



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica  
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario  
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

### Seminario Central - Caso n° 193

12 de noviembre de 2009

## Varón de 45 años con infección por HIV y MOE cerebral

Presenta: **Dra. María Jimena Ortiz**Discute: **Dr. Fabrício Racca**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

### Presentación del caso clínico

#### Enfermedad Actual:

Comienza 72 hs previas al ingreso con cefalea occipital, continua, de tipo pulsátil, de intensidad moderada a severa, que comenzó posterior a consumo agudo de cocaína inhalatoria. Cedía parcialmente con AINES. Niega fiebre, fotofobia, náuseas, vómitos u otros síntomas acompañantes. Como antecedente de jerarquía es un paciente con infección por HIV.

#### Antecedentes Personales:

- HIV diagnosticado en 2005, desconoce el recuento de CD4, abandonó el tratamiento en 2008.
- Meningitis por *Criptococo Neoformans* en agosto de 2008.
- Neumonía aguda de la comunidad en 2007.
- Torsión testicular hace 20 años.
- Etilista de 80gr/día.
- Tabaquista de 15 cigarrillos/día
- Adicto a drogas inhalatorias.

#### Examen Físico:

- Paciente vigil, orientado en tiempo, espacio y persona
- **Signos vitales:** PA 140/80mmHg, FC 70 lpm, FR 16 cpm, T 36.5°C
- **Cabeza y cuello:** Conjuntivas rosadas, escleras blancas, mucosas húmedas. Muguete oral. Pupilas isocóricas, reactivas. No se palpan adenopatías ni tiroides. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso completo.
- **Aparato respiratorio:** Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.
- **Aparato cardiovascular:** Ruidos normofonéticos, sin tercer y cuarto ruido; no se ausculta soplo.
- **Abdomen:** Plano, ruidos hidroaéreos positivos, blando, depresible e indoloro, sin visceromegalias. Traube libre. Timpanismo conservado.

- **Neurológico:** Funciones superiores conservadas. Sin foco motor ni sensitivo. Leve rigidez de nuca. Kernig y Brudzinsky negativos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Marcha y equilibrio conservados. Respuesta plantar flexora bilateral.
- **Miembros:** No presenta edemas ni lesiones cutáneas.
- **Genital:** Testículos en bolsa, escroto sin lesiones. 2 lesiones ulceradas, no dolorosas, con fondo limpio a nivel del dorso del glande.

#### Exámenes complementarios:

##### Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día
Hemoglobina (g/dL)	13	13	13	
Hematocrito (%)	40	38	37	
Glóbulos Blancos/mm <sup>3</sup>	<b>3.800</b>	4.950	6.940	
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	<b>147.000</b>	<b>126.000</b>	<b>146.000</b>	
Glicemia (mg/dL)	91	178	94	
Urea (mg/dL)	33	29	28	
Creatinina (mg/dL)	1,04	0,9	1,15	
Natremia (mEq/L)	137	136	136	
Kalemia (mEq/L)	4,8	3,8	3,7	
Bilirrubina total (mg/dL)		0,3		
ASAT (UI/L)		28		
ALAT (UI/L)		28		
FA (UI/L)		160		
GGT(UI/L)		26		
Colinesterasa (UI/L)		6742		
Proteínas Totales (g/dL)				
Albumina (g/dL)				
LDH (UI/L)	264			
Amilasa (UI/L)		<b>155</b>		

pH	7.42
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	29
PO <sub>2</sub> (mmHg)	98
EB	-5
HCO <sub>3</sub> R	18
% Saturación Hb	97

**Orina completa:** amarilla, límpida, densidad 1020, pH 6, Hb +, hematíes abundantes, leucocitos aislados, células epiteliales escasas.

**Radiografía de tórax de frente:** Índice cardiotorácico conservado. Botón aórtico prominente. Sin lesiones pleuro-parenquimatosas

**Electrocardiograma:** Ritmo sinusal, FC: 60 lpm, AQRS:+45; onda P 0.08", intervalo PR: 0,16 segundos, QRS 0,08 segundos, ST isonivado, intervalo QT: 0,36 segundos.

