

Toxoplasmosis encefálica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Dres. Olga Hernández, Adelina Braselli, Héctor Purtscher, Horacio Corradi, Washington Scapiego, Eduardo Savio, Elena Durán

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de lesiones focales del sistema nervioso central (SNC) en el SIDA.

De 10 pacientes estudiados en el Servicio y Clínica de Enfermedades Infecciosas con cuadros clínico-tomográficos compatibles con el diagnóstico de toxoplasmosis encefálica, en 7 se reafirmó el diagnóstico etiológico con la prueba terapéutica. Otros 3 fallecieron por agravación de su enfermedad neurológica sin recibir el tratamiento adecuado; de ellos, 2 fueron tratados sólo con cotrimoxazol y otro no recibió tratamiento.

Se destaca la importancia diagnóstica del estudio tomográfico de cráneo, y la necesidad de continuar administrando la medicación después de la remisión de la enfermedad.

En ninguno de los pacientes referidos, así como tampoco en los otros enfermos con inmunodepresión por el VIH que se estudiaron hasta la fecha, se pudo demostrar reactivación de la infección toxoplásmica fuera del SNC.

Palabras clave:

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
HTLV-III
Toxoplasmosis

Olga Hernández

Horacio Corradi

Médicos Asistentes de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Adelina Braselli

Profesor Agregado de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Héctor Purtscher

Eduardo Savio

Profesores Adjuntos de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Washington Scapiego (†)

Médico Asistente de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

Elena Durán

Médico Asistente de la Clínica de Parasitología.

Introducción

La toxoplasmosis es habitualmente una enfermedad benigna, autolimitada, producida por un protozoo: *Toxoplasma gondii*. Sin embargo, en algunas situaciones la enfermedad adquiere gravedad, como ocurre en la localización ocular, en la forma congénita y en pacientes inmunodeprimidos.

T. gondii es un parásito intracelular que causa frecuentemente infecciones que afectan a amplios sectores de poblaciones de todo el mundo. Estudios serológicos efectuados en personas adultas ponen de manifiesto la existencia de una alta prevalencia de infectados asintomáticos.

El microorganismo se encuentra bajo 3 formas: 1) trofozoito, es la forma invasora, responsable de las manifestaciones de la toxoplasmosis aguda; 2) quiste hístico, se encuentra preferentemente en el músculo estriado y el cerebro. Es el responsable de la persistencia de la infección en estado latente durante toda la vida del infectado; y 3) oocisto, excretado con las heces del felino. Es la forma de resistencia.

El hombre se infecta al comer carne cruda o poco cocida que contiene quistes hísticos, o alimentos contaminados con oocistos eliminados por el gato. Ocasionalmente la infección puede adquirirse por vía transfusional. El feto puede infectarse por vía intraplacentaria, lo que ocurre cuando la madre adquiere la infección durante el embarazo o pocos meses antes.

Atravesada la barrera digestiva, el germen se disemina por vía hemática localizándose preferentemente en el SNC, músculo esquelético y miocardio.

Al desarrollar el huésped inmunidad específica, disminuye la proliferación de trofozoitos y el parásito se aísla enquistándose en los tejidos, donde permanece en estado latente.

Trabajo de la Clínica de Enfermedades Infecciosas y del Depto. de Parasitología de la Facultad de Medicina, Montevideo.

Correspondencia:

Dra. Adelina Braselli, Uruguay 2125 /702, Montevideo - Uruguay.

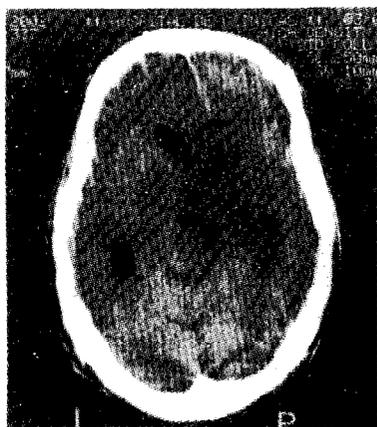


Figura 1. TAC de cráneo. Gran proceso expansivo de región ganglio–basal derecha.

