

VIH

ISSN 1988-2661 Lesiones cerebrales focales en VIH J. Abarca-Olivas, J.M. Duarte-Clemente, E. Baño-Ruiz, M.A. Caminero-Canas, C. Botella-Asunción Servicio de Neurocirugía - Hospital General Universitario de Alicante jabarca80@hotmail.com

Introducción El neurocirujano recibe a menudo la consulta de compañeros de especialidades médicas que solicitan nuestra colaboración para el tratamiento quirúrgico en pacientes infectados por VIH en los que se detectan lesiones focales intraparenquimatosas. Para poder justificar nuestra actitud con estos pacientes debemos tener un conocimiento básico sobre el diagnóstico diferencial de estas lesiones y su manejo terapéutico. En los Estados Unidos, las complicaciones neurológicas se ven en más del 40 por ciento de los pacientes adultos con SIDA. Pueden producirse a cualquier edad pero tienden a evolucionar más rápidamente en los niños. Solo un 5% de los pacientes que fallecen de sida tienen un cerebro normal en la autopsia. Un estudio realizado en 320 pacientes infectados por VIH mostró la frecuencia en que se distribuyen las complicaciones neurológicas en estos pacientes (19). Centrándonos en las lesiones focales, las más frecuentes son, por orden:

Toxoplasmosis (32%)

Linfoma primario del SNC (4,7%)

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (4%)

La criptococosis es más frecuente que el linfoma y la LMP pero no suele manifestarse como lesión ocupante de espacio (criptocomas o pseudoquistes gelatinosos de los espacios de Virchow-Robin) sino como una meningitis criptocócica. (7,8) La tuberculosis es muy infrecuente en nuestro medio (hemos preferido no tratarlo en este capítulo). No debemos olvidar la mayor probabilidad de presentar metástasis o glioblastomas que los pacientes inmunocompetentes. TOXOPLASMOSIS Se presenta en etapas avanzadas de la infección (CD4 < 200 cel./ml). Las manifestaciones de la toxoplasmosis pueden ser: lesión ocupante de espacio, meningoencefalitis o encefalopatía. Cuando se comportan como masas cerebrales suelen hacerlo como lesiones múltiples (en ocasiones más de 5) y frecuentemente bilaterales. Se localizan en núcleos de la base y en la interfase sustancia blanca-sustancia gris (figura 1). Suelen asociarse a edema circundante con moderado efecto masa. Es común la atrofia cerebral. Es típica la captación de contraste periférica en forma de anillo. Figura 1.

Toxoplasmosis cerebral. Cuando un paciente presenta lesiones ocupantes de espacio con captación en anillo es difícil diferenciar si se trata de toxoplasmosis o de linfoma. Es útil obtener la titulación basal de toxoplasmosis en todos los enfermos de sida declarados. Las probabilidades de toxoplasmosis son altas si hay una positividad o la proporción de anticuerpos en suero es superior a 1:16 (recordar que la mayoría de la población general tiene anticuerpos contra el toxoplasma en proporciones inferiores a 1:256). Si la lesión es única lo más probable es que sea un linfoma. Si es posible se realizará una punción lumbar para análisis citológico y para PCR (reacción en cadena de la polimerasa) con el objetivo de detectar el ADN viral del toxoplasma, virus de Epstein-Barr o del JC (31). La diana actual de las técnicas de amplificación del ADN en toxoplasma es el gen B1.(2,26) siendo un procedimiento rápido y fiable. La realización precoz de una biopsia resulta controvertida aunque hay autores que la recomiendan para identificación rápida del linfoma y así evitar el retraso de la radioterapia (1). En pacientes con sospecha de toxoplasmosis, incluso en aquellos en los que no se han descartado otros procesos se recomienda iniciar un tratamiento empírico con Pirimetamina+Sulfadiazina (asociando Acido fólico)(6). En caso de alergia a sulfamidas cambiar por clindamicina, espiramicina o Atovacuna (EEUU). A las 2-3 semanas se evaluará la respuesta clínica y por imagen. Si la respuesta es satisfactoria se reduce la dosis a la mitad en 6-12 semanas y se mantiene el tratamiento de por vida. Si no hay respuesta al tratamiento en esas 3 semanas iniciales

