

Toxoplasmosis cerebral en paciente con VIH: a propósito de un caso y revisión de literatura

Manuel Montoya-Lizárraga ^{(I)(II)(a)(b)}, Wilbert Aucapure Serrano ^{(II)(c)}, Jhoselyn Marcela Peña Pérez ^{(II)(c)}.

- I. Hospital Regional del Cusco, Cusco, Perú
 - II. Escuela profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, Cusco, Perú
- a Médico Infectólogo; b Docente; c Estudiante

RESUMEN

La toxoplasmosis cerebral es la infección oportunista más común del SNC en pacientes con SIDA. Es la causa del 10 al 50% de las lesiones ocupantes de espacio relacionadas con el HIV. La toxoplasmosis es una enfermedad oportunista causada por el parásito *Toxoplasma gondii*, que puede ser vehiculizado a través del consumo de carne cruda o mal cocida, con presencia de quistes o al ingerir alimentos y agua contaminados con ooquistes. Debido a la asociación de esta parasitosis con el síndrome de inmunodeficiencia humana, actualmente es una enfermedad de gran impacto en la población, debido a que ocasiona una presentación clínica más seria de la enfermedad, con compromiso orgánico múltiple y altas tasas de mortalidad. Se describe el caso de un paciente masculino 30 años de edad con toxoplasmosis cerebral asociada a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que presentaba un temblor involuntario en miembro superior derecho y que en la serología mostraba Ig M anti-Toxoplasma negativa con títulos altos de anticuerpos Ig G elevados.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis cerebral, VIH

Cerebral toxoplasmosis in a patient with HIV: a case report and literature review SUMMARY

Cerebral toxoplasmosis is the most common opportunistic infection of the CNS in patients with AIDS. It is the cause of 10 to 50% of space-occupying lesions related to HIV. Toxoplasmosis is an opportunistic disease caused by the parasite *Toxoplasma gondii*, which can be vehiculized through the consumption of raw or undercooked meat, with the presence of cysts or when ingesting food and water contaminated with oocysts. Due to the association of this parasitosis with the human immunodeficiency syndrome, it is currently a disease of great impact on the population, because it causes a more serious clinical presentation of the disease, with multiple organic involvement and high mortality rates. We describe the case of a 30-year-old male patient with cerebral toxoplasmosis associated with human immunodeficiency virus (HIV) who presented an involuntary tremor in the upper right limb and in serology showed negative IgM anti-Toxoplasma with high titres of high IgG antibodies.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, cerebral toxoplasmosis, HIV.

Introducción

La toxoplasmosis es una infección producida por *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), protozoo intracelular de la subclase Coccidia con amplia distribución en todo el mundo. Se estima que alrededor de un tercio de la población mundial tiene anticuerpos contra este parásito, con variaciones regionales de seroprevalencia. En las personas inmunocompetentes, la infección primaria es generalmente asintomática, pero persiste en estado latente durante toda la vida.¹ Cuando existe inmunosupresión se puede desarrollar dos tipos de enfermedad: la infección primaria severa y la infección crónica que se recrudece.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) provoca una disminución continua de linfocitos CD4+, causando un deterioro lentamente progresivo del sistema inmunológico en las personas infectadas. Una de las consecuencias de este hecho es la aparición de infecciones oportunistas con una importante morbilidad y mortalidad. La toxoplasmosis constituye generalmente una complicación tardía en los pacientes infectados con este virus y usualmente ocurre en pacientes con menos de 100 células T CD4 por μl .² La infección primaria con *T. gondii* en hospederos inmunodeprimidos resulta en una infección letal diseminada, involucrando diversos órganos y tejidos como tracto gastrointestinal, pulmones, miocardio, cerebro y ojos. Esta infección

oportunistas aparece aproximadamente en el 15% de estos pacientes, y es más común en pacientes con SIDA se puede producir una reactivación de la infección latente con *T. gondii*, cuya frecuencia depende de su prevalencia en la población general. Entre el 10-50% de los pacientes infectados con VIH y con serología positiva para *Toxoplasma* desarrollan encefalitis toxoplásmica (ET), con casi un 50% de secuelas neurológicas y cuya mortalidad se acerca al 20%. Estos porcentajes la convierten en la primera infección oportunista más común que afecta al sistema nervioso central (SNC) en pacientes VIH positivos.³

