

**ENCEFALITIS POR TOXOPLASMA GONDII:**

Esta enfermedad ocurre casi exclusivamente por reactivación de quistes tisulares latentes, la infección primaria ocasionalmente se asocia con enfermedad cerebral aguda o enfermedad diseminada.

El agente etiológico es el *toxoplasma gondii*, siendo el modo de infección la ingesta de frutas y verduras mal lavadas o de carne mal cocida.

Los pacientes HIV + presentan mayor riesgo de enfermedad con recuentos de **CD4 menor a 50**.

Pacientes con menos de 100 CD4, con serología positiva para toxoplasmosis tienen un 30% de probabilidad de reactivación de la enfermedad si no reciben profilaxis adecuada.

En pacientes con HIV es la causa mas frecuente de lesión con efecto de masa en SNC.

Manifestaciones clínicas:

La forma mas frecuente de presentación clínica es **cefalea**, puede acompañarse de fiebre. Puede manifestarse también como síndrome confusional, signos de foco neurológico, otros síntomas de HTE como vómitos. Sin tratamiento resulta en convulsiones, estupor y coma.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza por medio de biopsia cerebral y detección en esta del agente etiológico.

En la práctica se realiza diagnóstico por medio de la clínica, las imágenes y la respuesta al tto empírico.

1. **Serología:** Anticuerpos IgG anti toxoplasma, son positivos en la mayoría de los pacientes, siendo poco probable pero no imposible la enfermedad en los pacientes con serología negativa. Los anticuerpos IgM generalmente son negativos. El título de anticuerpos no es útil para el diagnóstico.
2. **TAC:** Se visualizan múltiples lesiones hipodensas, con un anillo de refuerzo de contraste y rodeada por un halo hipodenso que corresponde a edema perilesional, en general se ubican en la unión córtico-subcortical, en la sustancia blanca o a nivel de los ganglios basales. No obstante, la toxoplasmosis puede manifestarse como lesión única.

3. **RMN con gadolinio:** Se visualizan múltiples lesiones hipointensas en T1 que refuerzan con contraste y edema.

4. **PCR en LCR:** Es un método muy específico (96-100%) pero muy poco sensible (50%), usualmente es negativo una vez iniciado el tto. El análisis fisicoquímico y celular del LCR muestra aumento de proteínas y pleocitosis mononuclear.

En resumen

Paciente con:

- menos de 100 CD4,
- serología positiva para toxoplasmosis,
- que no esta recibiendo profilaxis para toxoplasmosis.
- que presenta imágenes compatibles.

Tiene un **90% de posibilidades de presentar la enfermedad**, por lo que se debe iniciar tratamiento empírico. El principal diagnóstico diferencial es con el linfoma del sistema nervioso central. La respuesta al tratamiento empírico es uno de los métodos que se utilizan en la práctica para diferenciar entre ambas entidades.

Diagnósticos diferenciales:

Linfoma de SNC, TBC, criptococosis, chagas, absceso cerebral, LMP.

Tratamiento:**El tratamiento de elección es:**

-pirimetamina + sulfadiazina + leucovorina,
-en pacientes alérgicos o que no lo toleren se puede indicar pirimetamina + clindamicina + leucovorina.
-El tratamiento debe realizarse durante 6 semanas, si hay mejoría clínica y por imágenes.

Pirimetamina: 200 mg el primer día, 100 mg el segundo, luego 75 mg/ día.

Sulfadiazina: 4-6 g día en 4 tomas

Leucovorina: 15 mg/día

Clindamicina: 600 mg / 6 hs vo o iv.

Corticoides (dexametasona 16-24mg/día) para tratamiento del edema cerebral. Solo se utilizan si existe signos clínicos de HTE o efecto de masa con foco neurológico.

No deben utilizarse anticonvulsivantes en forma profiláctica. Estaría indicado en pacientes con



historia de convulsiones o en caso de convulsiones (difenilhidantoina 100mg cada 8 hs).

Si bien el control clínico diario es el que determina la respuesta al tratamiento, es necesario repetir imágenes entre las 2 a 3 semanas de tto.

