

Encefalitis por *Toxoplasma* desenmascarada por quimioterapia para Linfoma No Hodgkin en un paciente con SIDA

Álvarez-Villanueva Miriam^a, Ontiveros-Mercado Heriberto^a

Resumen

Masculino de 43 años con diagnóstico de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Linfoma No Hodgkin (LNH) difuso de células B-grandes, con afección pulmonar y en Sistema Nervioso Central (SNC). Es sometido a tres ciclos de quimioterapia y aplicación de Citarabina intratecal con mejoría clínica parcial; dos semanas posteriores al tratamiento presenta franco deterioro del SNC. Se realiza resonancia magnética (RM) de cráneo que revela lesiones en cerebelo y pedúnculos cerebelosos, así como biopsia estereotáxica que reporta infiltración por lesión proliferativa compatible con LN H y presencia de *Toxoplasma gondii* (TG).

El LN H asociado a Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ocurre aproximadamente en 3-4% de los pacientes infectados, es predominantemente de células B y afecta principalmente a hígado, tracto gastrointestinal y SNC. La encefalitis por *Toxoplasma* (ET) es casi siempre resultado de la reactivación de una infección latente en pacientes con VIH y un nivel de linfocitos CD4⁺ <200 cel/μL, y es la principal causa de lesiones cerebrales focales en pacientes con SIDA.

Palabras clave: *biopsia estereotáxica, CD20, linfoma No Hodgkin, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, Toxoplasma gondii.*

Toxoplasma encephalitis masqueraded by chemotherapy for non-hodgkin lymphoma in a VIH infected patient

Abstract

43 year old male, diagnosed with Acquired Immune Deficiency Syndrome and diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma affecting lungs and Central Nervous System, (CNS) goes through three chemotherapy cycles and intrathecal cytarabine showing partial recovery. Two weeks forward to treatment shows frank central nervous system deterioration. Cranial Magnetic Resonance Imaging (MRI) is performed, which depicts cerebellum and peduncle lesions. Stereotactic biopsy reports proliferative lesions compatible with Non – Hodgkin Lymphoma and the presence of *Toxoplasma gondii*. NHL occurs in 3 - 4% of HIV infected patients, mainly the B – cell line and it mostly affects liver, gastro intestinal system and central nervous system. Toxoplasma encephalitis comes the majority of times as a result of a reactivation of a latent infection by the HIV virus and a CD4⁺ lymphocyte level < 200 cels/μL and is the main cause of focal brain lesions in patients with AIDS.

Key words: *Acquired Immune Deficiency Syndrome, CD20, Non – Hodgkin Lymphoma, stereotactic biopsy, Toxoplasma gondii.*

a. Médico General. Unidad de VIH Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Calle Hospital 278, El Retiro. CP. 44280. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: 36145501/36147244.
Contacto al correo electrónico: miriam.alvarez87@gmail.com.

Álvarez-Villanueva M, Ontiveros-Mercado H. Encefalitis por *Toxoplasma* desenmascarada por quimioterapia para Linfoma no Hodgkin en paciente con VIH. *Rev Med MD* 2011;3(2):128-131.

Introducción

La Encefalitis por Toxoplasma (ET) causada por el parásito *Toxoplasma gondii*, es casi siempre el resultado de la reactivación de una infección latente en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y un nivel de linfocitos CD4⁺ <200 cel/μL, aunque el mayor riesgo se presenta en pacientes con niveles menores de 50 cel/μL. En el 70% de los casos la imagen típica incluye lesiones múltiples con reforzamiento al paso del contraste que frecuentemente se encuentran rodeadas por edema. Esta entidad continúa siendo la principal causa de lesiones cerebrales focales en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en la era de la Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA). Aunque clásicamente se presenta en pacientes VIH positivos, la ET también ha sido descrita en pacientes VIH negativos con cáncer y en aquellos que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia en estados de inmunosupresión severa.¹⁻⁵ El Linfoma No Hodgkin (LNH) asociado a VIH es una entidad que ocurre en el 3-4% de los pacientes infectados a pesar de estar bajo TARAA; es predominantemente de células B y afecta sitios extranodales especialmente hígado, tracto gastrointestinal y SNC. El linfoma difuso de células B-grandes es la forma más común, representando 30 a 40% de los nuevos diagnósticos. Los pacientes con VIH presentan linfomas que generalmente son de alto grado y con gran potencial para crear metástasis.^{6,7}

Presentación del caso

Paciente masculino de 43 años, heterosexual, electricista, sin antecedentes familiares de importancia; con hábito tabáquico intenso, así como usuario regular de alcohol y cocaína inhalada. Sin antecedentes patológicos relevantes. Diagnosticado con infección por VIH 17 meses previos, con carga viral plasmática de 26,062 copias/μL y conteo de linfocitos CD4⁺ de 129/μL (porcentaje no disponible). Comenzó TARAA a base de Tenofovir/Emtricitabina (TFV/FTC) + Saquinavir/ritonavir (SQV/r) y terapia profiláctica para *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX).

