

Ateneo Neuroinfectología

Lesión ocupante de espacio en paciente VIH:
aproximación diagnóstica

Dr. Alejandro Noda Pulido
Dra. Elisa Cabeza
Dra. Graciela Perez



HISTORIA CLINICA

- 42 años, SF
- Tabaquista: IPA 15
- Exalcoholista (hace 10 años)
- PBC
- Ex PPL

Antecedentes:

- **VIH diagnosticado en 1990, en contexto de exámenes de rutina**

1999 CD4 372 CV 345504

2017/11 CD4 129 CV 11500

- **TARV irregular:**

1999 AZT/3TC/EFV

2006 AZT/3TC/IDV-r

2012 AZT/3TC/EFV

2013 AZT/3TC/NVP

- **Infecciones oportunistas:**

Tuberculosis pulmonar: Diagnóstico en 06/2011, en tratamiento hasta 07/2012. Cultivos de control negativos.



HISTORIA CLINICA

EA: FI: 27/06/18

- Cefalea holocraneana de 15 días de evolución, sin alivio con AINEs.
- Disminución de fuerza de hemicuerpo izquierdo.
- Disfagia a sólidos.

HISTORIA CLINICA

- Mal estado general. Caquexia.
- BF: Sin lesiones, ausencia de piezas dentarias.
- Piel: Lesiones abdominales y cara medial de pierna derecha.
- PP: MAV audible, no estertores.
- CV: RR, no soplos. FC: 77x'
- Abdomen: Nada a señalar



HISTORIA CLINICA

EF:

- Funciones altas de integración: Paciente con tendencia al sueño. Orientada, que colabora con el interrogatorio. Ligera disartria.
- Pares craneales: Parálisis de oculomotor (III) izquierdo incompleta. Parálisis facial central izquierda.
- Esfera meníngea sin alteraciones
- Fuerza muscular disminuida en hemicuerpo izquierdo, de forma no proporcional, a predominio braquial distal. Ligera hiperreflexia patelar izquierda.
- Marcha: Aumento del plano de sustentación y lateralización hacia la izquierda.

Paraclínica al ingreso:

Hemograma:

Hg- 12.7

Plaquetas: 136

Leucocitos: 3040

Neutrófilos: 1360

Linfocitos: 1360

Eosinófilos: 20

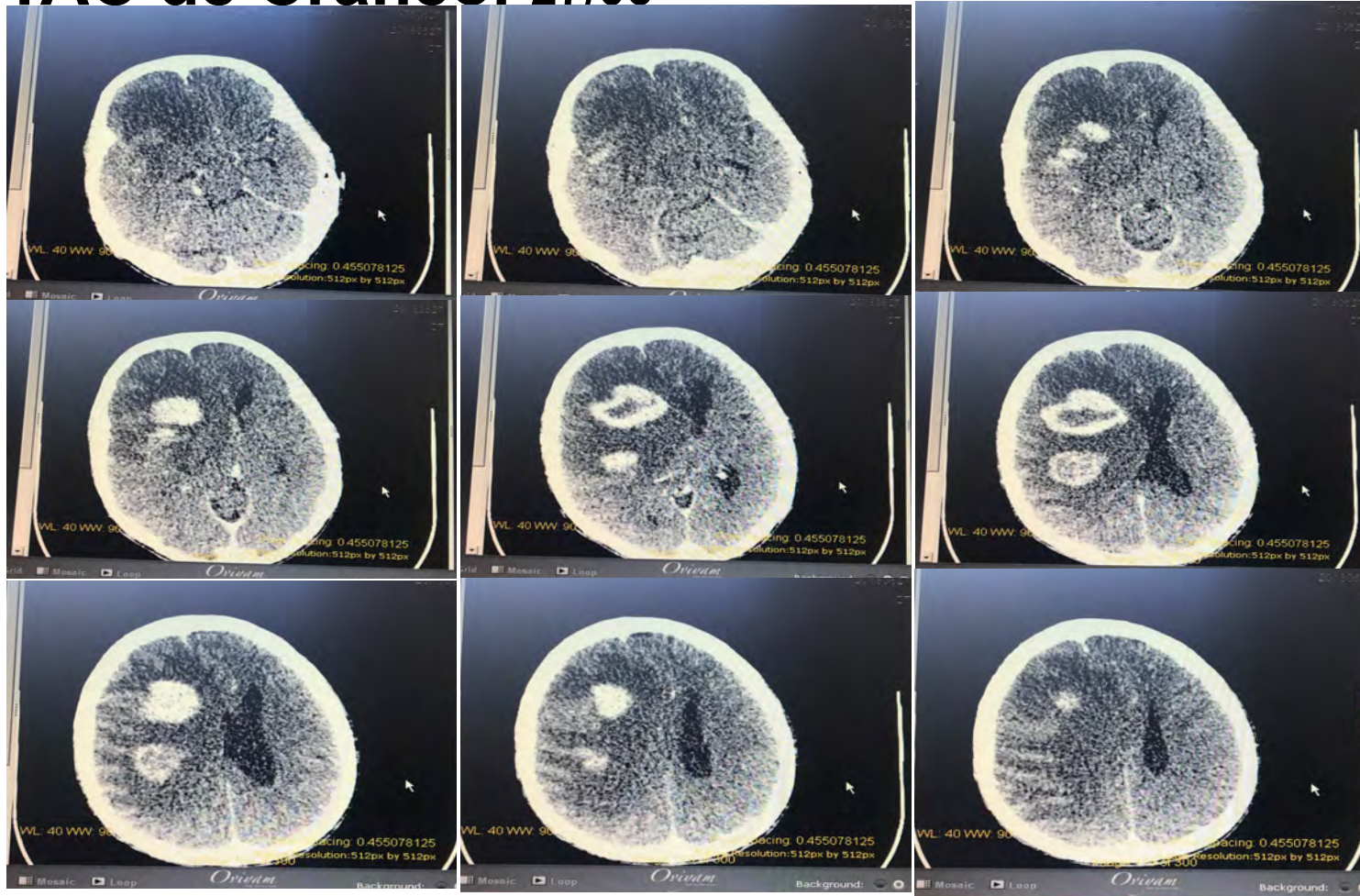
Funcion renal, funcional y enzimograma hepatico y crasis sin alteraciones

