



# Lesión ocupante de espacio en VIH

Res. Dra. Camila Abaracón  
Postg. Dra. Andrea Artegoytia  
Prof. Adj. Dra. Mariana Guirado



# Generalidades

- Virus neurotrófico: invade e infecta SNC en la primoinfección siendo éste un “santuario” del virus
- El SNC es el segundo órgano blanco más afectado en pacientes VIH seguido de la afectación pulmonar
- 10% presentan afectación neurológica como primera manifestación de la infección por VIH
- 40-70% tendrán un cuadro clínico neurológico en la evolución de la enfermedad
- Las LOE representan la segunda forma de afectación neurológica después del compromiso meníngeo.



Las manifestaciones neurológicas en VIH pueden expresarse por:

→ **Enfermedades oportunistas**

→ Toxicidad farmacológica vinculada a TARV

→ SIRI: reacción inflamatoria del SNC tras recuperación inmunitaria asociada a TARV

→ Efecto del virus

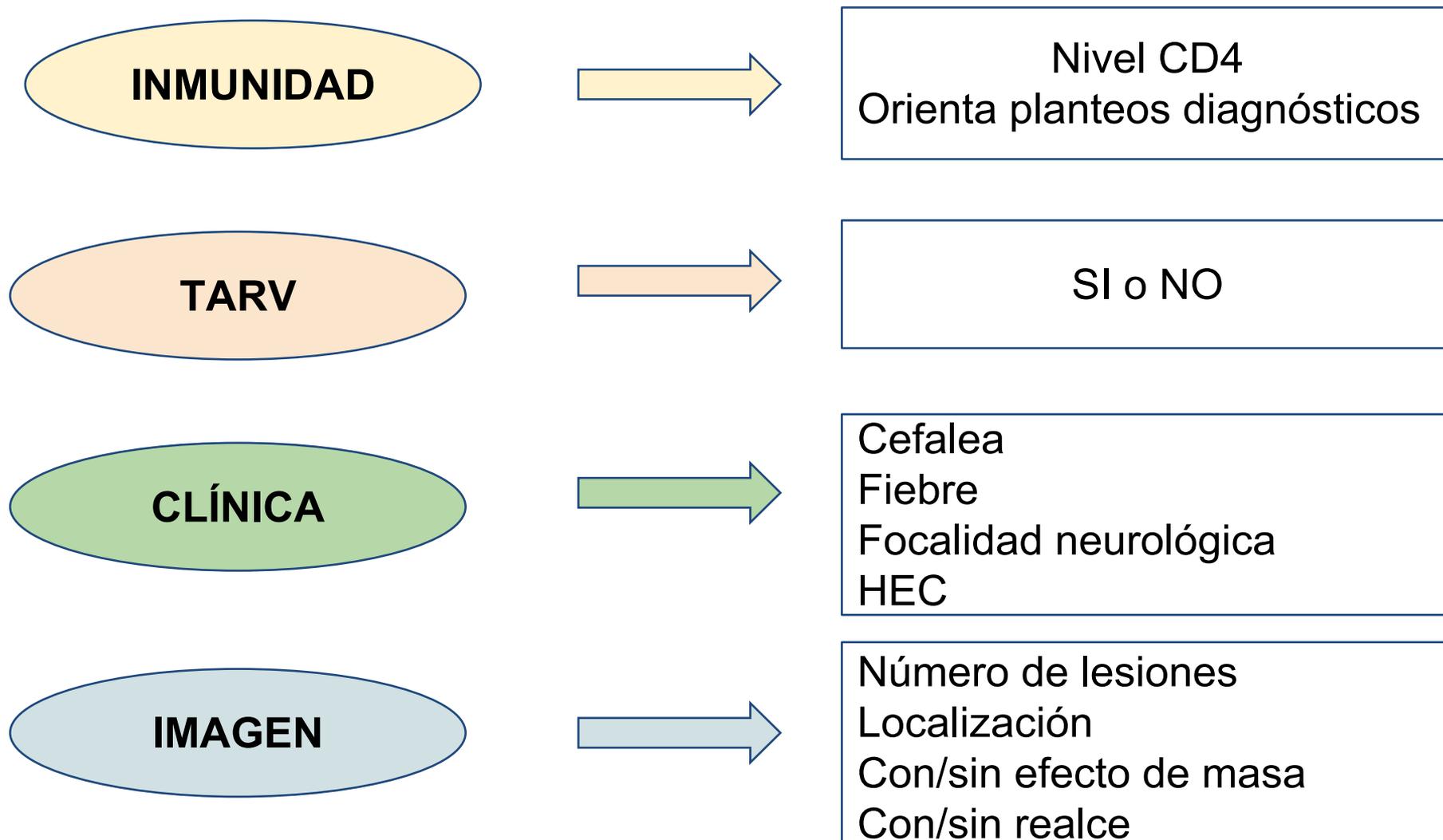
- Primoinfección (cuadros autolimitados - Sd. retroviral agudo)
- Deterioro cognitivo (por invasión temprana al SNC)

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 8va edición. 2016.