se planteará la biopsia. Existen casos en los que sí está justificada la biopsia precoz: □ Titulación negativa a toxoplasma □ Lesiones accesibles atípicas para toxoplasma □ Tumores o infecciones sistémicas que puedan afectar al SNC. □ Lesión única Sin embargo, en caso de lesiones que no captan contraste la utilidad de la biopsia no parece clara ya que los posibles diagnósticos diferenciales no se beneficiarían de un tratamiento eficaz. A la hora de biopsiar estas lesiones se recomienda hacerlo con estereotaxia y tomando la muestra de la zona de realce (si no captan contraste hacerlo del centro de la lesión). La muestra se debe enviar para su análisis histológico, inmunoperoxidasa para toxoplasma gondii, tinciones para TBC y hongos y cultivos (TBC, hongos y piógenos). Se ha reportado un caso de aparición aguda de varias lesiones por toxoplasma tras realizar la biopsia de una lesión única. (9,14)

LINFOMA PRIMARIO DEL SNC Asociado al Virus de Epstein-Barr. Su incidencia está aumentando. La edad promedio de aparición en pacientes con VIH es de 34 años. Su manifestación cambia respecto a los pacientes sin VIH. Suelen ser multicéntricas aunque en menor número que la toxoplasmosis generalmente. Su aspecto radiológico es el de lesiones con captación homogénea de contraste aunque en pacientes con VIH es frecuente encontrar realce en anillo. Lo más característico de su localización es la posibilidad de infiltrar el cuerpo calloso. La ubicación supratentorial más frecuente es en los lóbulos frontales y, en segundo lugar, en los núcleos grises profundos; tienen predilección por la región periventricular (figura 2). Aunque es infrecuente se han descrito también en cerebelo. Los linfomas sistémicos por el contrario suelen comprometer las leptomeninges en lugar del parénquima. En el 75% de todos los linfomas existe contacto con la superficie ependimaria o la meninge por lo que, dado su característico realce homogéneo al contraste, producen el denominado aspecto de Seudomeningioma (24). Figura 2. Linfoma primario del SNC. Desde el punto de vista histológico suelen ser linfomas de células T. Los síntomas son, la mayoría de los casos, inespecíficos: confusión, hipertensión intracraneal, crisis epilépticas. En un 30-42% de los casos aparecen síntomas focales: hemiparesia o hemihipoestesia, crisis parciales o afectación de pares craneales. Existen varios síndromes característicos aunque infrecuentes: asociación con uveociclitis (6-11%), encefalitis subaguda con infiltración subependimaria y enfermedad similar a esclerosis múltiple que cede con corticoides. Uno de los hechos que más hace pensar en su diagnóstico es la mejoría espectacular y en muchos casos desaparición completa del tumor en imágenes tras la administración de corticoides. De ahí el nombre de “tumor fantasma”. El análisis de LCR de estos pacientes suele arrojar resultados anómalos pero inespecíficos. Su obtención no se aconseja en pacientes con lesiones que causen gran efecto masa. Lo más común es encontrar alta proteinorraquia (>80%) y aumento de células (40%). El análisis citológico puede mostrar células de linfoma en solo un 10% (mayor en pacientes con compromiso leptomeníngeo que aquellos con localización intraparenquimatosa como son los VIH). Conviene repetir la punción 3 veces para aumentar la sensibilidad. Es recomendable que, una vez detectado el linfoma en el SNC, se realice un despistaje en busca de afectación sistémica (examen físico de ganglios, TAC tóraco-abdomino-pélvico, hemograma y orina, niveles de LDH en suero, biopsia de médula ósea, punción lumbar y ecografía testicular en varones). No debemos olvidar el examen oftalmológico completo en busca de uveítis. (11)