Epidemiología

La prevalencia de la infección por *T. gondii* varía notablemente entre los diferentes países e, incluso, dentro de un mismo territorio, también depende de si la población vive en un área rural, del tipo de clima, de la edad, del consumo de carne cruda o fruta no lavada, del contacto con gatos y niveles de educación. Se reportó en el año 2017 en Perú 724 casos siendo Lambayeque el departamento con mayor número de casos reportados 228 y Cusco con 91 casos.⁴

El medio ambiente influye en la prevalencia, siendo mayor en zonas cálidas y húmedas y menor en zonas frías y regiones áridas, entre 20 –47% de los pacientes VIH–SIDA seropositivos para TG desarrollan la enfermedad.¹⁹

Patogenia

T. gondii tiene un ciclo de vida en el hospedero definitivo conocido como enteroepitelial. En el hombre y otros animales hospederos intermediarios, el parásito hace un ciclo incompleto de reproducción asexual donde realiza invasiones extraintestinales, frecuentemente a los músculos y al SNC.⁵

El daño producido por *T. gondii* depende del número de taquizoitos que proliferan en las células, de la virulencia de las cepas, el estado puede ocasionar la ruptura de los quistes. La resistencia frente a la infección por *T. gondii* aumenta con la edad, tal es así que los niños desarrollan enfermedad, mientras que los adultos con sistema inmunológico competente presentan anticuerpos contra el parásito, pero permanecen asintomáticos. El parásito tiene antígenos específicos en cada forma de vida que se desarrolla en el huésped. El taquizoito o forma activa tiene antígenos de membrana, citoplasmáticos y de excreción y secreción; estos últimos muy importante para la penetración del microorganismo en las células del huésped.⁶

El parásito penetra la pared intestinal y sigue la vía linfática o hemática, y se disemina a una gran variedad de tejidos. Penetran en las células de forma activa gracias a sus movimientos y a la producción de lisozimas y hialuronidasa; en algunas ocasiones lo

hacen por un procedimiento similar a la fagocitosis.⁷ Los taquizoitos se reproducen intracelularmente por endodiogénesis, y pasan de célula a célula causándole muerte; esta proliferación constituye la forma activa de toxoplasmosis. En el hospedero inmunodeprimido la respuesta inmune humoral y celular necesaria para controlar la expansión de los taquizoitos está afectada. Este estado inmune alterado conlleva una progresiva destrucción focal que resulta en el fallo del órgano (ejemplo: encefalitis necrotizante, neumonías y miocarditis).² En el hospedero inmunocompetente incluso después de la respuesta inmunológica efectiva, no se erradican los microorganismos; se forman algunos quistes en estos órganos desde la primera semana de la infección y permanecen latentes toda la vida del huésped. En los pacientes VIH positivos cuando se produce depresión de su sistema inmune, la proliferación activa de los microorganismos puede causar la reactivación de la enfermedad local y su diseminación. La localización de los quistes se encuentra con preferencia en las células del sistema nervioso central, coriorretina y músculos (esquelético y miocardio). Ocasionalmente los quistes pueden romperse y dejar en libertad los bradizoitos; si son muchos los que se rompen se produce una reactivación de la enfermedad, que puede ser localizada o generalizada.²

Clínica

La infección adquirida por *T. gondii* en pacientes inmunocompetentes es generalmente asintomática.⁸ Sin embargo, el 10-20% de individuos con infección aguda presentan una linfadenopatía cervical indolora y/o un síndrome agudo tipo viral que incluye cefalea, mialgias, faringitis, hepatoesplenomegalia, rash maculopapular no prurítico, e incluso algunas veces puede afectar otros órganos como pulmones, corazón, hígado, cerebro y úvea. En individuos inmunocomprometidos, la infección latente por *T. gondii* puede reactivarse, especialmente en personas con VIH-SIDA.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo de encefalitis toxoplásmica depende de la combinación de información clínica, radiológica y serológica. La presentación clínica suele ser subaguda y los síntomas y signos más frecuentes son dolor de cabeza, confusión, fiebre, déficits neurológicos y convulsiones.^{10,11}