Pereira S, Facal J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfoque clínico-práctico. FEFMUR 2009



# ¿Qué debemos valorar en un paciente VIH con manifestaciones neurológicas?



# Orientación etiológica según clínica neurológica

CON FOCALIDAD NEUROLÓGICA	SIN FOCALIDAD NEUROLÓGICA
Toxoplasmosis encefálica	Criptococosis meníngea
LPSNC	Tuberculosis meníngea
LMP	Bacteriano inespecífico (MEAS)
Otros: criptococomas, tuberculomas, nocardiosis, rhodococcus, absceso piógeno	Encefalitis viral (CMV)

CON HEC	SIN HEC
Toxoplasmosis encefálica	LMP
LPSNC	Encefalitis CMV o HIV
Criptococomas, tuberculomas	

- Recordar que en pacientes con inmunodepresión severa la clínica es paucisintomática
- En pacientes con leve o sin inmunodepresión (>350CD4) plantear etiologías frecuentes de pacientes no VIH (abscesos inespecíficos, neoplasias, encefalitis herpética, etc)



# Lesión ocupante de espacio en CD4<200

La imagen y la inmunidad son claves para orientar etiología, sin embargo, ninguna característica neuroradiológica es patognomónica de una LOE determinada

**Tabla 9.5.** Posibles etiologías de LOE según características de las imágenes

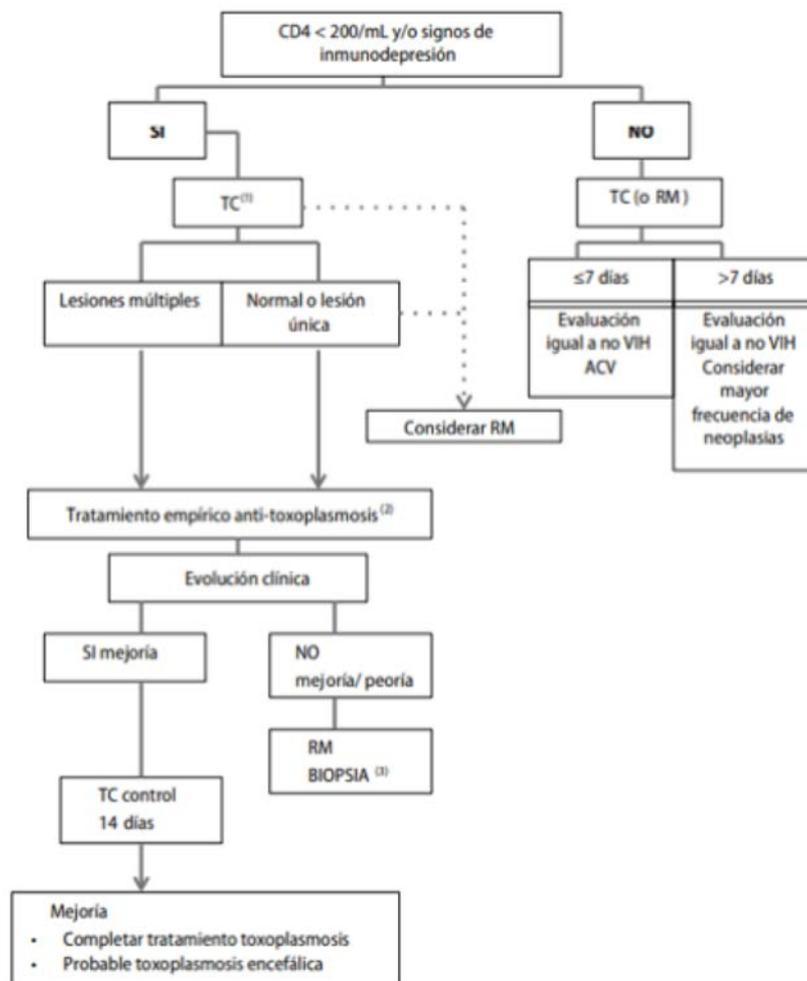
Imagen de LOE	Etiologías	
	Con efecto de masa	Sin efecto de masa
<b>Múltiples</b>	TE Linfoma (LPSNC, LNH) Criptococomas Tuberculomas Otras infecciones: virus, chagas, etc.	LMP Encefalopatía por VIH TE Otras
<b>Única</b>	Linfoma (LPSNC, LNH) TE Criptococomas Tuberculomas Otras infecciones: virus, Chagas, etc.	LMP Encefalopatía por VIH Linfoma Otras