**TC de cráneo con contraste endovenoso:** Lesión ocupante de espacio ganglio basal derecha, de 20 X 15mm de diámetro, con marcado edema perilesional y efecto de masa, evidenciado por desplazamiento de línea media hacia la izquierda de 7mm y colapso parcial de ventrículo lateral y cisterna silviana izquierdas. Presenta refuerzo heterogéneo pos contraste ev. Hipodensidad cortico-subcortical temporal y en corona radiada derecha, en relación a signos de edema. Refuerzo meníngeo intenso. Cisternas basales parcialmente colapsadas.

#### Serologías:

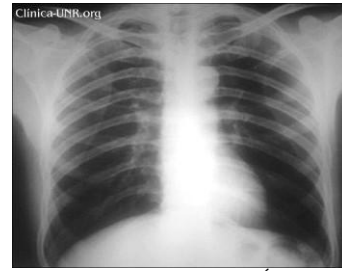
- VDRL no reactiva
- Chagas negativa
- Huddleson negativa
- Toxoplasmosis positiva en 4096 dils.

#### Evolución:

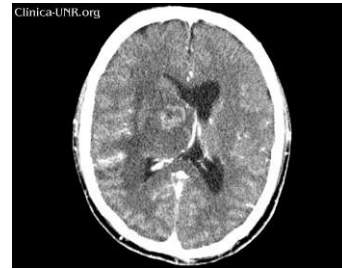
- Comienza tratamiento con corticoides, sulfadiazina y pirimetamina, presentando mejoría de los síntomas neurológicos luego de 24hs.
- Persiste afebril y hemodinamicamente estable.
- No presenta foco motor ni sensitivo. Sin signos meníngeos.

#### Pendiente:

- IgM e IgG para toxoplasmosis
- Fondo de ojo
- Recuento de CD4



**Radiografía de tórax de frente:** Índice cardiotorácico conservado, botón aórtico aumentado, fondos de saco libres, sin lesiones pleuro-parenquimatosas



**TC de cráneo con contraste endovenoso:** Lesión ocupante de espacio ganglio basal derecha, de 20 X 15mm de diámetro, con marcado edema perilesional y efecto de masa, evidenciado por desplazamiento de línea media hacia la izquierda de 7mm y colapso parcial de ventrículo lateral y cisterna silviana izquierdas. Presenta refuerzo heterogéneo pos contraste ev. Hipodensidad cortico-subcortical temporal y en corona radiada derecha, en relación a signos de edema. Refuerzo meníngeo intenso. Cisternas basales parcialmente colapsadas.

## Discusión del caso clínico

Voy a analizar el caso de un paciente de 45 años con antecedentes de infección por HIV sin tratamiento antirretroviral, criptococosis meníngea hace un año sin

tratamiento actual, adicto al alcohol, a la cocaína inhalatoria y tabaquista, que consulta por cuadro de cefalea intensa, y se halla una masa ocupante de espacio (MOE) en sistema nervioso central (SNC) en la tomografía axial computada (TC) de cráneo. El dato guía de mi discusión será la presencia de MOE en SNC en paciente con infección por HIV, intentando arribar a la probable o probables etiologías, adaptar los algoritmos diagnósticos y la eventual terapéutica.

Si bien, en el siguiente listado, las causas de MOE en SNC en pacientes HIV son múltiples, las dos entidades más frecuentes descriptas en la literatura habitual son la toxoplasmosis en primer lugar y en segundo orden el linfoma primario (LF) del SNC.