Los hallazgos radiológicos típicos de encefalitis toxoplásmica se hallan en el 80% de los pacientes y comprenden lesiones hipodensas con hiperdensidad en anillo, edema perilesional y predilección por los ganglios basales y la unión cortico-subcortical.¹² El diagnóstico serológico incluye la

búsqueda de IgM anti-Toxoplasma, su detección fue considerada como el marcador de la fase aguda de la enfermedad. La evidencia de que los títulos de IgM anti-Toxoplasma pueden permanecer detectables durante muchos meses, o incluso años, después de producida la infección primaria ha cambiado sustancialmente este concepto. En este sentido, el principal valor de las IgM radica en que su ausencia prácticamente descarta la infección reciente. La presencia de IgM, por el contrario, implica la necesidad de proseguir el estudio de un paciente. La presencia de anticuerpos IgG anti *T. gondii*, La presencia de anticuerpos IgG implica que ha habido contacto entre el paciente y el parásito en algún momento de la vida. La infección aguda o relativamente reciente suele acompañarse con títulos elevados, pero en modo alguno se trata de un criterio diagnóstico definitivo. Si existe la evidencia de una seroconversión o de un aumento significativo del título de IgG entre dos muestras separadas 3-4 semanas, es diagnóstica de infección reciente. En las embarazadas y en los pacientes con inmunodeficiencia grave, el principal valor de las IgG consiste en la discriminación de individuos seronegativos. los cuales se encuentran en casi la totalidad de los que presentan encefalitis toxoplásmica, sin embargo, su ausencia no descarta el diagnóstico.¹⁸ Para el diagnóstico definitivo se requiere un síndrome

clínico compatible, un estudio de imagen cerebral mostrando una lesión con efecto de masa y la detección del parásito mediante una biopsia cerebral o amplificación del ADN.¹³

Tratamiento

El régimen de elección consiste en pirimetamina (100-200mg de dosis inicial, después 50- 100mg/día) + ácido fólico 10mg/día más sulfadiacina 2-8 g/día por vía oral mantenido durante al menos seis semanas. Aunque esta combinación puede causar disminución de glóbulos blancos y problemas renales, es muy efectivo en contra de la toxoplasmosis. Más del 80% de las personas muestran mejorías después de 2-3 semanas de tratamiento.¹⁴

Reporte de caso

Paciente de 30 años que presentaba lesiones en región cervical derecha anterior lateral y posterior, por lo que se trataba en forma ambulatoria con Aciclovir indicando que el tratamiento fue crónico aproximadamente 3 meses debido a que las lesiones no remitían. En julio de 2018 presento una sensación de hormigueo en miembro superior derecho al cabo de una semana el cuadro exacerba con movimientos involuntarios (temblor de manos) que no lo controla, acompañado de cefalea intensa motivo por el cual acude a una farmacia y recetan analgésicos, calmando el dolor en forma parcial,

durante dos meses presento de forma intermitente sensación de mareos el 12 de septiembre es llevado al centro de salud por una intensificación del cuadro y además presentar adormecimiento en miembro inferior izquierdo, en don se solicitó una serie de pruebas: se le solicito una prueba de sangre resultado positivo para VIH, BK en esputo y orina salió negativo, prueba rápida de sífilis negativo, HBsAG negativo, perfil hepático alterado con una transaminasa de 77U/L (3-35) y fosfatasa alcalina 159 U/L (34-114), albumina 3.78 gr/L (3.80-5.10), gamma glutaril transferasa 165 U/L (0-50), adenosina desaminasa 4.6 U/L (0-9), en la tomografía de tórax se observa un consolidado lobar inflamatorio basal derecho (imagen 1).



Imagen 1: TAC de tórax ventana parenquimal, se observa un patrón hiperdenso en región basal derecho

La tomografía cerebral muestra un realce leptomenígeo después de la administración de una sustancia paramagnética que comprende los giros frontal, parietal y occipital derecho, el mayor compromiso está ubicado en el giro superior parietal asociado a un edema intersticial presentando

restricción a la difusión sin efecto de masa (imagen 2,3).

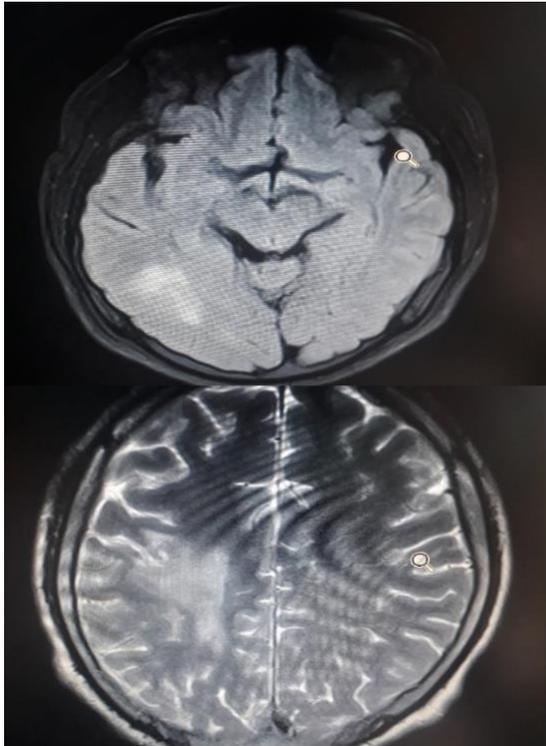


Imagen 2,3: MRI cerebral, se observa una imagen hipertensa en región parietal con edema intersticial sin efecto de masa que se extiende hacia la región occipital.