CD4: 37

CV VIH: 2 836 079 log 6.45

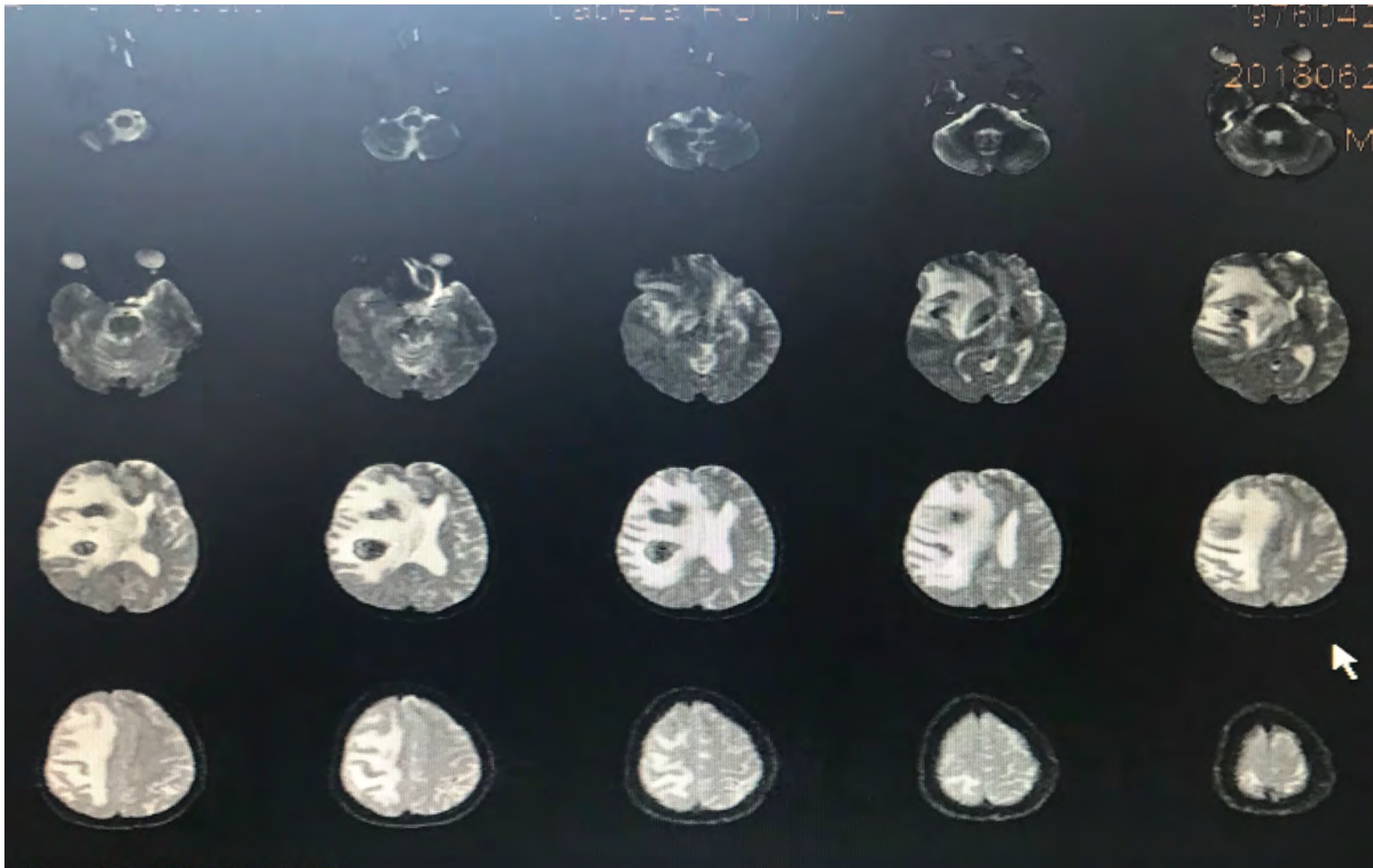


TAC de Cráneo. 27/06



Lesiones intra-axiales frontales derechas, y parietal izquierda. Realce en anillo, grueso , continuó e irregular. Importante edema vasogenico. Lesión mas posterior con probable sangrado. Efecto de masa locorregional, con desplazamiento de línea media.

RMN de Craneo 29/6



Dos lesiones en sustancia blanca derecha. Realce periférico grueso. Restricción en difusión periférica. Edema perilesional, efecto de masa. Pequeña lesión a nivel parietal izquierdo.

 Estudio de la percusión con disminución del VSC

En suma:

42 años, SF

VIH/SIDA

Severa inmunodepresión

Posible SK cutáneo

Síndrome focal neurológico con elementos de HEC.

Lesión ocupante de espacio



Planteos:

Infeccioso

Neurotoxoplasmosis

Abscesos inespecíficos

Nocardia spp, Rhodococcus equi

Mas alejado:

Tuberculoma

Criptococoma

Chagoma

No Infeccioso

Secundarismo encefálico

LPSNC

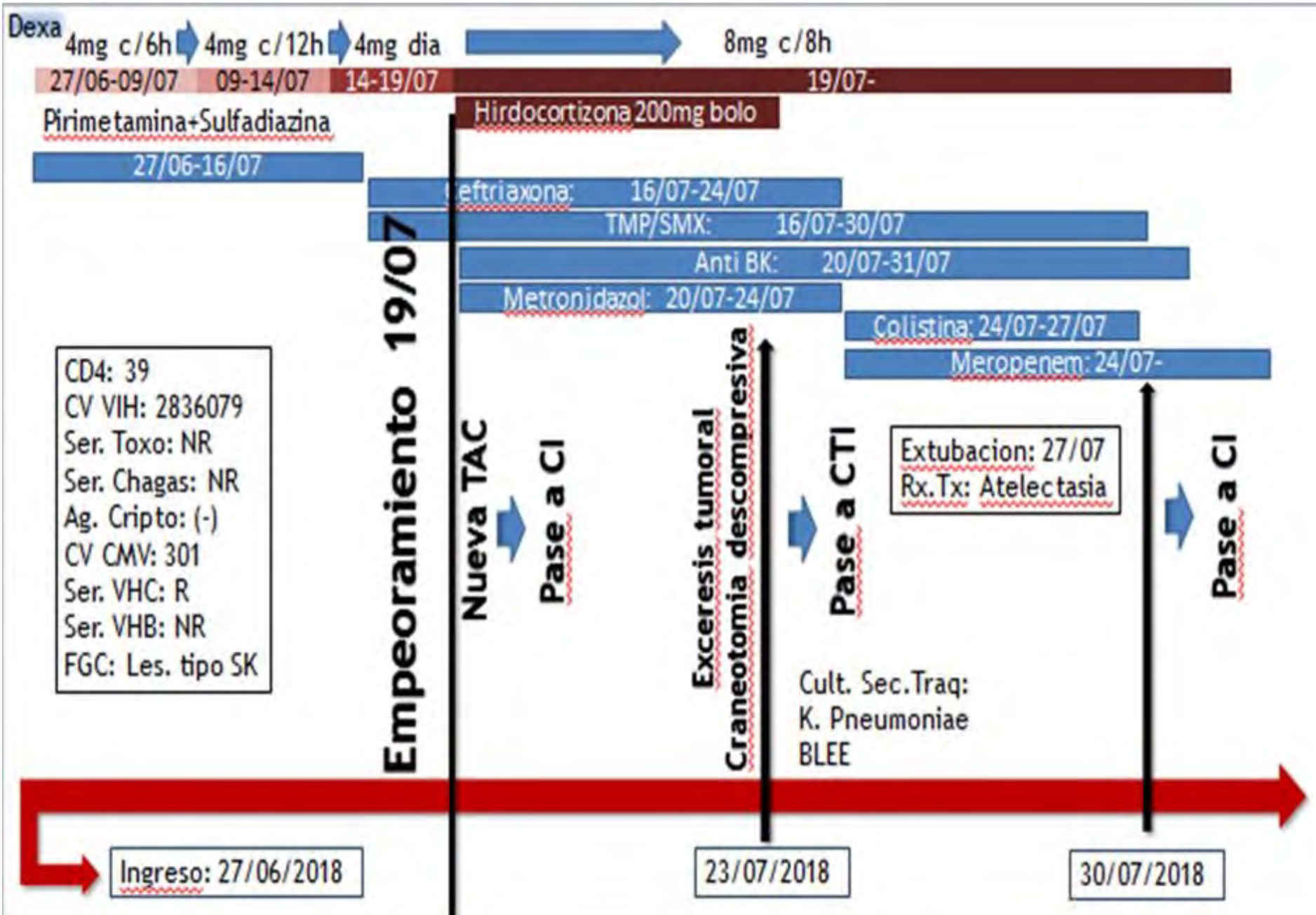




Imagen 16/07

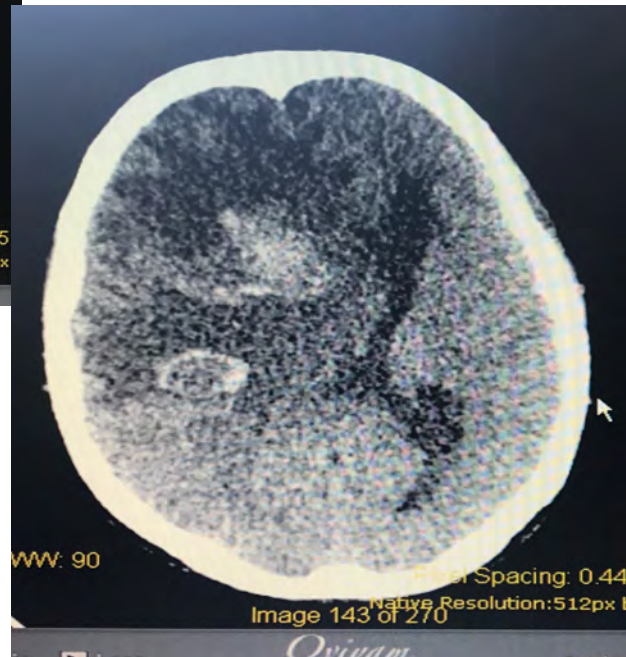


Imagen 23/07

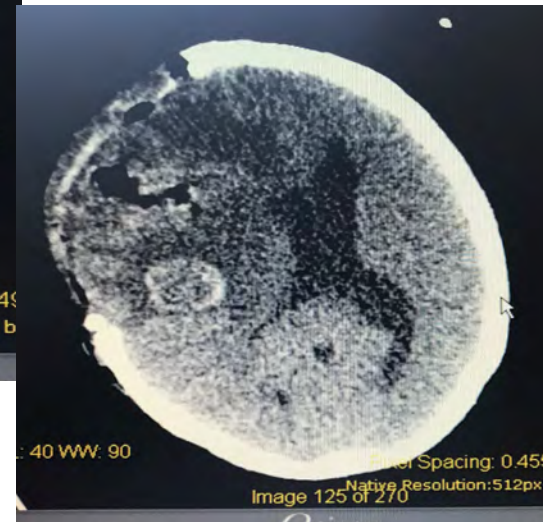


Imagen 24/07

Informe de Anatomía Patológica



Neoplasia maligna de alto grado, indiferenciada

Probable sarcoma? Informe oral

IHQ: Linfoma no Hodgkin T de grandes células?

Lesiones ocupantes de espacio

Etiologías mas frecuentes en pacientes VIH/SIDA

- 10% de VIH+ debutan con enfermedad neurológica
- 30-50% VIH+ tendrán complicaciones neurológicas
- 80% VIH+ afectación del SNC en autopsia

Siddiqi OK, Koralnik IJ. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8va Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.



LOE en VIH positivos con derrumbe inmunológico: Posibles etiologías

Infecciosas

- *Toxoplasma gondii*
- *M.tuberculosis*
- *Cryptococcus spp*
- *Histoplasma capsulatum*
- *T. Cruzi*
- *Nocardia spp*
- *Rhodococcus equi*
- *Actinomyces spp*
- CMV

Neoplásicas

- LPSNC (VEB)
- LMP (VJC)
- LNH
- Secundarismo
- Sarcoma de Kaposi (VHH8)

Algoritmo de estudio inicial VIH con SFN



Características imagenológicas de LOE/ VIH más frecuentes

Etiología	Características imagenológicas
Toxoplasmosis	Lesiones múltiples (raramente únicas), hipodensas, con realce en anillo con contraste, ganglio-basal predominante.
LPSNC	Lesion única, con realce con el contraste, en anillo o difuso. Mas frecuente supratentorial, con compromiso de cuerpo callosos, con realce periventricular o ependimario.
LMP	Lesiones múltiples (raro única), subcorticales, digitiformes, sin realce, sin efecto de masa. Raro imagen pseudotumoral.

LNH en VIH:

- Riesgo muy elevado, “eventos definitorios del SIDA”: linfoma difuso a grandes células B (DLBCL), linfoma de Burkitt y linfomas primarios de la enfermedad central sistema nervioso.
- El riesgo para otros sub tipos de LNH sigue siendo poco conocido.
- La incidencia de los LNH ha descendido de forma drástica en los pacientes VIH en la era TARV.

Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in HIV-infected people during the HAART era: a population-based study

Todd M. Gibson^{a,b,*}, Lindsay M. Morton^a, Meredith S. Shiels^a, Christina A. Clarke^c, and Eric A. Engels^a

Risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes among people registered with HIV infection or AIDS in the United States (1996–2010).