Tratamiento La extirpación macroscópica parcial o total de las lesiones no modifica el pronóstico de los pacientes. La función de la cirugía en este tumor se limita a la obtención de una biopsia. Una vez llegado el diagnóstico por biopsia el tratamiento convencional es la radioterapia holoencefálica con dosis menores que en otros tumores cerebrales: 40-50 Gy en total fraccionadas en 1,8-3Gy al día. En los pacientes no enfermos de sida se ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia con la quimioterapia combinada con la radioterapia comparado con la radioterapia sola. El uso de metotrexate intratecal por punción lumbar se debe combinar con la instilación de éste por vía intraventricular.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP) Causado por un poliomavirus (subgrupo de los papovavirus) llamado “virus JC” (no debe confundirse con el Jakob-Creutzfeldt) que generalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos. Puede asociarse a distintas enfermedades: SIDA, leucemia linfocítica crónica, linfoma, lupus eritematoso sistémico, pacientes trasplantados o con largos periodos de corticoterapia (21). Suele afectar predominantemente a la sustancia blanca aunque en enfermos con VIH se han documentado casos de afectación también de la sustancia gris. En las pruebas de imagen aparecen

como lesiones difusas hipodensas en TAC e hiperintensas en RMN (T2).(figura 3) Figura 3. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. No capta contraste a diferencia de las anteriores. No presenta edema ni efecto masa. La sensibilidad de las pruebas de imagen (sobre todo RMN potenciada en T2) es óptima aunque la especificidad es todavía muy baja. Por el contrario, la amplificación del ADN del virus JC por PCR ha alcanzado una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%. (34) El curso clínico es rápidamente progresivo con medianas de supervivencia de meses si no se inicia rápidamente un tratamiento antirretroviral. Sin embargo con el avance en dichos tratamientos se ha conseguido mejorar la supervivencia de un 10% a un 50% en los 3 primeros meses.(17) La detección de linfocitos citotóxicos específicos para virus JC en fases tempranas de la enfermedad se asocia a buen control de ésta con VPP de 87% y VPN de 82%. (10). No se ha demostrado la existencia de un tratamiento específico para la LMP aunque la terapia antirretroviral del VIH ha mejorado la supervivencia de estos pacientes(17,18) Ultimas actualizaciones en el manejo diagnóstico y terapéutico Los hallazgos de RMN resultan cada vez de mayor utilidad para establecer el diagnóstico final de las lesiones focales en VIH (23). El SPECT, el PET y el mapa de ADC (apparent diffusion coefficients) de la RMN con difusión pueden llegar a alcanzar un grado de especificidad y sensibilidad similar a la biopsia. (4,5,25,27,32). La espectroscopia por RMN se ha mostrado ligeramente inferior a las secuencias antes citadas con una especificidad bastante baja. Su utilidad es mayor para diferenciar la LMP de otras lesiones de sustancia blanca. (28). En algunos trabajos se constata una coincidencia de hasta un 92% entre el diagnóstico de presunción por imagen y el resultado histológico de la biopsia (30). En el seguimiento del Linfoma primario de SNC es de utilidad el mapa metabólico por RMN y el PET que permiten distinguir entre zonas necróticas y aquellas compatibles con recurrencia(3). Muchos autores defienden la realización de una biopsia precoz ante toda lesión focal en pacientes VIH para guiar el diagnóstico de una manera efectiva y segura. El riesgo de complicaciones es de (2-12%) con mortalidad del (0,2-2%). La rentabilidad diagnóstica supera el 90%. (7,15). La utilidad de la Reacción en Cadena de la Polimerasa ha demostrado alta eficacia diagnóstica en pacientes en los que se puede practicar la punción lumbar.(31). Las pruebas de imagen también han experimentado un avance considerable a la hora de distinguir entre linfoma y toxoplasma. El único tratamiento que se ha demostrado eficaz actualmente para mejorar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes VIH con linfoma es la terapia combinada de quimioterapia con metotrexate a altas dosis y radioterapia holocraneal (12). Sin embargo la neurotoxicidad asociada al tratamiento radioterápico es alta (hasta un 63% de casos con deterioro cognitivo durante el tratamiento) (13). Un esquema novedoso en fase experimental incluye: la inducción con altas dosis de metotrexate seguido de altas dosis de busulfan-thiotepa con trasplante autólogo de células madres de sangre periférica(22). En la actualidad la mejora en la efectividad del tratamiento antirretroviral (HAART) se ha reducido la incidencia de infecciones oportunistas. Hay que tener en cuenta que en la fase inicial de este tratamiento se produce, a veces un empeoramiento transitorio llamado “síndrome de reconstitución inflamatoria”(16,20,33). Bibliografía 1. Agrawal D, Hussain N. Decompressive craniectomy in cerebral toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Nov;24(11):772-3. 2. Alfonso Y, Fraga J, Fonseca C, Jiménez N, Pinillos T, Dorta-Contreras AJ, Cox R, Capó V, Pomier O, Bandera F, Ginorio D. Molecular diagnosis of Toxoplasma gondii infection in cerebrospinal fluid from AIDS patients. Cerebrospinal Fluid Res. 2009 Mar 6;6:2 3. Basso U, Brandes AA. Diagnostic advances and new trends for the treatment of primary central nervous system lymphoma. Eur J Cancer. 2002 Jul;38(10):1298-312 4. Berger JR. Mass lesions of the brain in AIDS: the dilemmas of distinguishing toxoplasmosis from primary CNS lymphoma. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Apr;24(4):554-5 5. Camacho DL, Smith JK, Castillo M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Apr;24(4):633-7. 6. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. Parassitologia. 2008 Jun;50(1-2):45-50. 7. Corti M, Metta H, Villafañe MF, Yampolsky C, Schtirbu R, Seveler G, Garrido D. Stereotactic brain biopsy in the diagnosis of focal brain lesions in AIDS [Article in Spanish] Medicina (B Aires). 2008;68(4):285-90. 8. Corti M, Villafañe MF, Negroni R, Arechavala A, Maiolo E. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with