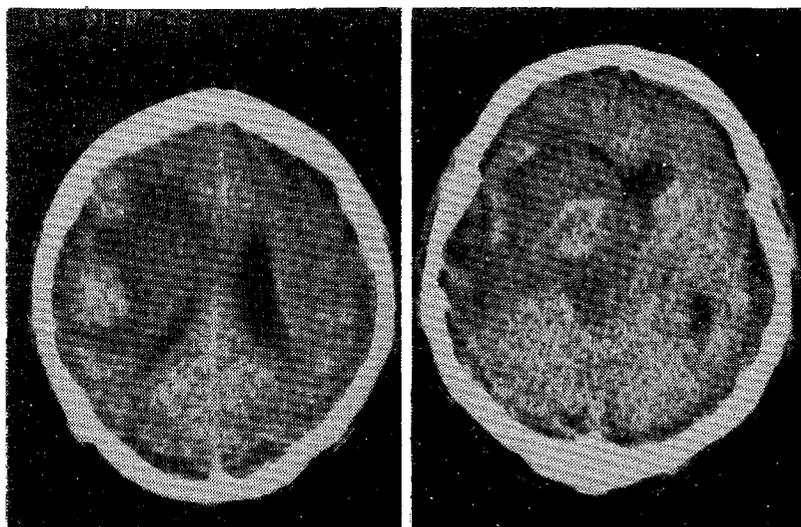


Figura 2. Imagen de refuerzo postcontraste a nivel ganglio–basal izquierdo, redondeada, con centro ligeramente hipodenso, con área hipodensa perilesional que se extiende a casi todo el hemisferio. Importante alteración de la barrera meningoencefálica a nivel cortical tèmpero–parietal izquierda. Compresión del ventrículo lateral izquierdo y de los surcos cerebrales. Compresión de sistemas basales y peritronco. Ligeró desplazamiento de línea media.

Si por alguna razón disminuye el nivel de la inmunidad celular, la reactivación de la infección latente ocasiona una enfermedad grave. Es lo que ocurre en el SIDA, donde la toxoplasmosis constituye una de las principales complicaciones, sobre todo a nivel del encéfalo.

En el Servicio y Clínica de Enfermedades Infecciosas fueron diagnosticados y tratados hasta el presente 7 pacientes con SIDA que presentaron encefalitis por toxoplasma.

Material y método

Los 7 pacientes estudiados pertenecían al sexo masculino, con edades comprendidas entre 33 y 45 años. Todos ellos con comportamiento de riesgo para adquirir la infección por el VIH: 4 homosexuales, 2 bisexuales y 1 heterosexual pareja de una paciente infectada por el VIH.

Todos los enfermos tenían serología positiva para el VIH por técnicas de ELISA y Western Blot.

El diagnóstico de toxoplasmosis cerebral se sospechó por el cuadro clínico y el resultado del estudio tomográfico, y fue reafirmado por la buena respuesta al tratamiento específico.

Resultados

Los 7 pacientes a los que se hace referencia presentaron anomalías neurológicas generalizadas: bradisiquia, desorientación, confusión y somnolencia. En 5 de ellos hubieron manifestaciones neurológicas focales: convulsiones, hemiparesia, hemiataxia y paresia del III par craneano. Salvo uno de los enfermos que evolucionó en apirexia, en

los demás la fiebre precedió y acompañó a los síntomas y signos neurológicos que se instalaron en forma progresiva en un lapso de 20 a 60 días.

Dos de los pacientes estaban en tratamiento por tuberculosis diagnosticada pocos meses antes. Otro que había padecido una neumonía por *Pneumocystis carinii* presentó una reactivación de la misma concomitantemente con la toxoplasmosis encefálica. Cinco tuvieron otra parasitosis o infección oportunista asociada: candidiasis oral en los 5, esofagitis por citomegalovirus (CMV) en 1, onicomycosis en 1, giardiasis, criptosporidiasis y shigelosis en 1.

Las alteraciones observadas en el LCR fueron inespecíficas y leves o moderadas. En todos se observó hiperproteínorraquia entre 0.54 y 2.06 g/l. En 4 hubo pleocitosis entre 20 y 150 elementos. En los otros el número de células fue normal. Las cifras de glucorraquia fueron normales.

El estudio tomográfico de cráneo puso en evidencia la existencia de imágenes redondeadas, únicas o múltiples, en general hipodensas, a veces con efecto de masa o con aspecto de proceso expansivo, y casi siempre con refuerzo después de la administración del contraste. Fue frecuente la presencia de edema perilesional. En 2 casos hubo además signos de hidrocefalia.