NHL subtypes	Cases (N)	(%)	Incidence rate ^a	SIR	95% CI
AIDS-defining					
DLBCL	1404	49.6	96.2	17.6	16.7–18.6
Burkitt	262	9.3	17.9	33.7	29.7–38.0
Central nervous system	464	16.4	31.8	47.7	43.4–52.2
NHL-NOS	884	31.3	60.6	19.9	18.6–21.2
Non-AIDS-defining					
Follicular	44	1.6	3.0	1.3	1.0–1.8
CLL/SLL	30	1.1	2.1	0.8	0.5–1.2
Marginal zone	31	1.1	2.1	2.4	1.6–3.4
Mantle cell	6	0.2	0.4	1.0	0.4–2.3
LPL/WM	14	0.5	1.0	3.6	2.0–6.0
ALCL	68	2.4	4.7	14.2	11.0–18.0
Primary cutaneous ALCL	3	0.1	0.2	3.9	0.8–11.3
Peripheral T cell	39	1.4	2.7	3.6	2.6–4.9
MF/SS	5	0.2	0.3	0.8	0.3–1.8
Natural killer/T cell	4	0.1	0.3	3.9	1.1–9.9
ALL ^b	27	1.0	1.8	2.4	1.6–3.4
Other specified	7	0.2	0.5	1.1	0.4–2.2
Overall NHL ^c	2828	100	193.7	10.6	10.2–11.0

95% CI, 95% confidence interval; ALCL, anaplastic large cell lymphoma; ALL, acute lymphoblastic leukemia/lymphoma; CLL/SLL, chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; LPL/WM, lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia; MF/SS, mycosis fungoides/Sézary syndrome; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NOS, not otherwise specified; SIR, standardized incidence ratio.

^aCases per 100000 person-years.

^bIncludes all precursor lymphoid neoplasms.

^cThe number of overall NHL cases is the sum of the subtypes listed excluding central nervous system lymphomas, which are included in the appropriate histologic subtype categories.

Table 2

Comparison of non-Hodgkin lymphoma risk during the HIV-only and AIDS periods.

NHL subtypes	HIV-only ^a			AIDS			<i>P</i> difference ^b
	Cases	SIR	95% CI	Cases	SIR	95% CI	
AIDS-defining							
DLBCL	330	11.6	10.4–12.9	1074	20.9	19.7–22.2	<0.0001
Burkitt	114	38.8	32.0–46.6	148	30.6	25.8–35.9	0.06
Central nervous system	81	22.2	17.6–27.6	383	63.0	56.8–69.6	<0.0001
NHL-NOS	203	13.1	11.3–15.0	681	23.5	21.7–25.3	<0.0001
Non-AIDS-defining							
Follicular	13	1.1	0.6–1.9	31	1.4	1.0–2.0	0.52
CLL/SLL	11	0.9	0.5–1.6	19	0.8	0.5–1.2	0.63
Marginal zone	16	3.5	2.0–5.7	15	1.8	1.0–3.0	0.06
Mantle cell	0	0	0–2.0	6	1.6	0.6–3.4	–
LPL/WM	4	3.1	0.8–7.8	10	3.9	1.8–7.1	0.70
ALCL	10	5.7	2.7–10.4	58	19.2	14.6–24.9	0.0003
Peripheral T cell	7	1.8	0.7–3.8	32	4.6	3.1–6.4	0.03
MF/SS	2	0.8	0.1–3.1	3	0.7	0.2–2.2	0.89
Natural killer/T cell	1	2.7	0.1–15.3	3	4.5	0.9–13.1	0.67
ALL ^c	12	2.7	1.4–4.7	15	2.2	1.2–3.6	0.59
Other specified	2	0.9	0.1–3.2	5	1.2	0.4–2.8	0.71
Overall NHL ^d	725	7.7	7.2–8.3	2103	12.1	11.6–12.7	<0.0001

Linfomas primarios del SNC (LPSNC)

- Neoplasias infrecuentes confinadas al SNC.
- Variante de LNH extranodal que puede afectar distintas estructuras del SNC (encéfalo, médula espinal, meninges y ojos) en ausencia de compromiso sistémico.
- Más del 90% son de tipo B y afectan principalmente a pacientes entre 50-70 años.
- La inmunodeficiencia es el factor de riesgo más importante.
- Representan el 3% de todas las neoplasias intracraneales, el 1% de todos los linfomas y el 4-6% de los linfomas extranodales
- Más del 30% de los casos están asociados con la infección por VIH

Linfomas primarios del SNC (LPSNC) y VIH

- Afectación del 2% de los pacientes al inicio de la epidemia.
- En 1988, representaba el 12% de las lesiones focales relacionadas al SIDA.
- CD4 menor a 50 cel/mm³.
- 1000 veces mas probable que en la población general.
- Principal diagnostico diferencial de la neurotoxoplasmosis
- Pronóstico pobre, con una mediana de supervivencia de 2 meses, TARV puede mejorar la expectativa de vida. 4

Yang M, et al. Medicine. 2017; 96(19):e6676.

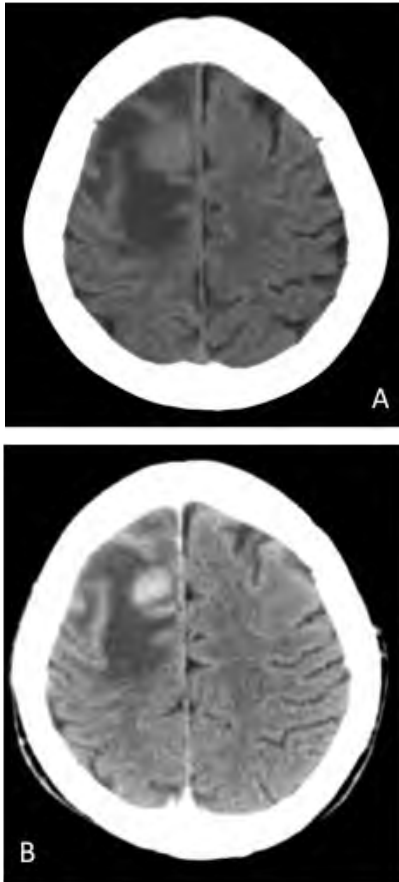
Gupta NK, et al. Neuro-Oncology. 2017; 19(1):99.108.

Siddiqi OK, Koralnik IJ. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8va Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.



Linfomas primarios del SNC (LPSNC) y VIH

Diagnóstico



TAC:

- Precisión diagnóstica limitada
- Lesión única mas frecuente que múltiples.
- Intensificación anular con doble contraste.
- Realce subependimario (20%).
- Mas frecuente supratentorial: cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular y corteza.
- Edema perilesional y efecto de masa variable.

Principal dificultad diagnóstica, diferenciación con neurotoxoplasmosis.