TE: toxoplasmosis encefálica. LPSNC: linfoma primario del Sistema Nervioso Central. LNH: linfoma no Hodgkin.  
LMP: leucoencefalopatía multifocal progresiva.

- Un 20% de las TE se presentan como lesiones únicas y un 20% de los LPSNC como lesiones múltiples
- Dada alta incidencia, toda LOE deberá tratarse de forma empírica como TE



# Algoritmo diagnóstico de SFN en VIH



# ¿Cuándo y cómo profundizar el abordaje diagnóstico para determinar etiología?

- Sin mejoría clínica - imagenológica luego de 14 días de tratamiento empírico para toxoplasmosis
- Lesión única por RMN
- LOE no característica de neurotoxoplasmosis (sin efecto de masa ni realce periférico con contraste)

**En cualquiera de estas situaciones se deberá iniciar tratamiento empírico para toxoplasmosis y SIMULTÁNEAMENTE avanzar en el diagnóstico con biopsia estereotáxica + estudio LCR + TC tórax**



# Toxoplasmosis encefálica (TE)

- Es la primera etiología a plantear ante un SFN
- Casi exclusivamente por reactivación de una infección latente
- Rara en pacientes con  $CD4 > 200$
- La profilaxis primaria con TMP/SMX disminuye la probabilidad pero no a cero. Indicada si  $CD4 < 100$
- Diagnóstico: clínico + epidemiológico + serológico + imagenológico + evolutivo
- Clínica: SFN, cefalea, confusión, fiebre, convulsión
- Serología para *T. gondii* IgG reactiva: serología negativa aleja planteo pero no lo descarta (falsos negativos por inmunosupresión severa  $< 3\%$ )

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 8va edición. 2016



- TC de cráneo con doble contraste: una o más lesiones anulares con realce de contraste, a nivel gangliobasal o cortical, con o sin efecto de masa
- Control imagenológico (evolutivo) a los 14 días de tratamiento con igual técnica. La mejoría clínica e imagenológica apoyan el diagnóstico. En caso contrario, considerar diagnósticos alternativos
- **PCR para *T.gondii* en LCR**: Rol discutido. Baja S pero alta E y VPP. Un resultado negativo no descarta diagnóstico. Algunos autores la recomiendan como método complementario para el diagnóstico.
- **Diagnósticos diferenciales**: LPSNC, LMP, otras (criptococomas, tuberculomas, chagoma).



## → TRATAMIENTO:

	TRATAMIENTO	DOSIS
<i>De elección</i>	Pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico	50-75mg día (1° dosis 200mg) v.o + 1-1.5g c/6hs v.o + 10-25mg día v.o
<i>Alternativo</i> (mielodepresión, rash, nefrotoxicidad)	Pirimetamina + clindamicina + ácido folínico	50-75mg/día v.o + 600mg c/6hs v.o o i.v + 10-25mg día v.o
	TMP-SMX	5mg/kg + 25mg/kg c/12hs v.o o i.v