En 6 de los 7 casos se realizó estudio serológico para la determinación de anticuerpos específicos anti-toxoplasma. Se utilizaron técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) y hemaglutinación indirecta (HAI). El resultado fue positivo con títulos bajos. También se observaron títulos bajos de anticuerpos en el LCR de 2 pacientes en los que se realizó esta determinación.

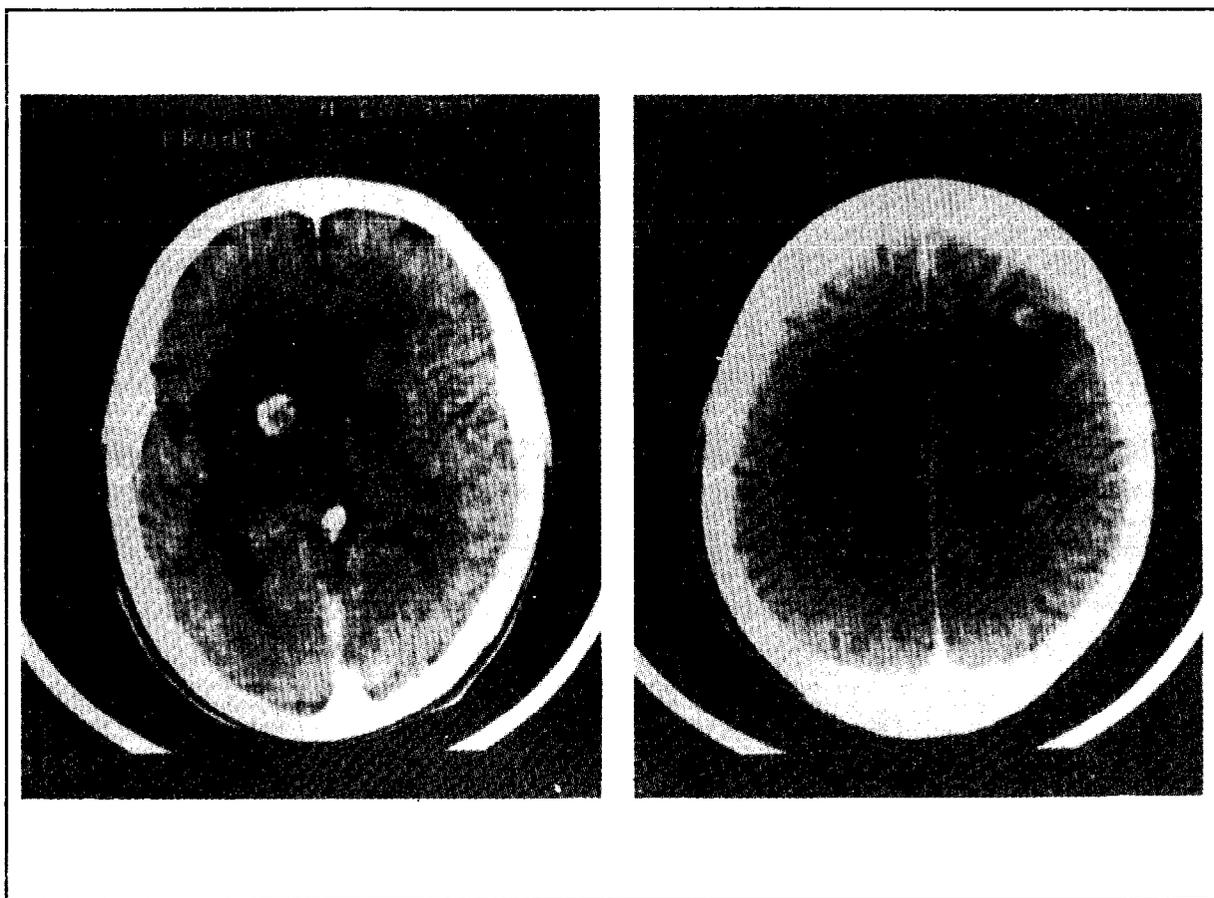


Figura 3. Varias imágenes con densificación anormal, redondeadas, sin hipodensidad central. Todas las lesiones están rodeadas de edema perilesional. Compresión del ventrículo lateral izquierdo por efecto de masa.

