

EL CEREBRO EN VIH. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES CLAVE.

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Ginés Santiago, Enrique Marco De Lucas, Sara Higuero Hernando, Rebeca Pintado Garrido, Elena Villacastín Ruíz, Gabriel C. Fernández Pérez

Objetivos Docentes

Familiarizarse con la patología intracerebral en pacientes con VIH, centrándose especialmente en el diagnóstico diferencial entre entidades con hallazgos de imagen similares: Encefalopatía VIH y Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), así como entre Toxoplasmosis cerebral y Linfoma primario del SNC (LPSNC).

Revisión del tema

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus que afecta a células del sistema inmune, principalmente a los linfocitos T CD4+, pero también afecta a otras células del SNC (astrocitos y oligodendrocitos).

No todos los pacientes infectados por el VIH presentan Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). El SIDA se desarrolla en estadios avanzados de la infección por VIH. La definición de SIDA incluye a todos los pacientes infectados por VIH con niveles de CD4+ < 200 células/ μ L (o porcentaje < 14%) y/o con enfermedades definitorias de SIDA, como infecciones oportunistas (*Mycobacterium tuberculosis*, candidiasis, Pneumocystis, LMP, toxoplasmosis...) o neoplasia asociadas al VIH (sarcoma de Kaposi, linfoma...).

La afectación cerebral por VIH puede ser por afectación directa del virus, por infecciones oportunistas, por neoplasias en huésped inmunodeprimido o como consecuencia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Afectación directa del VIH: encefalopatía por VIH-complejo demencia-SIDA.

Es la complicación más frecuente en pacientes infectados con VIH en países con tratamiento antirretroviral. Consisten en un espectro de alteraciones neurológicas que van desde asintomático hasta un empeoramiento significativo de las actividades de la vida diaria.

Los síntomas pueden ser demencia precoz, pérdida de atención y concentración, enlentecimiento motor y alteraciones del comportamiento. Afecta predominantemente a la sustancia blanca, produciendo

desmielinización y gliosis.

Hallazgos de imagen (Fig. 1):

- Atrofia generalizada y simétrica desproporcionada para la edad del paciente.
- Hipodensidad en TC de la sustancia blanca periventricular y profunda (áreas parcheadas o confluentes de hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 en RM).
- No hay realce de contraste ni efecto de masa. Si están presentes, se debe considerar otro diagnóstico.
- Predominio frontal, que puede incluir afectación de la rodilla del cuerpo caloso.
- Espectroscopia RM: descenso de N-acetilaspártato (NAA) y elevación de los picos de colina y mioinositol.

Infecciones oportunistas:

Las infecciones oportunistas son todavía la causa más frecuente de complicaciones neurológicas en VIH en países sin TARGA. Incluyen LMP, infección por *Cytomegalovirus* (CMV), tuberculosis del SNC e infecciones fúngicas.

EL desarrollo de manifestaciones neurológicas depende de múltiples factores, incluyendo la existencia de TARGA y el grado de inmunosupresión del paciente. Un descenso en el número de linfocitos CD4+ es el mejor predictor de desarrollo potencial de infecciones oportunistas, especialmente cuando los niveles de linfocitos CD4 caen por debajo de 200 células/ μ L.

LMP

LMP es una alteración desmielinizante progresiva como resultado de la infección de los oligodendrocitos por el virus de *John Cunningham* (JC). El virus permanece latente en el SNC tras la infección, que ocurre habitualmente en la infancia o adolescencia, y es reactivado en el contexto de la inmunodeficiencia. La LMP no solamente ocurre en infección por VIH, sino también en otras situaciones de inmunosupresión. Habitualmente ocurre con niveles de CD4+ < 100 células/ μ L, y ocasionalmente con CD4+ < 200 células/ μ L, o incluso con niveles normales de CD4.

Los síntomas son diferentes déficits neurológicos, que incluyen ceguera, disfasia, hemiparesia, ataxia, dismetría, demencia, alteración del estado mental, cambios de personalidad y convulsiones. Sin tratamiento la enfermedad tiene un curso progresivo que lleva a la muerte en el año siguiente al diagnóstico en el 90% de los pacientes.