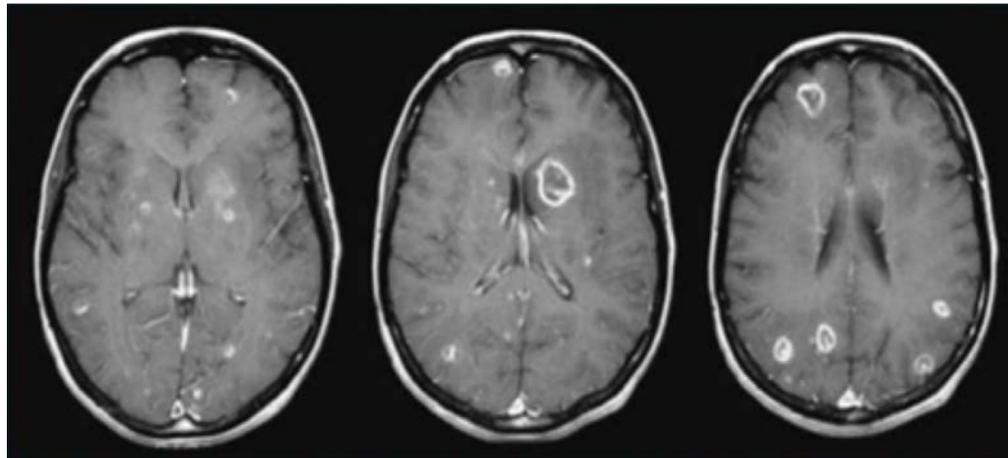
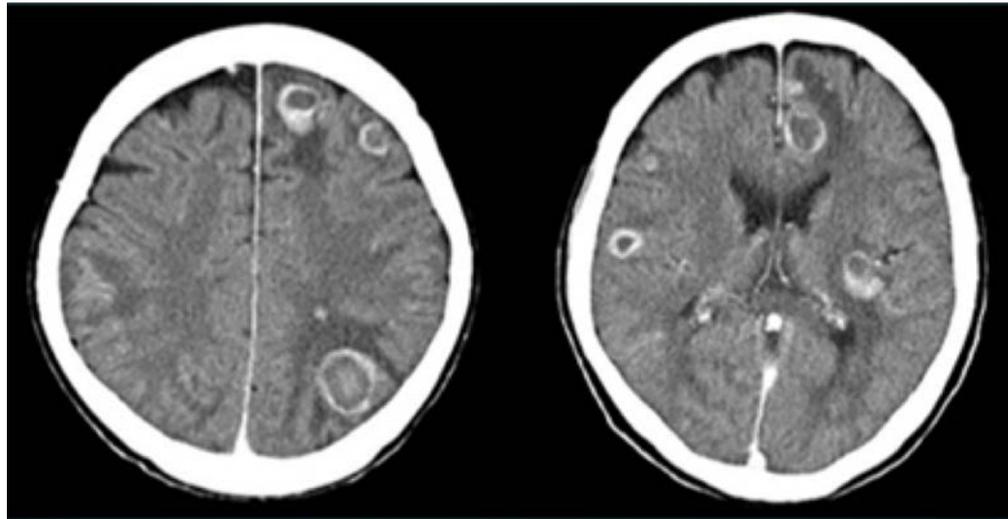
**Duración:** 6 a 8 semanas

**Profilaxis secundaria:** pirimetamina 25-50 mg día + sulfadiazina 2-4g día + ácido folínico ó TMP/SMX 160/800 mg día hasta CD4>200 mantenidos por 6 meses bajo TARV

**EVITAR uso de CORTICOIDES (excepto hipertensión endocraneana). La mejoría clínica e imagenológica pueden explicarse por disminución del edema y no por respuesta terapéutica pudiendo enmascarar un diagnóstico alternativo**



# TOXOPLASMOSIS ENCEFÁLICA



## A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option?

Revisión sistemática. Asociación británica de HIV. 2016

Pirimetamina+sulfadiazina vs.TMP/SMX para tratamiento de toxoplasmosis encefálica en VIH

Conclusión: Similar mecanismo de acción

La evidencia actual no identifica un régimen de tratamiento superior en términos de eficacia

Aún se requieren estudios comparativos más amplios

**Beneficios TMP/SMX:** menor toxicidad medular, mejor posología, disponibilidad i/v para pacientes graves, prevención neumonía por PCP



# Linfoma primario SNC (LPSNC)

- Es una variante poco frecuente de LNH extraganglionar limitada al SNC (linfoma de estirpe B células grandes)
- Afectación principal encefálica, en forma excepcional leptomeninges, médula espinal y ojos.
- Asociado al VEB en 100% de los casos (LCR, lesiones linfomatosas)
- Alto grado de malignidad
- Ocupa segundo lugar en LOE en pacientes VIH/SIDA (CD4<50cel/mm3)
- Principal diagnóstico diferencial de la neurotoxoplasmosis
- Neoplasia marcadora de estadio SIDA (junto al LNH, SK, carcinoma cervical invasivo)
- Mal pronóstico

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 8va edición. 2016.

Cabrera, S. Linfoma primario del SNC en un paciente con SIDA. Rev Med Uruguay 2005; 21: 68-74.