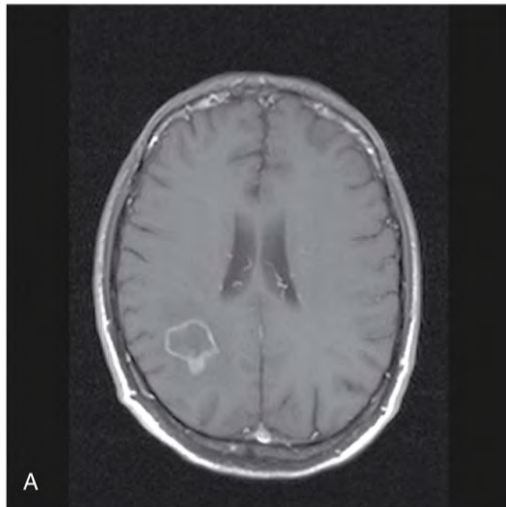
Yang M, et al. Medicine. 2017; 96(19):e6676.

Siddiqi OK, Koralnik JJ. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8va Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.



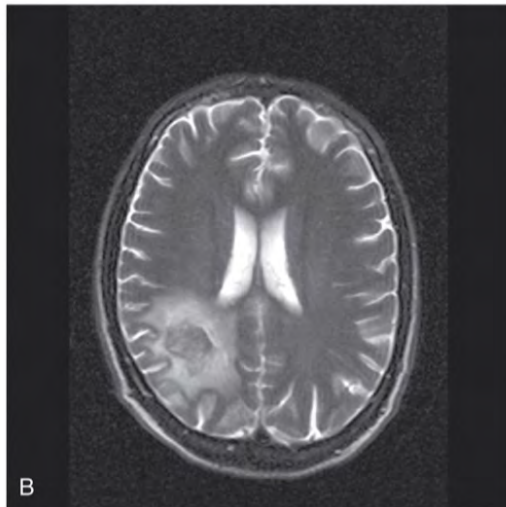
Linfomas primarios del SNC (LPSNC) y VIH

Diagnóstico



RM de cráneo en LPSNC

- Técnicas avanzadas: coeficiente de difusión aparente (ADC), volumen de sangre cerebral regional (rCBV), y la RM con espectroscopía (MRS).
- Poca evidencia para ADC y rCBV.



MRS

- Valora la composición bioquímica del tejido mediante el uso de las mismas señales de la RM convencional
- Determina las concentraciones relativas de metabólicos cerebrales objetivo, como N-acetilaspartato, colina y creatina.

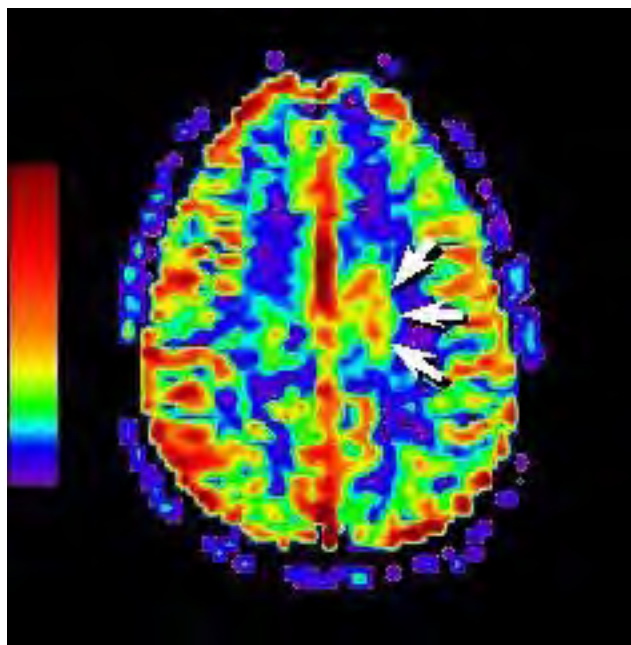
Yang M, et al. Medicine. 2017; 96(19):e6676.

Camacho et al, AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Apr;24(4):633-7.

Schroeder PC et al. Neuroradiology. 2006 Oct;48(10):715-20. Epub 2006 Sep 1



Tomografía computarizada por emisión de fotón único: SPECT en LPSNC



- Especificidad de 0.84
- Sensibilidad de 0.92
- Índice de talio: mayor predictor de linfomas en lesiones mayores de 2 cm
- Acumulación de isótopo por mayor actividad metabólica en comparación a PET. Falsos positivos.

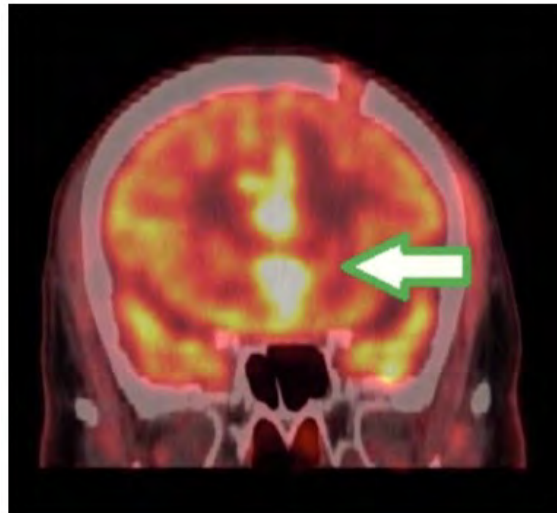
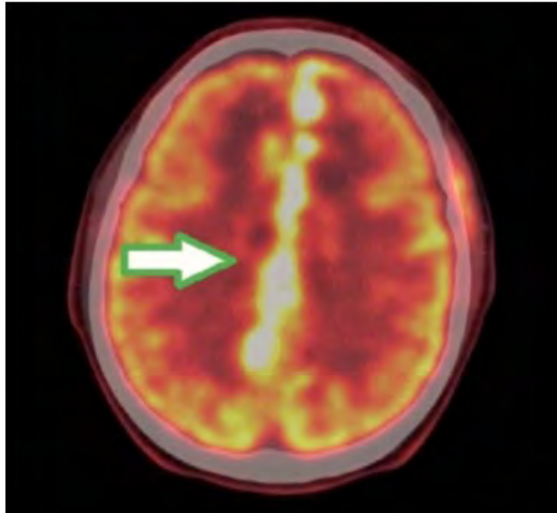
Cabrera S, et al. Rev Med Uruguay. 2005; 21: 68-74.

Yang M, et al. Medicine. 2017; 96(19):e6676.

Siddiqi OK, Koralnik IJ. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8^{va} Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.



Tomografía por emisión de positrones (PET) en LPSNC



- Especificidad de 100%
- sensibilidad de 100%
- Pocos estudios
- Lesiones hipermetabólicas, de tipo infiltrativo
- Puede detectar metástasis cerebrales, con imágenes similares a LPSNC

COMO diferenciamos Toxoplasmosis de LPSNC ?