**TABLA 1.** Etiologías de MOE en SNC en pacientes con serología positiva para HIV

- **Infecciones oportunistas**
  - Toxoplasmosis
  - Tuberculosis
  - Criptococosis
  - Neurosífilis
  - Cisticercosis
  - Chagas
  - Aspergilosis
  - Mucormicosis
  - Abscesos bacterianos secundarios a infecciones sistémicas
- **Neoplásicas**
  - Linfoma primario de SNC
  - Glioma
  - Sarcoma de Kaposi
  - Metástasis
- **Accidente cerebrovascular hemorrágico**

En cuanto a nuestro paciente, debido a que presenta serología negativa en plasma tanto para chagas como para sífilis, las considero como dos entidades alejadas.

Como datos epidemiológicos de relevancia descriptos en la literatura, considero mencionar los siguientes, debido a su relación con nuestro caso en discusión:

- Con la profilaxis primaria con cotrimoxazol para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* disminuyó la incidencia de la encefalitis por toxoplasmosis de 72,2 a 18,6% (1991 - 1996)
- El tratamiento antirretroviral disminuyó ampliamente la incidencia del linfoma primario de SNC
- Se evidenció un aumento de la leucoencefalopatía desmielinizante por anticuerpos contra el HIV

En el estudio de los pacientes con MOE en SNC y HIV, en primer lugar debemos tener presente el grado de inmunosupresión, ya que a partir del mismo podemos inferir la probables etiologías:

- **CD4 > 500/mm<sup>3</sup>(leve):** Tumores benignos o malignos, primarios o secundarios
- **CD4 200 - 500/mm<sup>3</sup> (moderada):** Alteraciones cognitivas o motoras asociadas al HIV
- **CD4 < 200/mm<sup>3</sup>(severa):** Lesiones ocupantes de espacio en SNC (infecciosas o neoplásicas)
- 

Teniendo en cuenta el antecedente de la infección por criptococo sin tratamiento, y que nuestro paciente no realizaba tratamiento para su síndrome de inmunodeficiencia adquirida, sospechamos en primer lugar que su inmunosupresión es severa. Un dato de importancia es que como veremos más adelante, en este grupo de pacientes la etiología puede ser múltiple hasta en 6% de los casos.

Otro punto de importancia es tener en consideración la características imagenológicas de la lesión ocupante de espacio:

- **MOE en SNC con efecto de masa**
  - > Encefalitis por toxoplasmosis
  - > Linfoma primario
  - > Tuberculomas o abscesos tuberculosos
- **MOE en SNC sin efecto de masa**
  - > Leucoencefalopatía multifocal progresiva
  - > Encefalopatía por HIV
  - >

Por lo cual descartamos las causas sin efecto de masa y recordamos que la signo - sintomatología de las MOE en SNC con efecto de masa son:

- ❖ **Cefalea** (más frecuente)
- ❖ Foco motor o sensitivo
- ❖ Alteración de la conducta
- ❖ Compromiso de pares craneales
- ❖ Ataxia
- ❖ Convulsiones

La encefalitis por toxoplasmosis puede presentarse, en cuanto a las neuroimágenes como:

- Múltiples lesiones (75 %)
  - > Córtico - subcorticales
  - > Lóbulos parietales y/o frontal
  - > Tálamo o ganglio basal
- Presencia de edema perilesional en el 90 % de los casos
- Más raramente como lesión única > 4 cm de diámetro o meningoencefalitis difusa

El diagnóstico se realiza en base a la presencia o no de antecedentes de toxoplasmosis extracerebral (corioretinitis, neumonitis), que son marcadores de inmunosupresión severa (CD4 < 50/mm<sup>3</sup>), y con la determinación plasmática de Ig G como dato de relevancia por su alto valor predictivo negativo. Sólo 3 - 6 % de pacientes con MOE en SNC y HIV por toxoplasmosis presentan serología negativa para esta última.