Diagnóstico y tratamiento Linfomas en VIH. GeSIDA. Rev Multidisciplinaria SIDA Vol.7 octubre 2019



# LPSNC

## → DIAGNÓSTICO

- Clínico
- Imagenológico ( TAC, RMN, SPECT, PET)
- Licuoral
- Anatomopatológico

## 1) Clínica

- Presentación subaguda
- Predomina el compromiso del estado mental (confusión, pérdida de memoria, cambios en la personalidad)
- Focalidad neurológica
- Convulsiones

Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 8va edición. 2016.



[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy) Cabrera, S. Linfoma primario del SNC en un paciente con SIDA. Rev Med Uruguay 2005; 21: 68-74.

Diagnóstico y tratamiento Linfomas en VIH. GeSIDA. Rev Multidisciplinaria SIDA Vol.7 octubre 2019

## 2) Imagen

- Lesiones en su mayoría únicas (20% múltiples)
- Localización supratentorial (cuerpo calloso, periventricular, periependimario)
- 10% fosa posterior

**TAC de cráneo** : Menor rendimiento diagnóstico que RMN

Lesión única, bien definida, iso o hiperdensa, involucra sustancia gris.

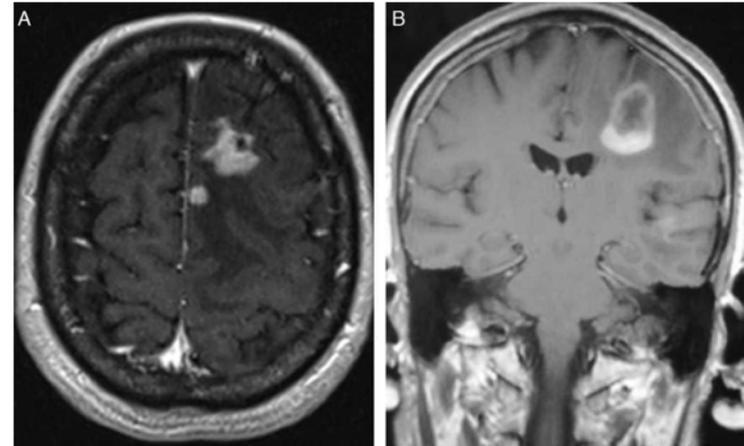
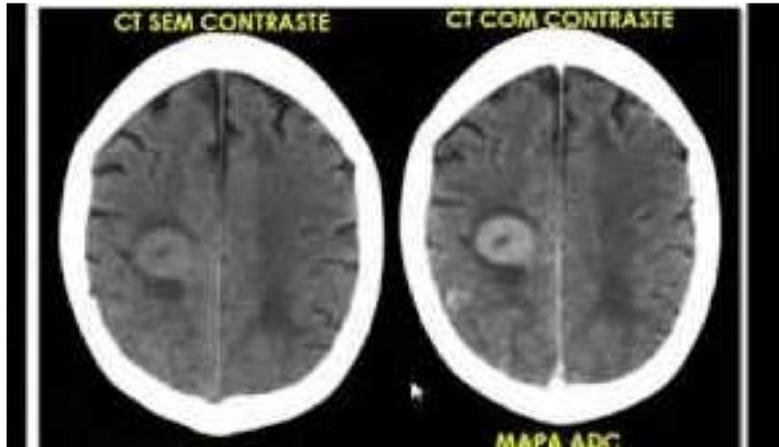
Puede presentar realce en anillo con contraste, edema perilesional y efecto de masa variable.

**RNM de cráneo:** De elección. Mayor sensibilidad que la TAC

Lesiones variables, iso-hipointensas en T1, hipo-iso-hiperintensas T2

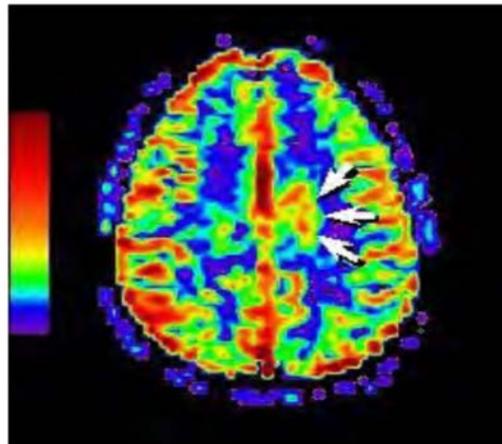
**Tomografía por emisión de fotones simples (SPECT):** S (80-100%) y E (55-83%), captación por células tumorales (no captado por abscesos necróticos de TE).