En los 7 enfermos se hizo estudio de poblaciones linfocitarias, encontrándose valores de linfocitos T4 entre 0 y $318/\text{mm}^3$.

En 3 de los pacientes se realizó tratamiento por vía oral con pirimetamina y sulfadiazina. La pirimetamina se administró a dosis de 50 mg por día en los primeros tres días, y posteriormente de 25 mg por día, y la sulfadiazina a dosis de 4 g diarios. Por no contar con sulfadiazina los otros 4 enfermos recibieron pirimetamina y cotrimoxazol. Este último se administró por vía I/V a dosis de 20 mg de trimetoprim y 100 mg de sulfametoxazol por kg/día.

La respuesta al tratamiento fue favorable rápidamente en todos. Seis completaron lesiones cutáneas de tipo alérgico, que fueron transitorias y en el otro apareció un síndrome hemorrágico severo que precipitó su muerte. Un paciente debió discontinuar la medicación a los 7 días por síndrome hemorrágico. Los 6 pacientes que completaron el tratamiento tuvieron regresión de los síntomas y signos neurológicos con desaparición de las lesiones tomográficas. El paciente que debió suspender la medicación tuvo una agravación de la patología neurológica, falleciendo a causa de la misma.

Obtenida la curación de la enfermedad toxoplásmica, se continuó con tratamiento de mantenimiento (pirimetamina

25 mg, 3 días de la semana y sulfadiazina 2 g por día) para evitar nuevas reactivaciones. Un enfermo que no cumplió el tratamiento de mantenimiento tuvo una recaída de su encefalitis de la que volvió a mejorar al ser tratado nuevamente de igual manera y está actualmente bajo control ambulatorio.

En un paciente desconocemos su evolución posterior por haberse ausentado del país. Los otros 4 fallecieron al cabo de algunos meses por otras complicaciones, habiendo desarrollado 2 de ellos síndrome SIDA-demenia.

Comentario

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de lesión en masa intracraneal y posiblemente la infección oportunista más común en el SNC.

Antes de 1980 la encefalitis toxoplásmica ocurría esporádicamente en pacientes inmunocomprometidos, predominando en aquellos con enfermedad maligna del sistema retículo-endotelial y en los receptores de trasplante cardíaco (1).

Según estadísticas extranjeras, la encefalitis toxoplásmica clínicamente aparente, ocurre en 3% a 40% de pacientes con SIDA, dependiendo de los factores de riesgo a