Profilaxis primaria:

- 1- pacientes con serología para toxoplasmosis negativa independientemente del valor de CD4 recomendar ingesta de alimentos bien cocidos, lavado de frutas y verduras, lavado de manos y evitar contacto con gatos.
- 2- Pacientes con serología positiva: se indica profilaxis cuando presenta CD4 <100 cel/ml con TMS 800-160mg 1 dosis al día (primera línea) o bien 3 veces a la semana. Se puede discontinuar cuando el paciente responde favorablemente al tratamiento con CD4 > 200 por más de 3 meses.

Profilaxis secundaria:

Pacientes que han tenido toxoplasmosis cerebral indicar profilaxis de por vida con pirimetamina 25mg/día + sulfadiazina 2gr/día + leucovorina 15 mg/día o clindamicina 1200 mg/ día en lugar de sulfadiazina.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (LSNC)

La gran mayoría son linfomas de células B, siendo el difuso de células grandes y su variante inmunoblástica las formas más frecuentes. Los pacientes HIV presentan un 6% de riesgo de padecerlo a lo largo de la vida y se desarrollan en general con **CD4 <200**. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de semanas.

Presentación clínica

En el 30-60% se presenta como síndrome confusional con pérdida de memoria asociado a síntomas constitucionales. Otros síntomas pueden ser foco motor, ataxia, afasia, cefalea, alteraciones visuales y/o convulsiones.

Epidemiología

Es más frecuente en hombres: Desde la introducción de la terapia HAART la incidencia ha disminuido, pero no se ha modificado la tasa de supervivencia. Se detecta genoma de EBV en casi el 100% de los casos de LPSNC en pacientes HIV, siendo del 1-20% en pacientes con linfoma del SNC sin inmunocompromiso.

Diagnóstico

TAC: lesiones corticales o subcorticales, multifocales en el 30-75% de los casos, densidad variable sin contraste, realzan con contraste.

RMI: imágenes hipointensas o isointensas en T1, variable en T2. Con gadolinio puede adoptar distintos patrones: realce en anillo, nodular, homogéneo, subependimario. Comparado con la toxoplasmosis tiene poco edema y efecto de masa para el tamaño de la lesión.

No hay una imagen típica en TAC o RMI que permita diferenciar de infecciones del SNC siendo el principal desafío el diagnóstico diferencial con toxoplasmosis.

LCR: existe diseminación leptomenígea en un 25% de los casos, teniendo el LCR baja sensibilidad para detectarlo. Podemos encontrar pleocitosis e hiperproteíorraquia. El examen citológico tiene una tasa de falsos negativos de 20-60%, aunque la citometría de flujo mejora la sensibilidad.

PCR EBV DNA en LCR: tiene una sensibilidad del 80-100% con una especificidad para linfoma del 93-100%.

Biopsia estereotáxica: hace diagnóstico de certeza. Debe considerarse la realización de biopsia temprana en:

- 1- pacientes con deterioro neurológico rápido.
- 2- Serología negativa para toxo e imágenes cerebrales que no sean típicas de toxo.
- 3- Progresión de la enfermedad durante el tratamiento para toxoplasmosis.

En la práctica, si un paciente HIV presenta deterioro neurológico asociado a lesiones evidenciadas por TAC o RMI se inicia tratamiento para toxoplasmosis. De no presentar mejoría clínica y por imágenes en 7-14 días, se debe considerar la biopsia cerebral estereotáxica.

Tratamiento

Se realiza radioterapia holocraneana. La reducción del tumor se observa en 25% de los casos con una supervivencia de 2-5 meses.

MENINGOENCEFALITIS POR CRIPTOCOCO

Esta infección es causada por criptococo neoformans var. neoformans. La mayoría de los casos ocurre cuando los pacientes presentan recuentos de **CD4 <50**.

Manifestaciones clínicas

Los tres síntomas más comunes son fiebre, malestar general y cefalea. El síndrome meníngeo completo se encuentra en un 25% de los casos. El diagnóstico puede ser dificultoso debido al curso subagudo de la enfermedad y a la carencia de síntomas específicos. Debe ser considerado este diagnóstico en todo paciente HIV positivo que presenta cefalea persistente.