# LPSNC



TAC

RNM



SPECT

Cabrera, S. Linfoma primario del SNC en un paciente con SIDA. Rev Med Uruguay 2005; 21: 68-74.

Diagnóstico y tratamiento Linfomas en VIH. GeSIDA. Rev Multidisciplinaria SIDA Vol.7. 2017



- 3) **LCR:** citoquímico inespecífico, leve aumento proteínas, pleocitosis MN leve.
- **PCR VEB** alta sensibilidad (83-100%) y especificidad (100%).
  - Su **negatividad no excluye el diagnóstico**
  - Marcador soluble de células B, CD23 útil en diagnóstico S y E alta.

#### 4) **Biopsia:** “patrón oro”

Pacientes con clínica sugestiva, imagen inespecífica, PCR LCR negativa, sin respuesta a tratamiento para TE tras 14 días, empeoramiento clínico.

##### → **Diagnóstico diferencial:**

**<200 CD4:** TE, tuberculomas, nocardiosis

**>200 CD4 :** metástasis, abscesos cerebrales, glioblastoma alto grado

→ **Tratamiento:** quimioterapia (principalmente metrotexate) asociados a corticoides y TARV. Urgencia terapéutica

→ **Pronóstico:** sobrevida 2 a 4 meses con tratamiento



# Toxoplasmosis encefálica vs. LPSNC

	TOXOPLASMOSIS ENCEFÁLICA	LINFOMA PRIMARIO SNC
<b>Número de lesiones</b>	Múltiples (20% única)	Única (20% múltiples)
<b>Captación de contraste</b>	En anillo	Irregular e inhomogénea
<b>Tamaño</b>	< 4cm	> 4cm
<b>Localización</b>	Parietal, frontal, gangliobasal, unión corticomedular	Cuerpo calloso, área periventricular o periependimaria
<b>CD4</b>	<100	<50
<b>PCR en LCR</b>	+ <i>T.gondii</i> (100% específica)	+ VEB (100% específica)



# Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Enfermedad desmielinizante del SNC causada por poliomavirus (virus JC)

Infección que se adquiere en la infancia quedando latente en distintos órganos (riñones, encéfalo, ganglios) reactivándose en condiciones de inmunocompromiso ( $CD4 < 100$ )

→ **DIAGNÓSTICO:** clínico, licuoral e imagenológico

- Clínico: SFN, alteraciones cognitivas, ataxia, sin síntomas de HEC de instalación progresiva (semanas a meses)
- Licuoral: citoquímico normal o alteraciones inespecíficas  
PCR Virus JC en LCR elevada especificidad y moderada sensibilidad (su negatividad no excluye diagnóstico)



- Imagen: lesiones multifocales y asimétricas ubicadas en sustancia blanca, en especial región subcortical. Respetan sustancia gris.  
TC lesiones hipodensas **sin efecto de masa ni realce con contraste**  
RM es de elección. Hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR

La biopsia se reserva para casos de alta sospecha clínica e imagen sugestiva con PCR negativa en LCR

**Diagnósticos diferenciales:** LPSNC, toxoplasmosis encefálica y encefalopatía VIH (lesiones simétricas y menos delimitadas que LMP)

→ **TRATAMIENTO:** TARV (restaura inmunidad y disminuye presencia de virus JC en LCR)

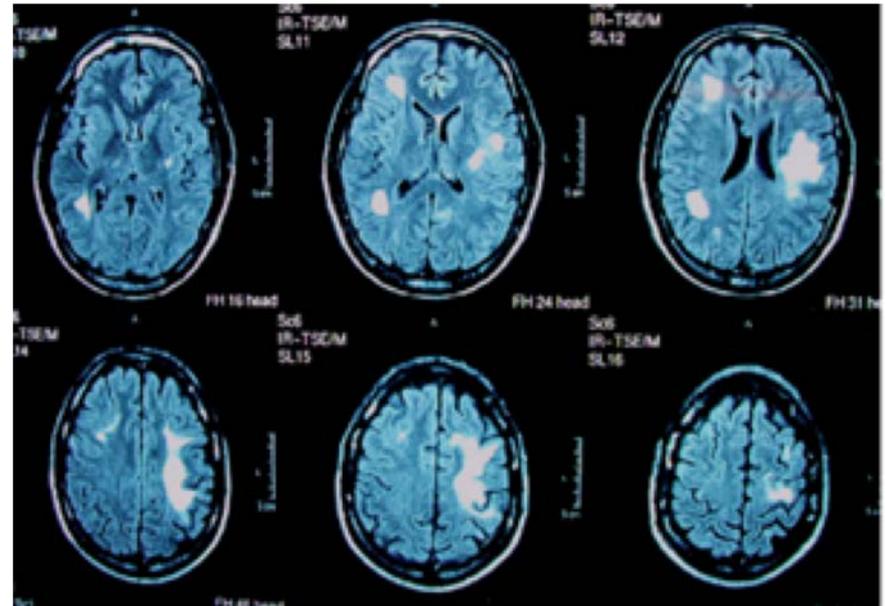
LMP-SIRI: el refuerzo con gadolinio y efecto de masa son sugestivas de SIRI tras inicio de TARV. Esencial el uso de corticoides