El estudio de espectroscopia por resonancia magnética encefálica muestra marcada disminución del pico NAA en relación a lisis neuronal, elevación del pico de lactato e incremento del pico de colina hallazgo que podría corresponder a una lesión inflamatoria, en el examen serológico para toxoplasma se encontró IgM anti-Toxoplasma negativo, pero títulos elevados de IgG.

Discusión

La infección por VIH constituye un problema de salud pública importante

junto con el SIDA. La toxoplasmosis asociada a *T. gondii* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes del sistema nervioso central en pacientes con SIDA, llegando a ser la causa de 10 a 50% de los casos.⁷ Las formas de presentación son variadas, que pueden incluir una infección aguda por VIH, una etapa de latencia clínica que es asintomática o manifestarse por la presencia de enfermedades oportunistas definitorias de SIDA, entre las que se incluye a la infección por *Toxoplasma gondii*. En pacientes que cursan con infección por VIH, la toxoplasmosis cerebral es común cuando los conteos de CD4+ son menores de 200 células/mm¹⁵, presentándose con una gran diversidad de signos y síntomas neurológicos, siendo los más importantes, en orden de frecuencia: cefalea, déficit motor focal y crisis convulsiones (esta última hasta en 25% de los casos) los cuales se presentaron gradualmente en el presente caso. Entre otras manifestaciones también se han descrito náuseas, vómitos, fiebre, alteraciones de la conciencia, disfonía y alteraciones visuales. La biopsia es el estándar de oro para realizar el diagnóstico de esta infección oportunista, pero debido a que las lesiones se encuentran muy profundas y de difícil acceso, se opta por utilizar pruebas diagnósticas basadas en técnicas de neuroimagen, las más empleadas son la TAC y la RM. En la

TAC se podrán observar lesiones únicas o múltiples de aspecto hipodenso, habitualmente con edema de gran intensidad, que pueden condicionar efecto de masa que, al administrar el medio de contraste, muestran un patrón de anillo que rodea la lesión, presentándose en 80-90% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral.¹⁶ Estos no son datos patognomónicos de la neuroinfección por *Toxoplasma gondii*, ya que entre los diagnósticos diferenciales que muestran el patrón de anillo por el contraste se enlistan los linfomas primarios del SNC, el glioblastoma multiforme, las metástasis cerebrales, abscesos cerebrales, infartos cerebrales, entre otras. Además, es útil para el diagnóstico diferencial la RMN con espectroscopia donde se describe un patrón inflamatorio habitual, que consiste en un aplanamiento en el nivel de captación de N acetil aspartato (NAA), un pequeño aumento de colina (Ch) y un pico de lípidos y lactato.¹⁷

Las pruebas que logran demostrar en forma directa la presencia del parásito en cerebro (biopsia), o en muestras biológicas (LCR, sangre) con técnica de Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR) en la cual se amplifica el ADN del parásito lográndose una alta sensibilidad (50-65%) y especificidad (95-100%), pero lamentablemente la falta de laboratorios preparados para realizar estas técnicas y sus altos costos

pueden actuar de limitantes en nuestro medio.²⁰

Conclusión

La toxoplasmosis cerebral es una de las infecciones oportunistas más comunes en pacientes con SIDA. Se menciona que hasta 50% de los pacientes con VIH con serología positiva para toxoplasmosis, pueden desarrollar encefalitis por infestación de este parásito; dejando secuelas neurológicas importantes y alcanzado una mortalidad del 20%. Los casos de pacientes coinfectados con SIDA y *Toxoplasma gondii* cerebral se han incrementado en los últimos años, por lo que es de gran importancia conocer las recomendaciones ante la sospecha de un nuevo caso, sobre todo en las áreas de urgencias de adultos o pediátricas. Es relevante recordar que la reactivación del toxoplasma a nivel cerebral se da en situación de inmunodepresión intensa, por lo que hacer el diagnóstico temprano de VIH como de toxoplasmosis, es indispensable para establecer el tratamiento profiláctico y evitar así sus complicaciones en este grupo de pacientes, en el examen serológico puede salir negativo la Ig M anti-Toxoplasma pero con valores altos de anticuerpos de Ig G por lo que nos da un indicio que el paciente ha tenido contacto con el parásito y ante la evidencia de clínica, imagen y serología de anticuerpos de Ig G podemos iniciar