Diagnóstico



- **PL:** el análisis fisicoquímico del LCR no muestra grandes alteraciones. Puede haber ligero aumento de proteinorraquia, glucorraquia normal o levemente disminuida, escasa linfocitosis y una elevada presión de apertura (>a 20 cmm de agua) en un 75% de los pacientes. La tinción con tinta china es positiva en el 75% de los casos.
- **TAC:** no es frecuente la presencia de criptocomas, en el caso de existir lesiones focales se debería considerar el diagnóstico diferencial con linfoma o toxoplasmosis.
- **Hemocultivos:** Se realizan con la técnica de lisis por centrifugación. Son positivos en el 75% de los pacientes con meningitis por criptococo.
- **Antígeno de criptococo:** En LCR es positivo en el 90% de los casos. Es útil solicitarlo en pacientes que resultaron tinta china negativos, ya que podría sugerir la presencia de infección antes que los cultivos sean positivos. La detección en sangre periférica sería útil en pacientes que tienen contraindicada la realización de punción lumbar, con una sensibilidad comparable a la del LCR.

Tratamiento

Sin tratamiento es una afección fatal.

Se recomienda anfotericina 0,6-0,8 mg/kg + flucitosina 100mg/kg por 2 semanas. De existir clara mejoría clínica y cultivos de LCR negativos, se sugiere continuar con fluconazol (400mg/día) por 8 semanas. El itraconazol constituye una alternativa, aunque ligeramente menos efectiva. Luego de 10 semanas de tratamiento continúa en mantenimiento con 200mg/día de fluconazol de por vida o hasta una significativa mejoría inmunológica con tratamiento por más de 6 meses.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina constituyen una alternativa al tratamiento de los pacientes con deterioro de la función renal. Si bien no existe consenso en lo que respecta a dosis, se suele recomendar 4-6 mg/kg /día.

El aumento de la presión de LCR puede causar deterioro neurológico a pesar de una adecuada respuesta microbiológica (más probable con presiones de apertura > 20 cm de agua). El tratamiento de esta situación es la realización de punciones lumbares diarias.

Son criterios de mal pronóstico al inicio del tratamiento:

- Deterioro neurológico.
- Títulos de antígeno en LCR mayor a 1:1024.
- Menos de 20 glóbulos blancos por microlitro en LCR.

ENCEFALITIS CHAGASICA

Se produce por reactivación de una infección crónica latente, que es gatillada por una profunda inmunosupresión.

Manifestaciones clínicas

En un 75% de los casos, la reactivación chagásica se manifiesta como meningoencefalitis aguda, hipertensión endocraneana, y trastornos motores. Es la tercera causa de masa cerebral en pacientes con HIV.

Diagnóstico

TAC: la imagen del chagoma es similar a la de toxoplasmosis cerebral, hipodensa, con edema perilesional, generalmente únicas (pueden ser múltiples), ubicadas en la sustancia blanca de los hemisferios y realzan con contraste.

RMI: lesiones hipointensas que realzan con gadolinio.

LCR: siempre se debe buscar la presencia del tripomastigote en el centrifugado del LCR.

Muestras tisulares: el diagnóstico de certeza lo brinda la biopsia estereotáxica de cerebro, a la cual se llega cuando las muestras de LCR y sangre fueron negativas para la búsqueda del parásito.

PCR: La PCR no debe solicitarse en sangre, dado que en los estados de portador crónico, sin reactivación, suele ser positiva. Se puede utilizar PCR en LCR como monitoreo de reactivación.

Serologías: detectan estado de portador crónico (hemaglutinación directa, indirecta, ELISA, fijación de complemento)

Otros estudios: todos los pacientes deben ser evaluados para descartar compromiso cardíaco (ecocardiograma y electrocardiograma)

Tratamiento

El tratamiento de elección es benznidazol 5-7mg/kg por 60-90 días, o nifurtimox 8-10mg/kg/día por 90 a 120 días.

El tratamiento anticonvulsivante se reserva para aquellos casos que se presentaron con convulsión. La terapia con corticoides (16 mg/día dexametasona) se reserva para casos con evidencias clínicas o radiográficas de hipertensión endocraneana.

Una vez pasada la etapa aguda, debe iniciarse el HAART. La profilaxis secundaria se realiza con benznidazol 5 mg/kg 3 veces la semana hasta que el recuento de CD4 sea mayor a 200. No existe profilaxis primaria de Chagas. .