Salamano R. Diagnóstico y tratamiento en Neurología. Cat. De Neurología. Montevideo, 2015  
Pereira S, Facal J. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enfoque clínico-práctico. FEFMUR 2009

Gómez MB, et al. Leucoencefalopatía multifocal progresiva: desde el origen a 2008. Semin Fund Esp Reumatol. 2009;10(3):91-99

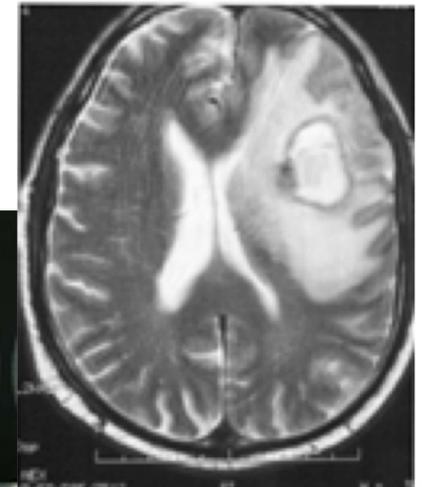


# LMP



# Absceso cerebral por *Rhodococcus equi*

- Cocobacilo G+ aislado en tierra, agua y estiércol de herbívoros (ganado equino, vacuno, porcino)
- Más frecuente en inmunodeprimidos (en especial VIH<100CD4) con exposición ambiental
- La infección se adquiere por vía respiratoria a través de inhalación de aerosoles o ingesta del microorganismo
- El pulmón es el sitio de primoinfección (80%) produciendo neumonía necrotizante.
- La afectación cerebral (20%) es secundaria a la diseminación hematógica
- Tratamiento: prolongado (2 a 6 meses) y combinado (macrólidos, quinolonas, rifampicina)



# Nocardiosis cerebral

- El género *Nocardia* pertenece al orden *Actinomycetales*, familia *Nocardiaceae*.
- Bacilo gram positivo aerobio, ubicuo, en suelo, materia orgánica, agua, aire.
- Se reconocen 11 especies como patógenas humanas, siendo *N. asteroides* la causante del 80% de enfermedad diseminada.
- Se comporta como oportunista en inmunocomprometidos
- Importancia por gravedad y pronóstico, alta morbimortalidad
  
- **Patogenia:** inhalación o inoculación directa a través de la piel o tejido subcutáneo, posteriormente se disemina al SNC formando abscesos cerebrales, siendo el segundo órgano más comprometido (otros retina, riñón, hueso, articulación, corazón)
  
- **Diagnóstico:** clínico, imagenológico y microbiológico.