central nervous system cryptococcosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008 Dec 31;25(4):211-4. 9. De Jesús O, Inserni J, Acebal P, Rifkinson N, Pacheco H. Sudden appearance of multiple brain lesions in Aids after a cerebral biopsy. Case report. *Bol Asoc Med P R.* 1994 Jul-Sep;86(7-9):46-9. 10. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, Jean-Jacques J, Letvin NL, Korálnik IJ. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain.* 2004 Sep;127(Pt 9):1970-8. Epub 2004 Jun 23. 11. Eichler AF, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus.* 2006 Nov 15;21(5):E15. 12. Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Cancer.* 2008 Sep 1;113(5):1025-31. 13. Harder H, Holtel H, Bromberg JE, Poortmans P, Haaxma-Reiche H, Kluin-Nelemans HC, Menten J, van den Bent MJ. Neurology. 2004 Feb 24;62(4):544-7. Cognitive status and quality of life after treatment for primary CNS lymphoma. 14. Ho YC, Sun HY, Chen MY, Hsieh SM, Sheng WH, Chang SC. Clinical presentation and outcome of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008 Oct;41(5):386-92. 15. Iacoangeli M, Roselli R, Antinori A, Ammassari A, Murri R, Pompucci A, Scerrati M. Experience with brain biopsy in acquired immune deficiency syndrome-related focal lesions of the central nervous system. *Br J Surg.* 1994 Oct;81(10):1508-11. 16. Imamura E, Yamashita H, Fukuhara T, Sawa H, Nagashima K, Kuwabara M, Tokinobu H. Case of highly active anti-retroviral therapy-induced immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. (Article in Japanese). *HRinsho Shinkeigaku.* 2007 Oct;47(10):650-6. 17. Kishida S. Progressive multifocal leukoencephalopathy-epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy. [Article in Japanese]. *Brain Nerve.* 2007 Feb;59(2):125-37. 18. Kuroda Y, Kosugi M. Clinical characteristics, diagnostic criteria and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. [Article in Japanese]. *Nippon Rinsho.* 2007 Aug;65(8):1501-5. 19. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg.* 1985 Apr;62(4):475-95. 20. Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, García F, Moreno A, Miró JM. Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol.* 2005;11 Suppl 3:72-82. 21. Melzi S, Bonfanti P, Carenzi L, Faggion I, Resta M, Resta F, Rizzardini G. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ cells deficit. *Clin Ter.* 2008 Sep-Oct;159(5):325-7. 22. Montemurro M, Kiefer T, Schüler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R, Haas A, Helke K, Theilig A, Lotze C, Hirt C, Niederwieser D, Schwenke M, Krüger WH, Dölken G. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):665-71. Epub 2006 Dec 21. 23. Offiah CE, Turnbull IW. The imaging appearances of intracranial CNS infections in adult HIV and AIDS patients. *Clin Radiol.* 2006 May;61(5):393-401. 24. Ozgiray E, Oner K, Ovul I. HIV related toxoplasmic encephalitis mimicking multiple metastasis: case report. *Turk Neurosurg.* 2007 Jul;17(3):207-10. 25. Padhani AR, Liu G, Mu-Koh D, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia.* 2009 Feb;11(2):102-25. 26. Palm C, Tumani H, Pietzcker T, Bengel D. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis by detection of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in cerebrospinal fluid. *J Neurol.* 2008 Jun;255(6):939-41. Epub 2008 Apr 30. 27. Schroeder PC, Post MJ, Oschatz E, Stadler A, Bruce-Gregorios J, Thurnher MM. Analysis of the utility of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient values in distinguishing central nervous system toxoplasmosis from lymphoma. *Neuroradiology.* 2006 Oct;48(10):715-20. Epub 2006 Sep 1. 28. Simone IL, Federico F, Tortorella C, Andreula CF, Zimatore GB, Giannini P, Angarano G, Lucivero V, Picciola P, Carrara D, Bellacosa A, Livrea P. Localised 1H-MR spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998 Apr;64(4):516-23. 29.