Acude 12 meses previos a consulta con debilidad generalizada, emaciación e hipotensión; múltiples linfadenopatías localizadas en cuello, axilas e ingles que medían hasta dos centímetros de diámetro; presentaba dolor intenso a la palpación en parrilla costal izquierda en región paravertebral inferior, extremidades con atrofia muscular y neurológicamente íntegro, sin presencia de otros datos de importancia. La biometría hemática no mostró anomalías, las alteraciones laboratoriales incluyeron: Deshidrogenasa Láctica (DHL) de 626 UI/L (91-180 UI/L), Gama Glutamil Transpeptidasa (GGT) 95 UI/L (7-64 UI/L), Fosfatasa Alcalina (FA) 371 UI/L (42-121 UI/L), albúmina 2.8 g/dL (3.5-5.0 g/dL), el resto se encontró dentro de parámetros normales. (Cuadro 1). Las serologías para Virus de Hepatitis B y C (VHC-VHB) fueron negativas. El nuevo conteo de linfocitos CD4⁺ fue de 111/μL. Se realizó exéresis de una linfadenopatía submandibular de aproximadamente 2cm de diámetro, el estudio

inmunohistoquímico reportó LNH difuso de células grandes con inmunofenotipo B (CD20⁺) con alto grado de proliferación. La radiografía de tórax evidenció infiltrados micronodulares difusos, una lesión para-hiliar izquierda ovoide, homogénea de aproximadamente 6 cm de diámetro y una fractura lineal en séptima costilla izquierda afrontada a la lesión antes descrita. Se practicó una broncoscopia que mostró el bronquio del lóbulo superior izquierdo con datos de compresión extrínseca y el medial con tumoraciones endobronquiales de aspecto granulomatoso con oclusión de entrada de la llingula y eritema de la mucosa; se realizó lavado y cepillado de dicha área, los hallazgos microscópicos fueron compatibles con la neoplasia reportada previamente.

Para su estadificación se realizó biopsia de médula ósea hematopoyética que reportó tendencia a maduración megaloblástica, eosinofilia y trombocitosis; una Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax y abdomen que reportó una tumoración para-hiliar izquierda con infiltración de la ventana aorto pulmonar y una lesión hipodensa en bazo; una TAC de cráneo que mostró intensa atrofia cortical sin evidencia de otras lesiones y una punción lumbar que reportó presencia de células tumorales en el frotis. Según la clasificación de Ann Arbor se estadificó como IV-BE, tomando la invasión pulmonar y en SNC como la afección extranodal y el síndrome de desgaste físico como el principal síntoma B.

Se decide iniciar ciclos de quimioterapia (QT) con Etopósido, Doxorubicina y Vincristina durante 4 días, Ciclofosfamida el último día y Prednisona durante los cinco días del ciclo, los cuales deberían administrarse cada 21 días. Por los hallazgos a nivel de SNC se indicó Citarabina intratecal cada tercer día, corroborando en cada ocasión la persistencia de las células tumorales. En el esquema de TARAA el SQV/r se intercambió por Efavirenz por motivos de disponibilidad, el TFV/FTC se conservó y se continuó con la terapia profiláctica con TMP/SMX.

Durante la administración del tercer ciclo de QT el paciente manifestó dificultad para coordinar su brazo derecho y a la exploración física se observó disidiadococinesia de dicha extremidad, ataxia y marcha lateralizada a la derecha. Una nueva TAC no evidenció anomalías. Se realizó una RM que reportó lesiones ocupativas que afectaban ambos hemisferios cerebelosos de predominio en hemisferio derecho y en pedúnculo cerebeloso del mismo lado con compresión del cuarto ventrículo, ocasionando datos de hidrocefalia. Laboratorialmente sin alteraciones. Se decidió suspender Citarabina por sospecha de toxicidad, aunado a que las últimas dos muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) habían sido negativas para células tumorales. La radiografía de tórax mostró remisión casi total de la masa tumoral. El cuarto ciclo programado de QT se mantuvo expectante hasta comprobar la etiología de dichas lesiones, se realizó un PCR multiplex de LCR para virus Herpes, Enterovirus, Parvovirus B19, Virus de la Hepatitis C, Virus de la Coriomeningitis Linfocítica y *Toxoplasma gondii* con el fin de descartar patógenos oportunistas, resultando negativo para todos estos agentes. Una nueva RM con secuencia de difusión, tomada dos semanas después mostró aumento de tamaño de las lesiones preexistentes así como una nueva lesión a nivel de