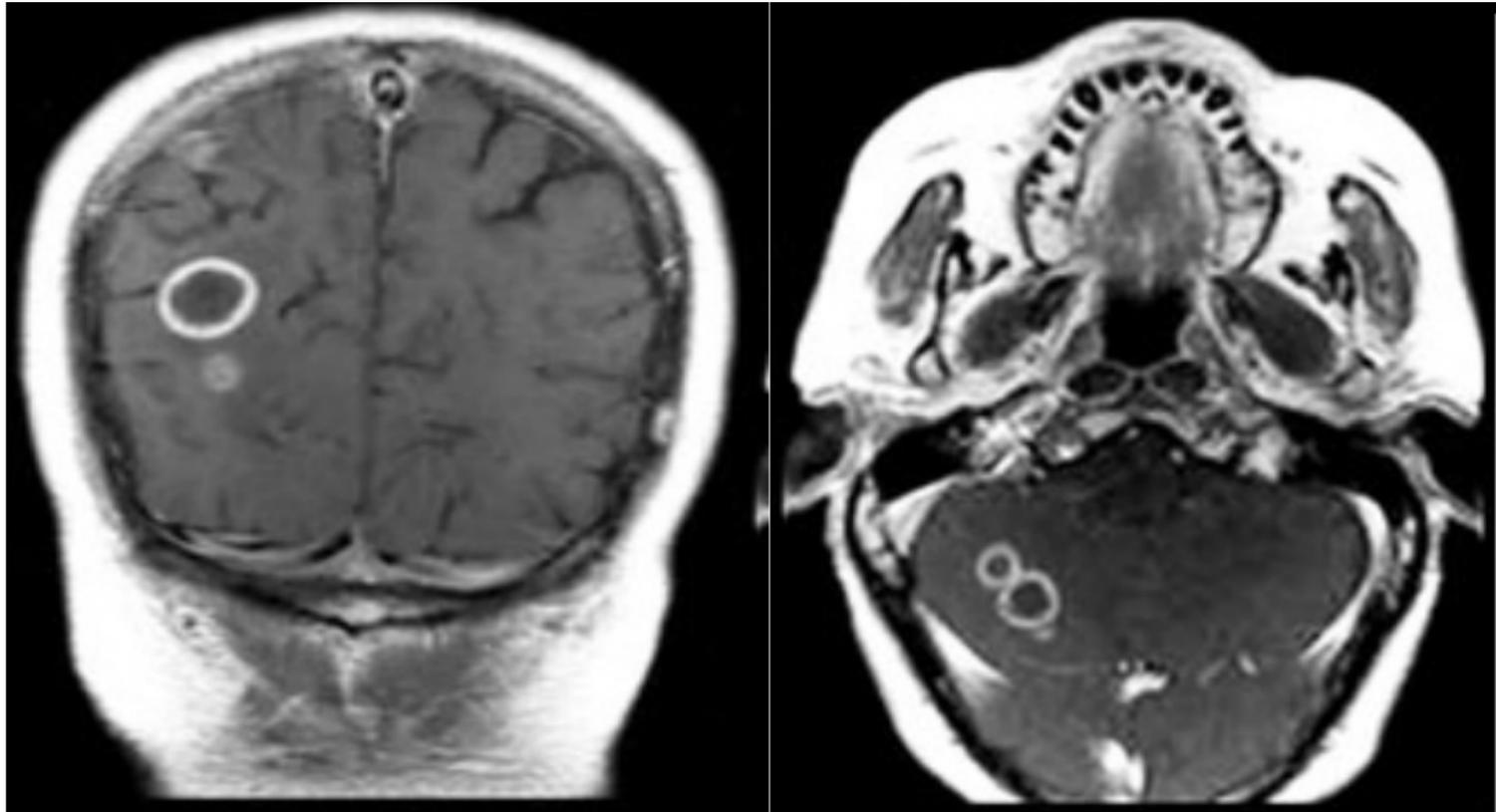


# Nocardiosis Cerebral

- **Clínica:** insidiosa, progresiva (meses o años) con alteraciones crónicas del comportamiento y psiquiátricas, cefalea, SFN, convulsiones.
- **Imagen:** RNM de elección: lesiones múltiples, polilobuladas con realce en anillo, edema perilesional
- Diagnóstico diferencial: metástasis, neoplasias primarias SNC, tuberculomas, criptococomas, toxoplasmosis.
- **Microbiológico:** muestra absceso por cirugía abierta o aspiración, biopsia estereotáxica. Reportar a laboratorio sospecha por crecimiento lento.
- LCR: citoquímico inespecífico, en general no se aísla en cultivo.
- **Tratamiento:** médico-quirúrgico
- De elección TMP-SMX por 12 meses. (cefalosporina 3era G, linezolid, quinolonas).
- Cirugía en abscesos > 2,5 cm o HEC o mala evolución
- Seguimiento 1 año post finalización de tratamiento por recaídas



# Nocardiosis Cerebral



# Conclusiones

- La imagen y el estado inmunitario son claves para orientar la etiología
- Ninguna característica imagenológica es patognomónica de una LOE determinada
- La RMN es de elección por su mayor sensibilidad
- Si LOE con CD4 <200 considerar el inicio empírico de tratamiento para TE
- Ante la presencia de lesiones atípicas es mandatorio aumentar los esfuerzos diagnósticos (biopsia estereotáxica y/o estudio de LCR)
- Evitar uso de corticoides ya que puede enmascarar un diagnóstico alternativo





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.**