Toxoplasmosis:

- TC: Realce bajo contraste en anillo, múltiples lesiones con necrosis en la subcorteza
- RM: Áreas de baja intensidad en la difusión asociadas a hemorragia
- RMS: pico bajo de colina
- Mala acumulación en la SPECT con talio

LPSNC:

- TC: realce en parches, en ocasiones en anillo.
- RM: Áreas de alta intensidad en la difusión, hemorragias poco frecuentes, puede haber necrosis
- RMS: pico alto de colina
- Rica acumulación en la SPECT con talio periventricular y en los ganglios basales.

COMO diferenciamos Toxoplasmosis de LPSNC ?

- Es difícil distinguir el LPSNC de la toxoplasmosis con una sola imagen.
- El 20% de la Neurotoxoplasmosis en el SIDA se asocia cursa con serología para *T.gondii* negativa.
- Respuesta clínica e imagenológica frente al tratamiento anti *T.gondii*
- La mediana de tiempo de respuesta neurológica es de 5 días, con una mejoría significativa en más del 90% de los pacientes al día 14.
- Pirimetamina es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, como lo es el metotrexate, existe la posibilidad de que tenga un efecto antitumoral.

Estudio del LCR en el LPSNC

¿Ayuda en el diagnóstico?

Estudio citoquímico:

- Pleocitosis mononuclear leve o normal
- Hiperproteinorraquia
- Poco frecuente hipoglucorraquia
- Estudios citológico e inmunofenotipo

Estudio micorbiológico

- PCR para VEB
- PCR VJC
- PCR *T.gondii*
- PCR Micobacterias
- Cultivos: Micológico y en búsqueda bacteriana específica
- Examen parasitológico LCR: *T.cruzi*

Siddiqi OK, Koralnik IJ. Enfermedades neurológicas causadas por el VIH tipo 1 e infecciones oportunistas. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8va Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.



Linfoma primario del Sistema Nervioso Central

Tratamiento

- TARV
- Corticoides a altas dosis
- Radioterapia por tres semanas
- Poliquimioterapia: Incluyendo metrotexate

Rubenstein JL, et al. J Clin Oncol. 2013; 31(25):3061.

Siddiqi OK, Koralnik IJ. En: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas y Bennett: Enfermedades infecciosas, principios y práctica. Vol 2. 8va Ed. 3^a Ed. USA: Elsevier, 2016; p.1651-1667.





Is it all cerebral toxoplasmosis?

Alex Mentzer, Melissa Perry, Naomi Fitzgerald, Sally Barrington, Ata Siddiqui, Ranjababu Kulasegaram

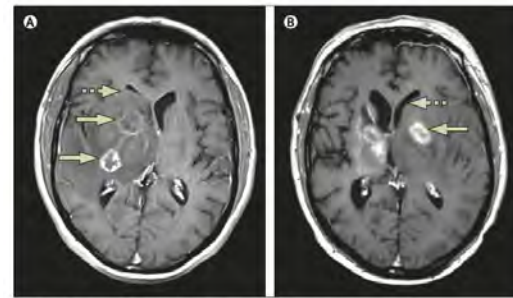


Figure: Post-contrast T1-weighted MRI images at presentation (A) and at 2 weeks (B)
(A) The right-sided ring-enhancing basal ganglia lesion (solid arrow) with associated mass effect (dashed arrow) decreased over time, while the new left-sided lesion (B) increased in size (solid arrow) with a new mass effect (dashed arrow).

Lancet 2012; 379: 286

Departments of GU/HIV
Medicine (A Mentzer MRCP,
M Perry MRCP,
N Fitzgerald MRCP,
R Kulasegaram FRCP),
Nuclear Medicine
(S Barrington MD), and
Radiology (A Siddiqui FRCP),
Guy's and St Thomas' NHS
Foundation Trust, London, UK

Correspondence to:
Dr Alex Mentzer, Department of
GU/HIV Medicine, Guy's and
St Thomas' NHS Foundation
Trust, Westminster Bridge Road,
London SE1 7EH, UK
alexmentzer@doctors.net.uk

SM, VIH reciente diagnóstico, 68 CD4/mm3.

Disminución de fuerzas progresiva de mmii izq, incontinencia urinaria y pérdida de peso.

Al ex: negligencia espacial izq y hemiparesia izq.

RM: múltiples lesiones bilaterales con realce en anillo predominando nivel ganglio basal derecho con efecto de masa.

Serologia *T.gondii* IgG reactiva

Inició Primetamina, sulfadiazina y ac fólico.

Mejoría deficit motor parcial.

A las 2 semanas, hipertonia de hemicuerpo derecho y mutismo progresivo.

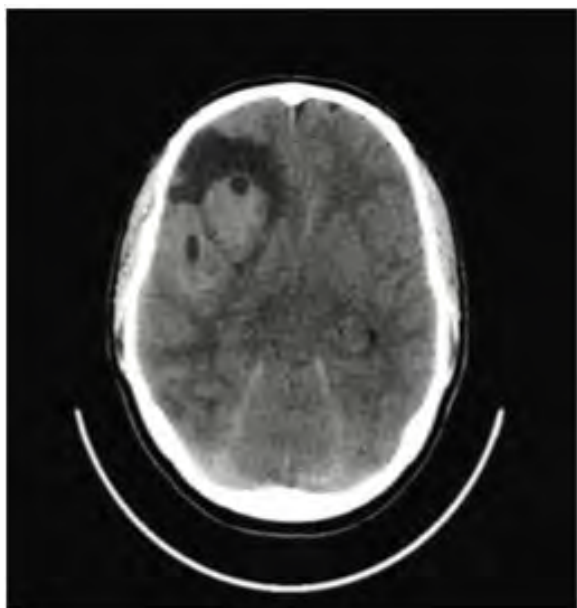
RM: progresión de masa sólida en la corona radiada izquierda.

PET: mostró una captación significativamente más alta que las otras lesiones, que tenían una captación menor que la corteza normal, diferencial mas probable LPSNC

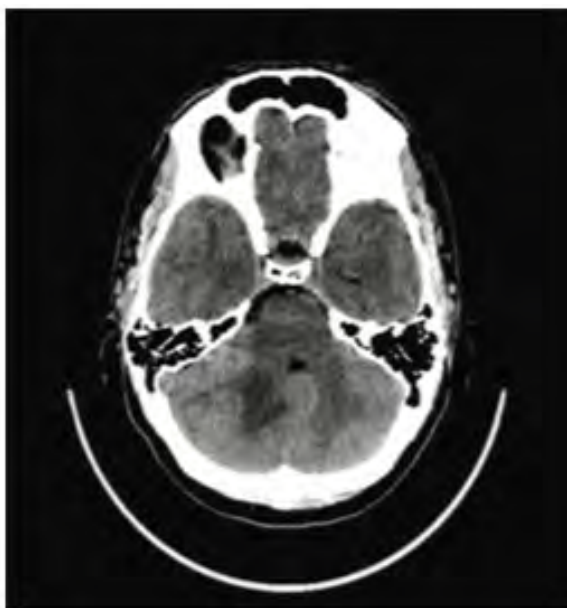
Una biopsia de la masa sólida en el hemisferio izquierdo confirmó el linfoma primario del SNC tipo de células B grande difuso.



