo realizado torna-se necessário à implementação e otimização de estratégias de saúde pública para reduzir a morbimortalidade presente em tais condições. Ademais, é relevante destacar importância de uma anamnese bem detalhada, a fim de orientar o raciocínio clínico e melhorar o prognóstico desses pacientes.

## REFERÊNCIAS

- [1] Goldman L, Schafer AI. Cecil Medicina. 24<sup>a</sup> ed. Rio De Janeiro, Editora Elsevier, 2014.
- [2] Kasper LD, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* Medicina Interna de Harrison. 19<sup>a</sup> ed. Porto Alegre, Editora AMGH, 2017.
- [3] Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2017. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. [acesso 15 mar 2019] Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2018>
- [4] Bertolucci PHF, Ferraz HB, Barsottini OGP, *et al.* Neurologia – Diagnóstico e Tratamento. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo, Editora Manole, 2016.
- [5] Castollo JAL. Caracterización de los pacientes en fase sida con infecciones del sistema nervioso central. MEDISAN 2014; 18(4): 469-475
- [6] Rabhi S, Amrani K, Maaroufi M, *et al.* Hemichorea-hemiballismus as an initial manifestation in a Moroccan patient with acquired immunodeficiency syndrome and toxoplasma infection: a case report and review of literature. PAMJ 2011; 10:1-6.
- [7] Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA, *et al.* Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV / AIDS patients in the south of Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo 2013; 55(1):25-30.
- [8] Naqi R, Azeemuddin M; Ahsan H. Cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. JPMA 2010; 60(4).
- [9] Vidal JE, Oliveira CP. AIDS-related cerebral toxoplasmosis in São Paulo State, Brazil: marked improvements in the highly active antiretroviral therapy-era but the challenges continue. Braz J Infect Dis 2013; 17(3): 379-380.
- [10] Coelho L, Veloso VG, Grinsztejn B, *et al.* Trends in overall opportunistic illnesses, Pneumocystis carinii pneumonia, cerebral toxoplasmosis and Mycobacterium avium complex incidence rates over the 30 years of the HIV epidemic: a systematic review. Braz J Infect Dis. 2014; 18(2):196-210.
- [11] Nimir AR, Osman E, Ibrahim IAA, *et al.* Is it toxoplasma encephalitis, HIV encephalopathy or brain tuberculoma? BMJ Case Reports 2013; 13(5): 123-128.
- [12] Molina KC, Pérez LMZ, Gonzáles NC, *et al.* Neurotoxoplasmosis diagnosticada por tomografia axial computadorizada en un paciente con sida. CCM 2015; 19(1): 173-179.
- [13] Opintan JA, Awadzi BK, Biney IJK, *et al.* High rates of cerebral toxoplasmosis in HIV patients presenting with meningitis in Accra, Ghana. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2017; 111(10):464-471.
- [14] Ajzenberg D, Lamaury I, Demar M, *et al.* Performance Testing of PCR Assay in Blood Samples for the Diagnosis of Toxoplasmic Encephalitis in AIDS Patients from the French Departments of America and Genetic Diversity of *Toxoplasma gondii*: A Prospective and Multicentric Study. PLoS Negl Trop Dis 2016; 10(6):1-17.
- [15] Legrand L, Catherine L, Brivet F, *et al.* Solitary Hypothalamopituitary Toxoplasmosis Abscess in a Patient with AIDS. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32(6): 197-205.
- [16] Vidal JE, Diaz AVH, Oliveira ACP, *et al.* Importance of high IgG anti-Toxoplasma gondii titers and PCR detection of T. gondii DNA in peripheral blood samples for the diagnosis of AIDS-related cerebral toxoplasmosis: a case-control study. Braz J Infect Dis 2011; 15(4):356-359
- [17] Parekh P, Boggs JP, Silverberg M, *et al.* Seizure as an initial presentation of human immunodeficiency virus: acute toxoplasmosis mimicking glioblastoma multiforme. BMJ Case Reports 2013; 12(4):1-3.
- [18] Libório AB, Silva JR GB, Silva CGCH, *et al.* Hyponatremia, acute kidney injury, and mortality in HIV-related toxoplasmic encephalitis. Braz J infect dis 2012; 16(6):558-569.
- [19] Babu CS, Satishchandra P; Mahadevan A, *et al.* Usefulness of Stereotactic biopsy and neuroimaging in management of HIV-1 clade C associated focal brain lesions with special focus on cerebral toxoplasmosis. Clin Neurol and Neurosurg 2013; 115(7):995-1002.
- [20] Banda S, Zoungrana J, Nikièma Z, *et al.* Impact of alternative treatment approach for cerebral toxoplasmosis among HIV/AIDS patients from a resourcepoor setting in Burkina Faso. Ann Parasitol 2017; 63(3):173-181.
- [21] Marais S, Meneintjes G, Lesosky M, *et al.* Interleukin-17 mediated differences in the pathogenesis of HIV-1-associated tuberculous and cryptococcal meningitis. AIDS 2016; 30(3):395-404.
- [22] Patel VB, Singh R, Connolly C, *et al.* Cerebrospinal T-Cell Responses Aid in the Diagnosis of Tuberculous Meningitis in a Human Immunodeficiency Virus- and Tuberculosis-Endemic Population. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(4):569-577
- [23] Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous Meningitis in HIV-Infected Individuals. Curr HIV/AIDS Rep 2009; 6(3):139-45.
- [24] Sanchez S, Zambrano D, Garcia M, *et al.* Caracterización molecular de los aislamientos de *Cryptococcus neoformans* de pacientes con HIV, Guayaquil, Ecuador. Biomédica 2017; 37(3):425-430.
- [25] Khan N, Hiesgen J. Computerised tomography findings in HIV-associated cryptococcal meningoencephalitis at a tertiary hospital in Pretoria. S Afr J Rad 2017; 21(2):345-352.