el tratamiento empírico con fármacos de primera línea, debido a que la gravedad del cuadro neuro-clínico-patológico hace indispensable tomar decisiones rápidas y acertadas; ante una buena respuesta a estos fármacos, debe continuarse con el tratamiento por el tiempo recomendado.

Referencias bibliográficas

1. David Botero, M. R. (2012). Parasitosis Humana. Medellín, Colombia: Corporacion para Investiagaciones Biologicas.
2. Ivonne Martin-Hernández, S. M.-I. (2003). Toxoplasmosis: infección oportunista en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev. Biomed , 14:101-111.
3. Gongora-Biachi R. A., G.-M. (1998). Anticuerpos contra Toxoplasma gondii en pacientes con VIH en Yucatan. Rev Invest Clin , 419-22.
4. INS. Anuario estadístico 2017; pag. 182:1-305.
5. Llop, V.-D. Z. (2001). Microbiología y Parasitología Medicas Tomo III. Habana: Editorial Ciencias Médicas.
6. Rina Liliana Luna Talavera, J. S. (2009). Toxoplasmosis cerebral asociada a VIH-SIDA: Reporte de un caso. Medigraphic, 283-285.
7. Perez Berrios J, C. C. (2004). Toxoplasmosis cerebral como manifestación de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Neuroeje , 52-55.
8. Halonen SK, Weiss LM. Toxoplasmosis. Handb Clin Neurol 2013; 114: 125–45.
9. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F et al. Prevalencia y carga de la infección por Toxoplasma gondii en personas infectadas por el VIH: una revisión sistemática y un metanálisis. Lancet VIH. Abr 2017; 4 (4): e177-e188.
10. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.
11. Pereira-Chioccola V, Vidal JE, infección por Su C. Toxoplasma Gondii y cerebral toxoplasmosis en pacientes infectados por VIH. Futuro Microbiol. 2009; 4 (10): 1363-79.
12. Levy RM, Mills CM, Posin JP, Moore SG, Rosenblum ML, Bredesen DE. eficacia e impacto clínico de las imágenes cerebrales en neurológicamente sintomáticos Pacientes con SIDA: un estudio

- prospectivo de CT / MRI. J Acquirir inmunodeficit Syndr. 1990; 3 (5): 461.
- 13.** Luma N, Nguenkam BC, Njankouo Y, Temfack E, Doualla MS, Halle MP et al. Encefalitis por toxoplasma en pacientes con VIH / SIDA ingresados en el hospital general de Douala entre 2004 y 2009: un estudio transversal. BMC Research Notes. 2013; 6: 146.
- 14.** Hernandez J. toxoplasmosis cerebral en pacientes con infección con VIH-SIDA. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Volumen 19, Núm. 1, enero-febrero, 1999.
- 15.** Parlog A, Schlüter D, Dunay IR. Toxoplasma gondii inducido neuronal alteraciones Parasite Immunology 2015; 37 (3): 159-170.
- 16.** Hernández AV, Thota P, Pellegrino D, Pasupuleti V, Benites - Zapata VA, Deshpande A. y col. Una revisión sistemática y metaanálisis del pariente. eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento para el cerebro asociado con el VIH toxoplasmosis: ¿es trimethoprim sulfamethoxazol una opción real? Medicina para el VIH Febrero de 2017; 18 (2): 115-24.
- 17.** Paez A. Neuroimagen de la toxoplasmosis en el paciente con Sida. Revista de la Facultad de Medicina 2001; 49 (1):270-275.
- 18.** Sierra M. et al col. Diagnóstico serológico de las infecciones por Toxoplasma gondii. SEIMCE. Pag 1: 1-7.
- 19.** Rusell L., Claude B., Lee G. Cecil, Textbook of medicine, 21 ed. EEUU: Cecil. Vol. 2, 2000. 1962-1968
- 20.** DIRESA CUSCO. GUIA DE PRACTICA CLINICA – MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SIDA (1). Diresa Cusco 2014: 16