Skiest DJ. Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2002 Jan 1;34(1):103-15. 30. Sokolska V, Knysz B, Czapiga E, Gasiorowski J, Sasiadek M, Gładysz A. The role of brain magnetic resonance studies in the diagnostics of central nervous system lesions in HIV-1 positive patients[Article in Polish]. Wiad Lek. 2006;59(11-12):805-13. 31. Tachikawa N, Goto M, Hoshino Y, Gatanaga H, Yasuoka A, Wakabayashi T, Katano H, Kimura S, Oka S, Iwamoto A. Detection of Toxoplasma gondii, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. Intern Med. 1999 Jul;38(7):556-62. 32. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the brain in HIV-1- infected patients. Neuroimaging Clin N Am. 2008 Feb;18(1):93-117; viii. 33. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. Acta Neuropathol. 2005 Apr;109(4):449-55. Epub 2005 Mar 1. 34. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurol Clin. 2008 Aug;26(3):833-54, x-xi. Preguntas 1. La infección del SNC del paciente VIH por criptococo es menos frecuente que el linfoma primario del SNC ¿verdadero o falso? 2. La toxoplasmosis cerebral en paciente VIH suele aparecer en pacientes con grados elevados de inmunosupresión ($CD4 < 200$) ¿verdadero o falso? 3. En un paciente VIH que presenta 2 lesiones de 2 cms con captación de contraste en anillo adyacentes al asta frontal del ventrículo lateral derecho con infiltración del cuerpo calloso la primera posibilidad a valorar es la infección por Toxoplasma. ¿verdadero o falso? 4. En un paciente con varias LOEs en ganglios basales con captación de contraste en anillo y positividad para anticuerpos anti-Toxoplasma es imprescindible realizar una biopsia estereotáctica de la lesión previa a iniciar cualquier tratamiento. ¿verdadero o falso? 5. La PCR para amplificación de ADN viral se caracteriza por su alta sensibilidad y baja especificidad diagnóstica. ¿verdadero o falso? 6. El mapa ADC de la RMN con difusión supera en sensibilidad y especificidad diagnóstica a la espectroscopia en el diagnóstico de LOEs cerebrales en VIH. ¿verdadero o falso? 7. Ante un paciente VIH positivo con lesiones cerebrales difusas de sustancia blanca sin captación de contraste es fundamental realizar una biopsia precoz ya que de esta forma aumenta la eficacia de los tratamientos. ¿verdadero o falso? 8. El esquema terapéutico que ha demostrado mayor eficacia para controlar el linfoma primario del SNC con escasos efectos secundarios ha sido la combinación de metotrexato a altas dosis y la radioterapia holocraneal. ¿verdadero o falso? 9. Cuando un paciente VIH experimenta un deterioro neurológico en los primeros días del tratamiento HAART se asume que éste va a ser inefectivo. ¿verdadero o falso? 10. Revisa las siguientes asociaciones virus-enfermedad: Virus Epstein-Barr con Linfoma primario del SNC; Virus JC con LMP; Virus del toxoplasma con toxoplasmosis cerebral. ¿verdadero o falso?

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - **Neurocirugía Contemporánea**
ISSN 1988-2661

Permanent link:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=vih>

Last update: **2025/05/03 23:59**