Cuadro 1. Resultados de laboratorio					
	Ingreso	3 meses	6 meses	Referencias	Unidades
Hemoglobina	11.9	13.8	12.29	12.0 - 17.0	g/dL
Hematócrito	35.5	41.6	39.35	37.0 - 53.7	%
Leucocitos	6,780	7580	6210	4600-10200	cel/μL
Neutrófilos	5120	5590	5100	200-6900	cel/μL
Linfocitos	1210	1430	690	600-3400	cel/μL
Monocitos	394	496	390	0.0-900	cel/μL
Eosinófilos	28	23	10	0.0-700	cel/μL
Basófilos	29	36	30	0.0-800	cel/μL
Plaquetas	258000	204000	322000	142K-424K	cel/μL
VCM	84.2	95.5	88.39	80.0 - 97.0	fL
Na	148.3	134.1	127	135-145	mmol/L
K	4.77	4.5	4.1	3.6 - 5.0	mmol/L
Cl	107.9	103	91	101-111	mmol/L
Úrea	50	31	6.42	15-40	mg/dL
Creatinina	1.19	0.88	0.5		mg/dL
BT	0.7	0.3	0.55	0.2-1.0	mg/dL
Proteínas	6.4	6.7	4	6.7-8.2	g/dL
Albumina	2.8	3.6	2	3.5-5.0	g/dL
GGT	95	33	24	7.0-64.0	U/L
AST		25	23	10.0-42.0	U/L
ALT	35	44	10	10.0-40.0	U/L
DHL	626	147	650	91.0-180.0	U/L
FA	371	117	85	42.0-121.0	U/L

corteza cerebral en el lóbulo temporal; el perfil de la espectroscopía no fue concluyente de neoplasia, el reporte concluyó en una leucoencefalopatía de tipo inflamatoria y/o infecciosa con presencia de imágenes nodulares que mostraban reforzamiento posterior a la aplicación de contraste IV. Sin embargo, a pesar de dichos hallazgos, el paciente no mostró empeoramiento clínico. El nuevo conteo de CD4 fue de 112/μL. Los anticuerpos IgG antitoxoplasma fueron de 8.1 UI/μL (positivo) e IgM de 0.114 UI/μL (negativo).

Se realizó la biopsia estereotáxica de la región temporal derecha sin complicaciones, reportándose una lesión infiltrativa y proliferativa compatible con LNH de células grandes de alto grado (Imagen 1). Por lo que se modificó el esquema de QT a ciclofosfamida, vincristina y dexametasona en dosis decrecientes, del cual recibió un ciclo y se programó para radiación craneoespinal terapéutica. Los nuevos estudios radiográficos mostraron reincidencia de la masa torácica.

Previo a la administración de radioterapia el paciente mostró un deterioro súbito del estado de alerta, encontrándose estuporoso y con incapacidad de establecer una conversación. Se tomó una nueva TAC de cráneo que descartó complicaciones derivadas de la biopsia, por lo que el deterioro neurológico se adjudicó al rápido avance de las metástasis cerebrales. Durante su hospitalización se recibió la notificación de otro estudio histopatológico de tejido cerebral que confirmó la presencia del linfoma y que advirtió la presencia de taquizoítos de TG por lo que se inició manejo con pirimetamina, clindamicina y ácido fólico.

Ante el rápido avance de la infiltración por linfoma y el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral, se decidió suspender la radioterapia temporalmente y continuar únicamente con manejo, sin embargo, continuó con deterioro progresivo y falleció dos semanas después por complicaciones de una neumonía asociada a cuidados de la salud.

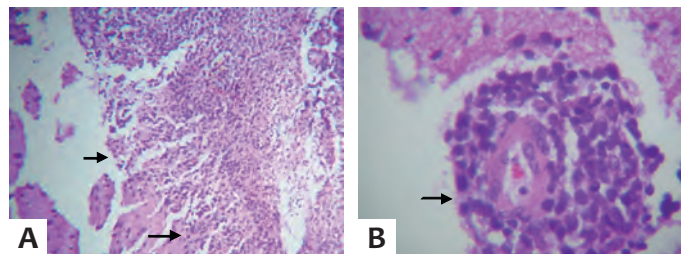


Imagen 1 Estudio histopatológico de cerebro. A. Segmento de cerebro con infiltración por linfoma, se observa la transición entre tejido sano y el tejido neoplásico (flechas). B. Corte histopatológico donde se observa un manguito perivascular formado por linfocitos.