Hallazgos de imagen (Fig.2):

- Hiperintensidad T2 bilateral asimétrica (o hipodensidad en TC) que afecta a las fibras subcorticales en U y se extiende a la sustancia blanca profunda.
- Puede ser única, multifocal o confluyente. Habitualmente es bilateral, con múltiples lesiones, localizadas en lóbulos frontales, parieto-occipitales, ganglios basales y tálamo.
- Se puede observar un aumento de la intensidad de señal en difusión en el borde de las lesiones.
- No tiene efecto de masa ni realce tras la administración de contraste.

Diagnóstico diferencial: encefalopatía VIH vs LMP (Fig. 3).

La LMP afecta a las fibras subcorticales en U, y tiene una distribución bilateral asimétrica, mientras que en la encefalopatía por VIH hay una afectación bilateral simétrica, y las fibras subcorticales en U están respetadas, con una afectación predominantemente de la sustancia blanca periventricular.

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es la infección oportunista más frecuente del SNC y la causa más frecuente de lesión focal intracraneal en el SIDA. Está causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligado. Se produce una infección latente, que es reactivada durante la inmunosupresión, habitualmente con niveles de CD4+ < 100 células/ μ L. Los síntomas pueden ser fiebre, cefalea, malestar, confusión, parálisis de nervios faciales y convulsiones. Los hallazgos clínicos y radiológicos pueden ser indistinguibles del

LPSNC.

Hallazgos de imagen (Fig 4 y 5):

- Las lesiones son múltiples, redondeadas, hipointensas en T2 y con edema vasogénico alrededor.
- Habitualmente se localizan en los ganglios basales, unión sustancia gris-blanca, tálamos o cerebelo.
- Realce nodular o periférico. Puede existir un nódulo central hipercaptante (“target sign”). Este hallazgo es altamente sugestivo de toxoplasmosis.
- Ocasionalmente puede existir hemorragia, hallazgo que puede ayudar a diferenciar toxoplasmosis del linfoma, donde no suele haber hemorragia antes del tratamiento.

Tuberculosis del SNC.

La infección del SNC es la manifestación extrapulmonar más severa de la tuberculosis (TBC), con una alta tasa de mortalidad y de secuelas neurológicas, incluso con un tratamiento adecuado. Está causada por *Mycobacterium tuberculosis* y habitualmente se produce por la siembra hematogena de una TBC pulmonar. Los pacientes infectados por VIH con TBC tienen 5 veces más probabilidades de tener afectación del SNC.

Las manifestaciones más frecuentes son meningitis tuberculosa y tuberculomas intracerebrales. El riesgo de meningitis es más alto en pacientes con niveles de CD4+ < 100 células/μL.

Los síntomas pueden ser hipertensión intracraneal, fiebre, cefalea, confusión, convulsiones, alteraciones de pares craneales y déficit neurológicos focales.

Hallazgos de imagen:

Meningitis tuberculosa (Fig. 6, Fig. 7): meninges engrosadas, con realce, que puede ser nodular, en las cisternas basales, especialmente alrededor del polígono de Willis. Puede existir hidrocefalia como consecuencia de la obstrucción de las cisternas basales por exudado inflamatorio. La vasculopatía intracraneal también es frecuente, y se puede producir infarto cerebral como complicación de vasoespasmo, trombosis o vasculitis.

Tuberculoma (Fig. 8): habitualmente en localización supratentorial. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples (más frecuente). Son habitualmente hipointensas en T2 y se acompañan de edema y realce nodular o en anillo.

Infección por CMV

El CMV se reactiva en el seno de una inmunosupresión severa (CD4+ < 50 células/μL). En secuencias potenciadas en T2 de RM se puede observar un aumento de señal focal o difuso de la sustancia blanca en localización endimaria, subependimaria y periventricular, habitualmente sin realce.

Infecciones fúngicas:

Las más frecuentes en esta población son *Candida*, *Cryptococcus* y *Aspergillus*.

Cryptococcus.

La *Cryptococcosis* está causada por *Cryptococcus neoformans*. La infección del SNC se produce como consecuencia de la diseminación hematogena de la infección pulmonar, adquirida por inhalación de esporas.

Hallazgos de imagen: meningoencefalitis, cryptococomas intraventriculares o intraparenquimatosos, espacios perivasculares dilatados y pseudoquistes gelatinosos. El realce tras la administración de contraste es variable.