También se describe la serología en LCR, que presenta una sensibilidad intermedia del 69%, elevada especificidad; como así también la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR (S: 50% E: 96 -100 %). En el caso de que el recuento de linfocitos CD4 sea menos de 200/mm<sup>3</sup>, ausencia de profilaxis para toxoplasmosis y serología positiva con imágenes típicas (múltiples con refuerzo en anillo) existe un 90% de probabilidad de toxoplasmosis. De este modo, existe aval para realizar tratamiento empírico con evaluación por TC en 10-14 días con resultados exitosos en el 86 % y 95 % respectivamente. El método de oro en el diagnóstico es la biopsia estereotáxica y la anatomía patológica posterior, con evidencia de los trofozoítos.

Con respecto a la otra entidad en orden de frecuencia, el LF de SNC, se trata generalmente de un LNH de alto grado de células tipo B (2 - 6 %), con hallazgo por TC de múltiples lesiones o lesión única en igual incidencia, localizados mayoritariamente a nivel del cuerpo caloso, periventricular, periependimario o fosa posterior. El edema perilesional irregular o parcheado y las lesiones son de mayor tamaño en comparación con las de toxoplasmosis.

El 80% de los pacientes al momento del diagnóstico presentan síntomas B.

El diagnóstico se puede realizar por citología positiva en LCR (15 %); por PCR para VEB en LCR (S: 50 - 100 % E: 94 - 100 %) y la certeza la da el estudio histopatológico de la biopsia.

Es importante tener en cuenta la imposibilidad de la realización de la punción lumbar; ya que desde hace mucho tiempo las contraindicaciones para la obtención de LCR son:

1. Lateralización de la línea media
2. Pérdida de las cisternas supraquiasmática y basilar
3. Obliteración del cuarto ventrículo
4. Obliteración de las cisternas cerebelosas y cuadrigeminales

Ahora bien, desde el estudio de *Gopal y col* el 1999, entre las conclusiones definieron como más importantes los datos clínicos para predecir los factores de mayor riesgo de herniación cerebral:

- ❖ Impresión clínica general que haga sospechar herniación cerebral
- ❖ Deterioro del sensorio (Glasgow  $\leq$  11)
- ❖ Déficit focal o convulsión nueva
- ❖ Edema de papila por fundoscopia

Otra entidad a tener en cuenta, debido a la elevada incidencia y prevalencia en nuestro medio y no descripta dentro de las entidades frecuentes en la literatura anglosajona o americana es la tuberculosis en SNC.

Generalmente es secundaria a la reactivación de un foco infeccioso crónico, aún en ausencia de infección diseminada al momento del diagnóstico.

Puede manifestarse más frecuentemente como meningoencefalitis subaguda, o más raramente como aracnoiditis tuberculosa o como focos múltiples de granulomas caseificantes, es decir como tuberculomas. Los mismos son más frecuentes en pacientes inmunocompetentes y son generalmente de pequeño tamaño (< 1cm), únicos o múltiples y con refuerzo periférico en anillo.

El diagnóstico se realiza por cultivo y PCR en LCR (S: 56 % E: 96 %).

En la tomografía computada cráneo los hallazgos son:

- > Hidrocefalia (75 %)
- > Refuerzo meníngeo (38 %)
- > Tuberculomas (5 - 10 %)
- > Normal (30 %) estadio precoz

El método diagnóstico de elección es la biopsia de SNC.

Teniendo en cuenta los algoritmos diagnósticos que se presentan en la literatura, tanto el propuesto por la Academia Americana de Neurología en 1998 como el algoritmo propuesto en el trabajo de R. Samego et al; publicado en la revista *Clinical Infectious Diseases* (CID) en marzo 2006, proponen la utilización de métodos como e IPET o SPECT CON Talio 201. Estos estudios nos permiten fundamentalmente diferenciar un proceso neoplásico, hipercaptante, "imágenes calientes" de procesos infecciosos, hipocaptantes, "imágenes frías". Debido a que esta metodología no se encuentra en nuestro medio, considero que estos algoritmos no pueden ser aplicados al caso.