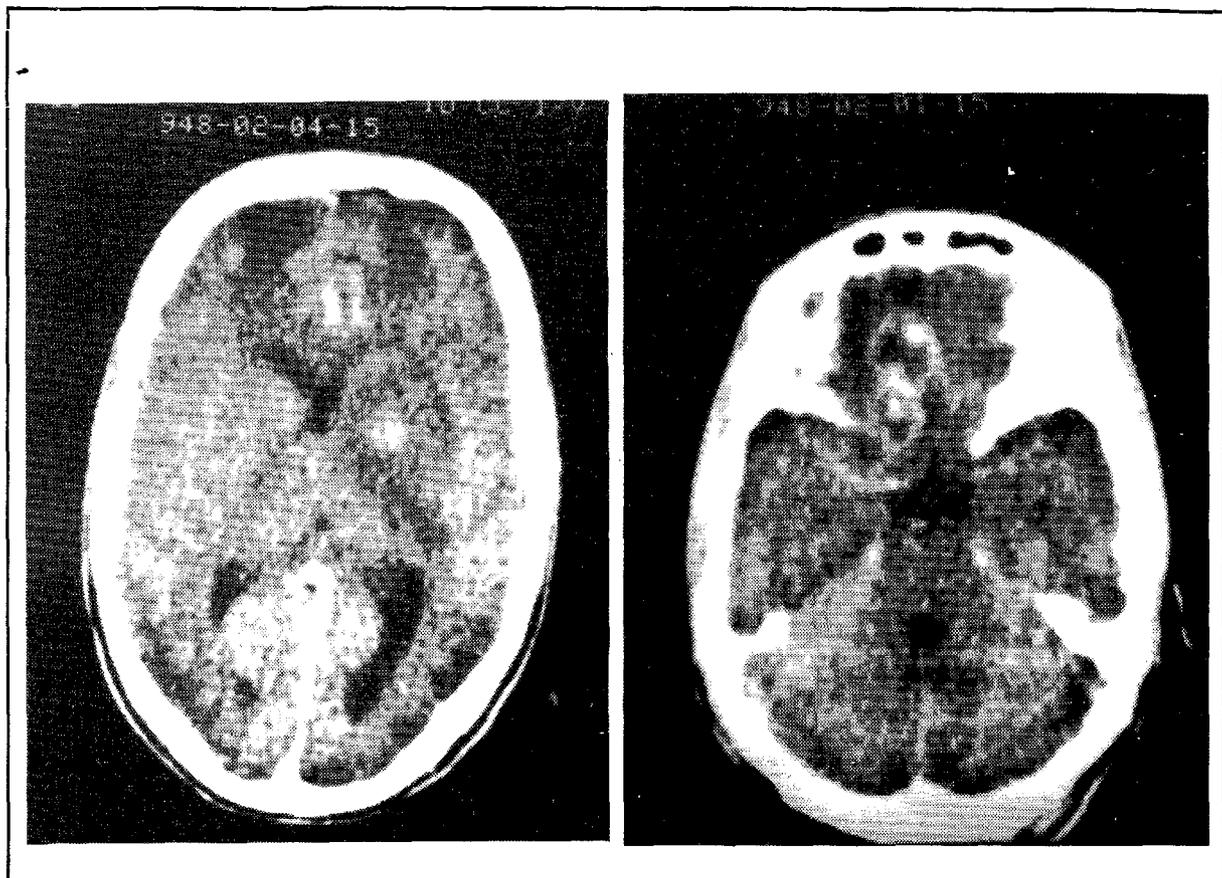


Figura 4. A nivel frontobasal izquierdo se observa una imagen con refuerzo postcontraste periférico y centro hipodenso que puede corresponder a una lesión lobulada o a 2 contiguas. A nivel parietal izquierdo otra imagen con similares caracteres. Lesiones hipodensas a nivel frontal parasagital y ganglio-basal derechos. Todas las lesiones tienen edema perilesional. Ligera compresión del cuerno frontal derecho y cuerpo del ventrículo lateral izquierdo. Múltiples lesiones con distinta captación del contraste a nivel supratentorial con importante edema perilesional y moderado efecto de masa.

que ellos están expuestos y a la prevalencia de infección latente por toxoplasma en la población (1).

La encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA se manifiesta con anomalías neurológicas focales o generalizadas. El comienzo es en general subagudo consultando el paciente 1 o más semanas después de los primeros síntomas (2). Raramente el inicio es agudo. Los síntomas más frecuentes son: cefalea, alteración del estado de conciencia, parálisis motora y convulsiones. Es frecuente el hallazgo de signos ocasionados por lesión cerebral, cerebelosa y de pares craneanos, y son raros los producidos por disfunción de ganglios basales. Ocasionalmente los signos focales están ausentes revelándose la enfermedad por cefaleas, confusión o letargia. Se han descrito casos, de enfermos que tuvieron delirio y alucinaciones.

La TAC de cráneo es muy útil para el diagnóstico aunque no específica. En enfermos inmunodeprimidos por el VIH, el hallazgo de lesiones redondeadas, únicas o múltiples, iso o hipodensas, localizadas con predilección en la sustancia blanca, en la unión córtico-medular o gangliobasal, con refuerzo nodular o en anillo con la sustancia de contraste, es altamente sugestivo de corresponder a una

toxoplasmosis cerebral. En un 10% de casos no se observa refuerzo después del contraste (3). El estudio de imágenes con técnica de resonancia magnética ha permitido detectar lesiones no demostrables con la TAC.

El LCR suele mostrar pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia moderada y glucorraquia en niveles normales.

Siendo la encefalitis toxoplásmica resultado de la reactivación de una infección latente, más que la manifestación de una infección aguda adquirida, raramente se detectan anticuerpos IgM anti-toxoplasma y casi todos los enfermos tienen anticuerpos específicos IgG en suero antes del comienzo de los síntomas neurológicos. Como los pacientes con SIDA tienen alterada su capacidad para formar anticuerpos, es frecuente que la infección activa concuerne con un bajo nivel serológico de IgG específica. A pesar de ello es posible demostrar la producción local intratecal de anticuerpos anti-toxoplasma en enfermos con respuesta débil de los mismos en suero. Pero este hecho de importancia diagnóstica sólo ocurre en el 50% de los casos (4).