Aspergillus.

La *Aspergilosis* es causada habitualmente por *Aspergillus fumigatus*. La infección del SNC también es resultado de siembra hematogena de un foco pulmonar. Es típica la presencia de hemorragia intraparenquimatosa.

Neoplasias: LPSNC.

El LPSNC es la neoplasia del SNC más común en pacientes infectados por VIH. Se trata de un Linfoma no Hodgkin de células B que se produce por la transformación maligna de linfocitos activados crónicamente por el *Virus de Epstein-Bar* (VEB). El LPSNC es mucho más común en pacientes infectados por el VIH que en la población general. Los niveles de CD4+ < 50 células/μL se asocian con un aumento del riesgo de LPSNC. Los síntomas pueden ser fiebre, cefalea, confusión, cambios de personalidad, déficits neurológicos focales y convulsiones.

Hallazgos de imagen (Fig. 9):

- Lesiones focales únicas o múltiples, hipercaptantes, en localización periventricular y ganglios basales, a menudo afectando el cuerpo calloso, con efecto de masa y edema.
- El realce puede ser sólido o periférico, más habitual en estados de inmunosupresión.
- Típicamente es hiperdenso en TC e hiperintenso en secuencias de difusión de RM.

Diagnóstico diferencial toxoplasmosis vs LPSNC (Fig.10).

Puede ser difícil diferenciar el LPSNC de la toxoplasmosis, ya que ambos pueden producir lesiones focales hipercaptantes, ambos son frecuentes en pacientes con SIDA y los hallazgos clínicos y radiológicos pueden ser indistinguibles.

En general, las lesiones múltiples más frecuentemente son debidas a toxoplasmosis, mientras que una lesión única sugiere LPSNC, pero es variable. Las lesiones de toxoplasmosis habitualmente son de menor tamaño y más numerosas.

Puede verse hemorragia ocasionalmente en la toxoplasmosis, pero en el linfoma típicamente no hay hemorragia antes del tratamiento.

Si una lesión con hallazgos de imagen típicos de toxoplasmosis no mejora considerablemente tras el tratamiento, se debería reevaluar el diagnóstico. También existen otras técnicas de imagen:

SPECT (Single photon emission computed tomography) cerebral con Thallium-201: positivo en linfoma (alta especificidad, baja sensibilidad) y negativo en toxoplasmosis.

FDG-PET (Fluorodeoxyglucosa positron emission tomography): positivo en linfoma, negativo en toxoplasmosis.

Espectroscopia RM:

Linfoma: elevación del pico de colina.

Toxoplasmosis: elevación de picos de lípidos y lactatos (también pueden estar elevados en el linfoma si hay necrosis), descenso de picos de NAA y colina.

Perfusión RM: el linfoma muestra un aumento del rCBV (elevated relative cerebral blood volumen), y no así en la toxoplasmosis.

Difusión RM: el linfoma típicamente presenta restricción a la difusión. La toxoplasmosis tiene un comportamiento variable.

Resultado del TARGA: síndrome de reconstitución inflamatoria (SIRI).

Se trata de una reacción inflamatoria anormal tras iniciar el TARGA. Ocurre en semanas, meses o, menos frecuentemente años tras el inicio del TARGA, y produce un empeoramiento paradójico de una enfermedad preexistente, con aumento o desarrollo de nuevos signos, síntomas o manifestaciones radiológicas de infecciones oportunistas.

El SIRI se asocia con la recuperación de los niveles de CD4+ en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral. Ocasionalmente se puede producir un desenlace fatal.

Puede producirse con cualquier infección oportunista, pero más frecuentemente con LMP e infección criptocócica, y habitualmente con recuentos de CD4+ < 50 células/μL.

Hallazgos de imagen (Fig. 11):

- Dependen de la enfermedad subyacente, pero habitualmente existe un empeoramiento en imagen, con

aparición o aumento del edema y realce.

- Algunos signos radiológicos en RM pueden sugerirlo, como hiperintensidad T1 de la sustancia gris, restricción marginal a la difusión y realce periférico y perivascular.

- En LMP con aparición de realce o efecto de masa tras el inicio de TARGA, deberíamos pensar en SIRI.