En el año 2004, M. Mody et al; publicaron en la revista *International Journal of Medicine* una serie de casos de 32 pacientes con MOE en SNC y serología positiva para HIV en una región de Sudáfrica, que no realizaban tratamiento antirretroviral ni profilaxis con cotrimoxazol. La disponibilidad de neuroimágenes con medicina nuclear es prácticamente nula y presentan además alta incidencia de tuberculosis con 315/100.000 habitantes. El diagnóstico se realizó en base a las imágenes por TC, el estudio de LCR y sangre, la radiografía de tórax, con la asociación o no con enfermedades no neurológicas y el tratamiento empírico respectivo a la sospecha diagnóstica y su respuesta. Se realizó un seguimiento durante 12 meses y algunos de los resultados de mayor relevancia fueron:

- ❖ La causa más frecuente fue **tuberculosis (53 %)**
- ❖ El tratamiento inicial más frecuente fue para TBC
- ❖ **12 % de los casos** presentaban más de una causa de MOE en SNC
- ❖ Los mejores resultados terapéuticos se obtuvieron en los pacientes con mayor recuento de linfocitos CD4
- ❖ Los **pilares del diagnóstico** presuntivo
  - Presencia de refuerzo meníngeo

- Asociación con tuberculosis no en SNC
- Serología para toxoplasmosis
- 

En base a estos resultados se propone un algoritmo, donde de acuerdo a los tres pilares mencionados se realiza tratamiento empírico para toxoplasmosis, tuberculosis o ambas. Considero que al no poder realizar estudio del LCR y con el antecedente de criptococosis, que también podría justificar algunos hallazgos, deberíamos analizar nuestro caso con mayor detenimiento. No sería correcto comenzar con múltiples tratamientos empíricos por su duración prolongada, la imposibilidad de evaluar la respuesta a un tratamiento específico y los efectos adversos potenciales de los fármacos utilizados.

Entre las posibles etiologías, voy a hacer referencia a la criptococosis, la cual tiene una incidencia del 6 - 8 % pacientes HIV y puede manifestarse como meningoencefalitis, que es lo más frecuente, con la presencia de refuerzo meníngeo en TC. También pueden encontrarse lesiones pseudotumorales, es decir pseudoquistes gelatinosos a nivel de los ganglios basales y periventriculares, o bien criptocomas, que al igual que los tuberculomas son más frecuentes en pacientes inmunocompetentes.

El diagnóstico de esta entidad se realiza con tinta india en LCR (en nuestro medio se utiliza la tinta china), la determinación de antígeno en plasma y LCR, y finalmente por histopatología por biopsia de las lesiones pseudotumorales.

Los factores de mal pronóstico son la alteración del estado de conciencia, la presencia en LCR < 20 leucocitos/mm<sup>3</sup> y la determinación de antígeno en LCR > 1:1024

En la literatura se hace referencia a que las lesiones pseudotumorales pueden persistir hasta 1 año posterior al tratamiento y que la recaída es casi constante sin tratamiento respectivo al cabo de un año. El diagnóstico en base a los valores predictivos de los factores clínicos, cuantificado en probabilidades (0-1) determina que:

Pacientes con MOE en SNC y HIV, con serología positiva para toxoplasmosis y sin profilaxis para la misma, presentan una probabilidad de que la causa sea toxoplasmosis de 0,87. En cambio, si el paciente realizaba la respectiva profilaxis es de 0,59. Aunque también en este último caso presenta 0,36 probabilidades de presentar un LP de SNC.

En aquellos pacientes con serología negativa para toxoplasmosis, la probabilidad de que la causa sea LP de SNC es de 0,74, y si le anexamos la presencia de positividad de la PCR para el VEB en LCR, la probabilidad aumenta a 0,96.

Finalmente quiero mencionar la utilidad de la biopsia estereotáxica, que es el método de elección para el diagnóstico de certeza en pacientes con MOE en SNC.