El diagnóstico presuntivo de encefalitis toxoplásmica se

hace en base al cuadro clínico-tomográfico descrito en pacientes con serología positiva para el VIH. Dados la dificultad y el riesgo que implican la realización de la biopsia cerebral y la rápida respuesta favorable de la toxoplasmosis cerebral al tratamiento específico, se aconseja emprender la terapia ante tal sospecha etiológica y reevaluar al paciente después de 10 días (1). De no observarse mejoría debe plantearse la biopsia encefálica pues otras etiologías, aunque mucho menos frecuentes, pueden ocasionar el mismo cuadro clínico y tomográfico (*Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cándida albicans*, *Aspergillus*, linfoma, sarcoma de Kaposi), o puede existir concomitancia de una de dichas enfermedades con la toxoplasmosis (5).

El tratamiento con la combinación de pirimetamina y sulfadiazina tiene efecto sinérgico contra el *Toxoplasma gondii*. La combinación produce un bloqueo secuencial en el metabolismo del ácido fólico. Su actividad está limitada al trofozoito, no actuando sobre el quiste hístico que permanece en el organismo como fuente de nuevas reactivaciones. Por esto es necesario mantener el tratamiento de mantenimiento durante el resto de la vida de estos pacientes cuya inmunodepresión persiste (6).

La incidencia de toxicidad por estas drogas es alta, debiendo tenerse especialmente en cuenta la supresión medular y las erupciones cutáneas severas por la sulfadiazina. En casos de alergia a la sulfadiazina, autores extranjeros han usado la asociación de pirimetamina y clindamicina, al parecer con buenos resultados.

Résumé

La toxoplasmose est l'une des causes des plus fréquentes de lésions du système nerveux central (SNC) au SIDA.

Au Service des Maladies Infectieuses, de 10 patients à symptômes cliniques et tomographiques compatibles avec le diagnostic de toxoplasmose encéphalique, 7 virent confirmé le diagnostic étiologique avec l'épreuve thérapeutique; 3 moururent sans recevoir le traitement adéqua, dont 2 furent traités seulement avec cotrimoxazol et l'autre ne reçut aucun traitement.

L'étude tomographic du crâne a une grande importance disgnostique, ainsi que le besoin de continuer à donner les médicaments après la rémission de la maladie.

On ne put démontrer en aucun des cas présentés, la réactivation de l'infection toxoplasmique dehors le SNC,

non plus chez des malades á immunodépression par le VIH.

Summary

Toxoplasmosis es the most frequent cause of focal lesions of the central nervous system (CNS) in AIDS.

Of the 10 patients studied at the Service and Clinic of Infectious Diseases with clinic-tomographic pictures compatible with the diagnosis of encephalic toxoplasmosis, in 7 there was confirmation of the etiologic diagnosis with therapeutic evidence. Additional 3 patients died because of aggravation of their neurologic condition without receiving adequate treatment; of these, 2 were treated with cotrimoxazol while another one was not treated.

Stress is laid on the diagnostic importance of the tomographic study of the cranium and on the continued administration of medication after remission of the disease.

In none of the above patients as well as in any other of the subjects with immunodepression from HIV studied to date was it possible to demonstrate reactivation of toxoplasmic infection outside the CNS.

Bibliografía

1. Luft B, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis. J Infect Dis 1988; 157 (1): 1-6.
2. Navia BA, Pettit J, Gold JW, Cho ES, Jordan BD, Price R.W. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired Immunodeficiency Syndrome: Clinical and neuropathological finding in 27 patients. Ann Neurol 1986; 19: 224.
3. Etkin ChM, Leon E, Grenell SL, Leeds N. Intracranial lesions in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Radiological (Computed Tomographic) features. JAMA 1985; 253 (3): 393-396.
4. Potasman I, Resnick L, Luft B, Remington JS. Intrathecal production of antibodies against *Toxoplasma gondii* in patients with Toxoplasmic Encephalitis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Ann Intern Med 1988; 108: 49-51.
5. Fischl MA, Pitchenik AE, Spira J. Tuberculous brain abscess and *Toxoplasma* Encephalitis in a patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. JAMA 1985; 253 (23): 3428-30.
6. Armstrong D, Gold JW, Dryjanski J et al. Treatment of infections in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med 1985; 103: 738-43.