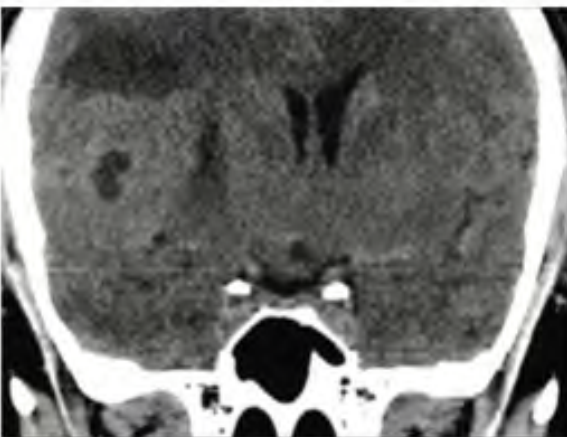
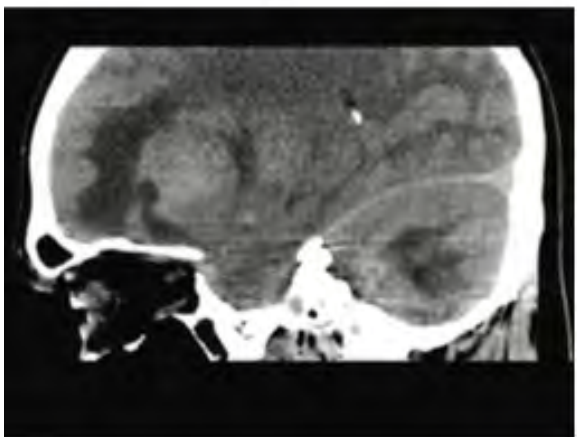
A propósito de un caso LPSNC de Células T

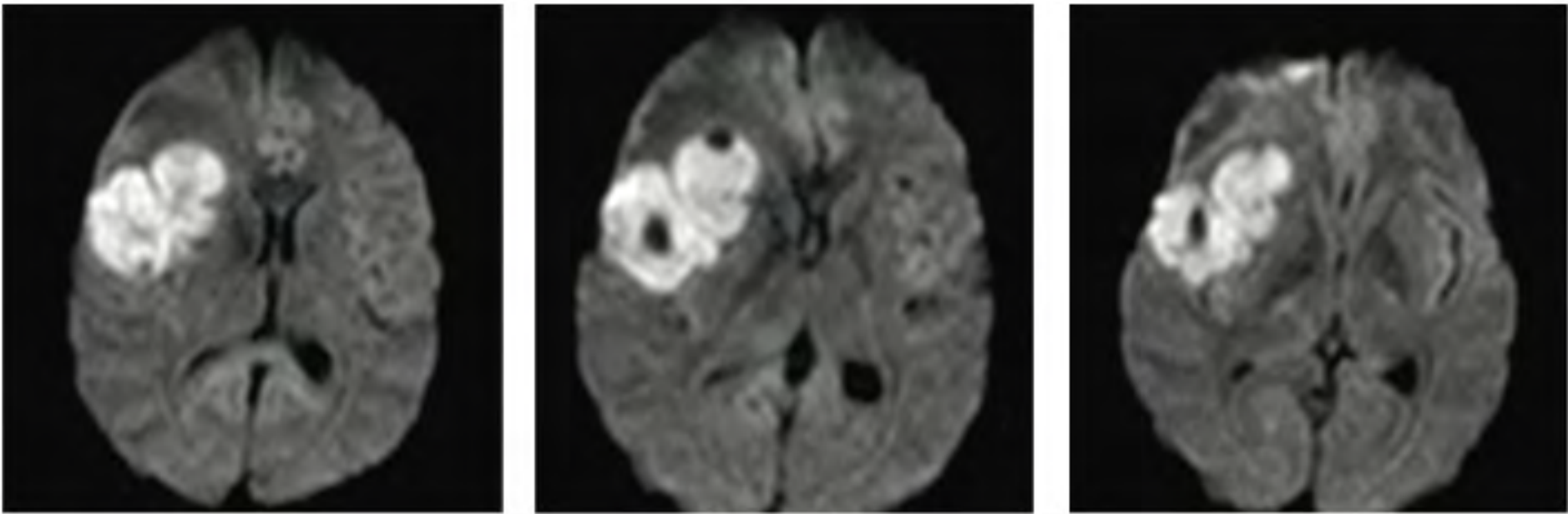


(a)

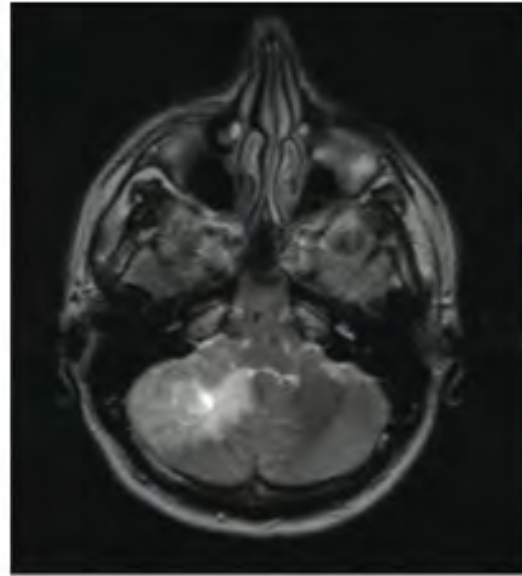
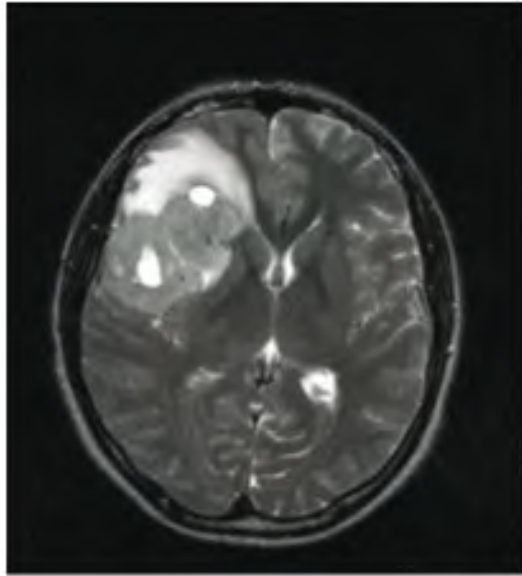