En marzo del 2000 en la revista CID, P. Gildemberg et al; publicaron un estudio realizado en base a 250

biopsias estereotáxicas. Los resultados de mayor relevancia fueron que en un 6% de los casos, las causas fueron múltiples, en el 94% se obtuvieron diagnósticos definitivos y el 34% de los casos presentaban patologías diferentes a los diagnósticos preoperatorios.

Debido a que los que presentaban serología positiva para toxoplasmosis y buena respuesta al tratamiento no eran incluidos en este trabajo, el diagnóstico más frecuente era el linfoma (33%).

En este estudio, la toxoplasmosis se presentaba en mayor frecuencia como MOE única.

Las complicaciones se presentaron en 2,8%, siendo la más frecuente el sangrado postquirúrgico en forma diferida.

Las conclusiones fueron que la biopsia estereotáxica es un método seguro y eficaz para realizar diagnósticos de certeza, evaluando relación riesgo/beneficio comparando biopsia, con la falta de diagnóstico o los efectos adversos de un tratamiento inadecuado.

En conclusión, considero que la causa de la MOE en SNC de nuestro paciente es toxoplasmosis, por lo cual requerirá el control tomográfico en 10 - 14 días para evaluar respuesta al tratamiento con sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico. Si la respuesta es favorable, deberá continuar hasta cumplimentar 6 semanas de tratamiento. Considero de gran utilidad, de acuerdo a la evolución clínica y a los métodos por imágenes, realizar el estudio de LCR para identificar una probable segunda etiología que justifique la presencia del refuerzo meníngeo.

Si luego del plazo marcado, las imágenes no presentaran una disminución del tamaño o por el contrario éstas aumentaran de tamaño, sería mandatoria la realización de la biopsia estereotáxica.

El resto de las conductas:

- Comenzar tratamiento antirretroviral
- Con el resultado del recuento de linfocitos CD4, realizar tratamiento crónico para criptococosis, una vez descartada la infección activa
- Evaluación de las lesiones por RMI para determinar si son múltiples, que abonaría a favor del diagnóstico presuntivo
- Manejo interdisciplinario, con énfasis en la adherencia al tratamiento

#### Bibliografía

1. Ammassari A; Scopettuolo G; Murri R; Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS - J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998 Aug 1;18(4):365-71.
2. Antinori , D.Larussa et al. Prevalence, associated factor, and prognostic determinants of AIDS- Related toxoplasmic encephalitis in the era advanced highly active antiretroviral therapy. HIV/AIDS CID December 2004;39:1681-91.
3. D. Skiest. Focal Neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. HIV/AIDS CID January 2002;34:103-15.

4. E. Pastor; D. Carlson. Pases de sala. [www.clinica-unr.org/pases/26](http://www.clinica-unr.org/pases/26)
5. Ruiz A; Ganz WI; Post MJ; Camp A; Landy H; Mallin W; Sfakianakis GN Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients AJNR Am J Neuroradiol 1994 Nov;15(10):1885-94.
6. Sanchez-Portocarrero J; Perez-Cecilia E; Jimenez-Escrig. Tuberculous meningitis. Clinical characteristics and comparison with cryptococcal meningitis in patients with human immunodeficiency virus infection.- Arch Neurol 1996 Jul;53(7):671-6.
7. J.A. Díaz Pérez et al. Criptococoma en el sistema nervioso central de un paciente no inmunoafectado. REV NEUROL 2008; 46:97-101.
8. Antinori A et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesions: a decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF- Neurology 1997 Mar;48(3):687-94.
9. L. Ivers et al. Predictive value of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid for detection of Epstein-Barr virus to establish the diagnosis of HIV-related primary central nervous system lymphoma. HIV/AIDS CID June 2008;38:1629-32.
10. Evaluation and management of intracranial mass lesion in AIDS. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1998;50:21-26.
11. M.Mody et al. Management of HIV-associated focal brain lesions in developing countries. Q J Med, 2006, 97:413-21.
12. Gildenberg PL; Gathe JC Jr; Kim JH. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS.- Clin Infect Dis 2000 Mar;30(3):491-9.