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Es una enfermedad desmielinizante asociada con la infección de los oligodendrocitos por parte un tipo de parvovirus, el virus JC. Se considera que un 70% de los adultos tienen anticuerpos contra este virus, los cuales se adquieren en la infancia. A pesar de la amplia



distribución del virus en humanos, la enfermedad se manifiesta cuando existe inmunosupresión, siendo considerada una enfermedad marcadora de SIDA (implica recuento de CD4 <100).

Manifestaciones clínicas

Produce deterioro cognitivo, demencia, convulsiones, ataxia, anomalías en la marcha, afasia, afectación de pares craneales, (50% tiene compromiso neurofálmico), hemiparesia, cuadriparesia, coma.

Diagnóstico

Imágenes: usualmente son lesiones bilaterales asimétricas periventriculares y a nivel de la sustancia blanca subcortical. Por TAC se ven lesiones parcheadas o confluentes hipointensas sin edema ni efecto de masa y no realzan con contraste.

Por RMI se observan imágenes hiperintensas en T2, siendo un método más sensible que la TAC para detectar estas lesiones.

PCR en LCR para JC: la presencia de PCR para JC en LCR sumada a las manifestaciones clínicas y las imágenes constituyen un diagnóstico certero de esta afección.

Biopsia cerebral: la biopsia estereotáxica de cerebro es considerada diagnóstico definitivo, pero usualmente el diagnóstico se basa en clínica, imágenes y PCR.

Tratamiento

No hay tratamiento específico. Desde la aparición del HAART el 50% de los pacientes han demostrado una sobrevida mayor a 12 meses, con mejoría clínica y radiológica.

COMPLEJO DEMENCIAL ASOCIADO AL SIDA

Se produce por la acción del virus HIV en el cerebro. Según algunos autores constituye la causa más frecuente e importante de morbilidad neurológica en pacientes con SIDA.

Manifestaciones clínicas: déficit cognitivo progresivo con trastornos motores y conductuales. Se trata de una demencia subcortical, con pérdida de la memoria, dificultad en la atención

concentración y dificultad para la lectura. Se observa lentitud en el procesamiento de la información y en las respuestas verbales. Se hallan síntomas motores: lentitud en los movimientos de las extremidades, disminución en la coordinación de los movimientos temblores y paraplejía con hiperreflexia, hipertonia dificultad para la marcha con ataxia y en ocasiones reflejos patológicos.

Las modificaciones en el área conductual incluyen: apatía, abulia, manías, pérdida de la espontaneidad, cambios en la personalidad, comportamientos atípicos y tendencia al abandono. Estos cambios se hacen cada vez más graves y lleva al paciente a un estado de total dependencia, con paraparesia e incontinencia urinaria y fecal como compromiso de la médula espinal.