Discusión

El protozooario TG es un parásito que infecta subclínicamente a un tercio de la población mundial. El estado de inmunosupresión severa los convierte en candidatos a presentar manifestaciones de daño neurológico. Casos similares de afección por TG en pacientes inmunocompetentes se presentan en el contexto de la administración de QT para enfermedades neoplásicas como el LNH. La coincidencia de LNH y ET en pacientes con SIDA ya ha sido reportado en la literatura pero no existen reportes concluyentes sobre cómo la QT aumenta la incidencia de infección por este parásito ni de cómo ambos padecimientos inciden en la mortalidad.^{4,8}

Se ha demostrado que el uso regular de TMP/SMX reduce la probabilidad de padecer ET, existen estudios que demuestran que la principal causa de ET en pacientes que tomaban dicho medicamento ha sido por mala adherencia al tratamiento. No se conoce el porcentaje de adherencia de nuestro paciente a dicho fármaco pero pudo haber sido un factor más que contribuyera al desarrollo de ET, no obstante, la quimioterapia es un factor de gran peso para una inmunosupresión severa que permitió la presentación de ET independientemente de la toma de TMP/SMX.^{4,8}

Este caso llamó nuestra atención por el rápido deterioro del paciente a pesar de haber mostrado una respuesta inicialmente favorable. Conscientes de la alta agresividad del linfoma diagnosticado y lo tardío de su presentación, no fue posible administrarle rituximab por motivos económicos. Otra falla en el tratamiento fue el tiempo que transcurrió para realizar la biopsia de las lesiones cerebrales, durante el cual fue necesario retrasar la QT, ocasionando reincidencia de la masa tumoral torácica, así como aumento en el tamaño de las linfadenopatías. El reporte de la afección por *Toxoplasma gondii* fue recibido tardíamente, cuando el paciente ya había recibido dosis altas de corticosteroides en su último ciclo de QT, lo que pudo haber favorecido la rápida extensión de la infección.

Entre los diagnósticos diferenciales se consideró el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune, en nuestro caso el conteo inicial de 129/uL linfocitos CD4 y las mediciones posteriores de 111 y 112/μL respectivamente, aunados al inicio de TARAA casi 10 meses antes del empeoramiento neurológico, facilitaron descartar dicho diagnóstico. Se omitió también tuberculosis meníngea ya que se obtuvo una prueba cutánea de tuberculina, así como

cultivos para micobacterias y baciloscopías en LCR negativas. El patrón de intensidades en la RM descartó Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva ya que ésta no se intensifica con la administración de contraste IV. Los cultivos para otros agentes infecciosos también fueron reportados negativos.

Conclusiones

Este caso evidencia la importancia de un rápido abordaje diagnóstico en pacientes con deterioro neurológico y una masa en SNC aunque ya se tenga un diagnóstico presuntivo. Consideramos que el riesgo-beneficio de la obtención de una biopsia cerebral está justificado en la mayoría de los casos en los que los hallazgos de dicho estudio puedan incidir en el manejo inmediato.

Dado que la ET es la principal causa de lesiones cerebrales en pacientes con SIDA debe ser siempre considerada como un diagnóstico diferencial ante un paciente con deterioro neurológico y presencia de una o múltiples lesiones, en el que no se ha podido descartar certeramente y que además se encuentra en un estado de inmunosupresión severo. La quimioterapia representó para nuestro paciente un factor agregado a la infección por VIH que intensificó su inmunosupresión y permitió desarrollar dicho oportunismo.

Referencias bibliográficas

1. Singer EJ, Valdes-Sueiras M *et al.* Neurologic presentations of AIDS. *Neurol Clin.* 2010. 2: 253-275.
2. Ammassari A, Cingolani A, Pezzotti P, De Luc A, Murri R, Giancola M.L., *et al.* AIDS-related focal brain lesions in the era of highly active antiretroviral therapy. *Neurology.* 2000. 55(8):1194-1200.
3. Smego RA, Orlovic D, Wadula J. An algorithmic approach to intracranial mass lesions in HIV/AIDS. *Int J STD AIDS.* 2006. 17: 271-276.
4. Herold MA, Kühne R, *et al.* Disseminated Toxoplasmosis in a Patient with Non-Hodgkin Lymphoma. *Infection.* 2009. 37: 551-554.
5. Bacchu S, Fegan C, Neal J. Cerebral toxoplasmosis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine. *Br J Haematol.* 2007. 139: 349.
6. Lenz G, Staudt L. M. Aggressive Lymphomas. *N Engl J Med.* 2010. 362:1417-1429.
7. Salemi M, Lamers S.L., Huysentruyt L.C., Galligan D, Gray R.R, Morris A, *et al.* Distinct Patterns of HIV-1 Evolution within Metastatic Tissues in Patients with Non-Hodgkins Lymphoma. *PLoS ONE.* 2009. 4(12)
8. Béraud G, Pierre-Francois S, *et al.* Cotrimoxazole for Treatment of Cerebral Toxoplasmosis: An Observational Cohort Study during 1994-2006. *Am J Trop Med Hyg.* 2009. 80 (4): 583-587.