(b)

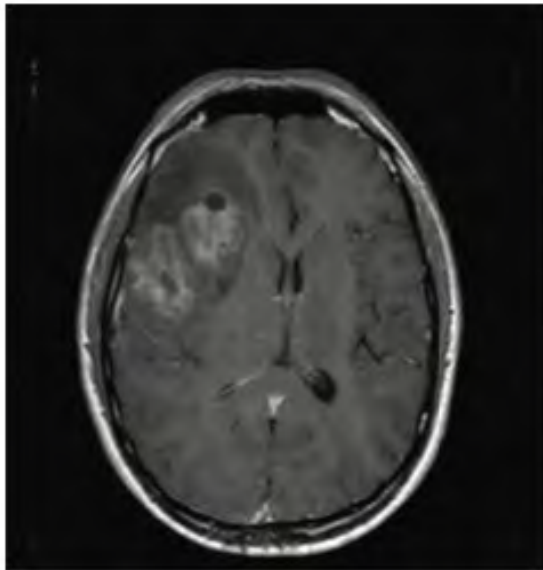




Isotropic diffusion weighted images



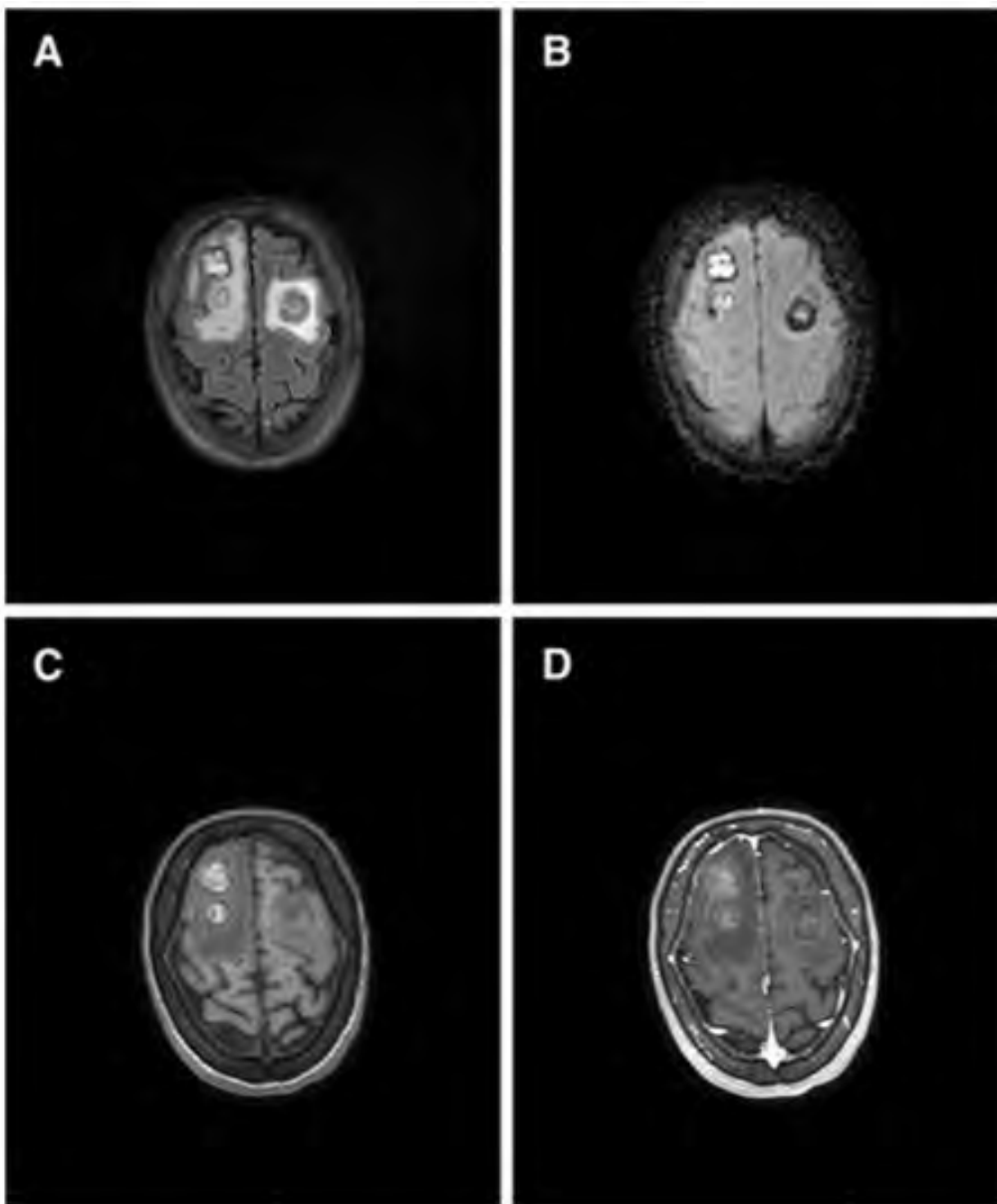
RMN-T2



Gadolinium-DTPA

Sarcoma de Kaposi con compromiso encefálico

- Neoplasia de células fusiformes angioproliferativas multicentrico de origen endotelial
- Se presenta en la mayoría de las ocasiones en la piel.
- Otras localizaciones mucosa GI, pulmonar, GL y tejido óseo.
- γ -herpesvirus presente en las lesiones SK: herpesvirus asociado a SK. Herpesvirus humano 8 (HHV8).
- La afectación del SNC por SK es muy rara.
- TARV ha causado una dramática disminución de su incidencia.
- En la era post TARV no se había diagnosticado ninguna caso de localización encefálica.



Paciente de 42 años, VIH diagnosticado en año 1993, concomitantemente diagnostico de SK con compromiso piel y pulmonar Recibe quimioterapia, inicio de TARV año 1997, desde 2008 con TDF/FTC/RTG/DRV-r. 2011 CD4 142/ mm³. CTCG. LOE, interpretada como neurotoxoplasmosis, se inicia tratamiento, sin mejoría. Serologia *T.gondii* no reactiva Lesiones pulmonares, adenopatías, diagnostico de SK por biopsia ganglionar. Inicio de PQT y RT. Fallece en enero 2012. Autopsia: SK en pulmones, ampolla de Vater, páncreas, duodeno, glándulas suprarrenales y **cerebro.**



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