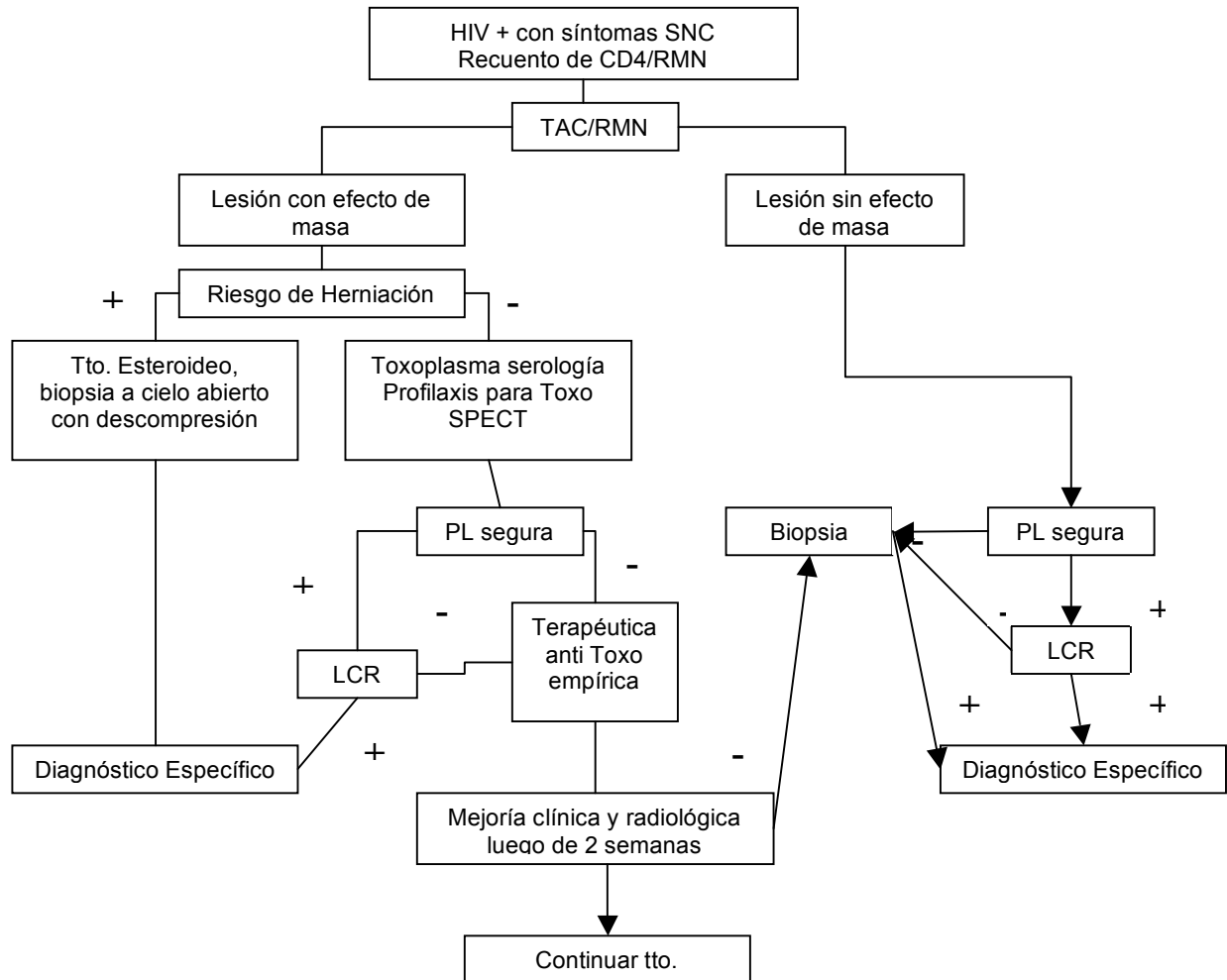
Diagnóstico:

- 1- evidencias de infección por HIV
- 2- signos de déficit neurológico adquirido.
- 3- Exclusión de otras causas de compromiso neuropsiquiátrico.
- 4- **LCR:** la mayoría presenta alteraciones específicas como aislamiento del HIV (30-50%), detección de secuencias del provirus, detección del antígeno P24 y anticuerpos antiHIV, e inespecíficas como aumento de la beta 2 microglobulina, neopterinina, ácido quinolínico, citoquinas específicas, prostaglandinas, aumento moderado del nivel de proteínas y pleocitosis mononuclear.
- 5- **TAC:** dilatación de los ventrículos y atenuación de la sustancia blanca.
- 6- **RMI:** áreas bilaterales de intensidad aumentada en T2 a nivel de la sustancia blanca periventricular, y del centro semioval y con menos frecuencia en el tálamo y los ganglios basales. Se puede visualizar 3 patrones: compromiso difuso de grandes áreas (más frecuente) compromiso localizado, en parches con imágenes mal definidas, y lesiones puntiformes, focales, menores de 1 cm. de diámetro.

Tratamiento

La Zidovudina ha demostrado la mejoría de los síntomas a las dosis máximas toleradas, por tener una buena penetrancia en el SNC.

Algoritmo de Manejo de Masa cerebral en HIV



Bibliografía

- Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. June 18, 2008. <http://AIDSinfo.nih.gov>.
- Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):356-79
- Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America. *CID* 2005;40 (suppl 3). S131.
- Neurological manifestations of Chagas' disease. Cordova et al. *Neurol Research* 2010 (32)3:238-44
- Cecil. Tratado de Medicina interna. 23 edición. Vol II. Goldman, Ausiello. Elsevier. 2009