Imágenes en esta sección:

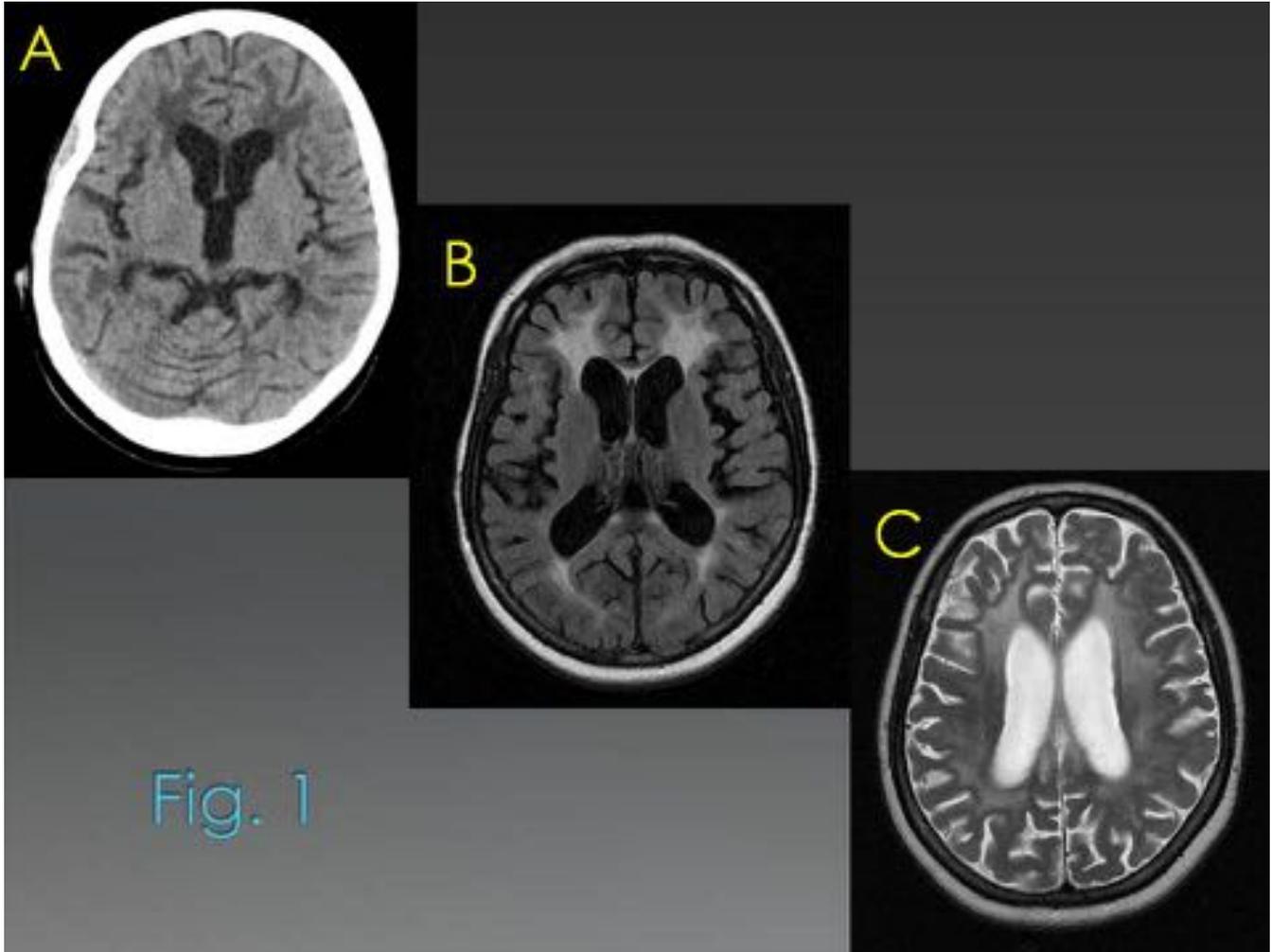


Fig. 1: Encefalopatía VIH en mujer de 28 años con demencia progresiva. El TC sin contraste (A) muestra hipodensidades simétricas en la sustancia blanca periventricular de predominio frontal. Imágenes axiales T2-FLAIR (B) y T2 (C) muestran hiperintensidades periventriculares simétricas, que se corresponden con las hipodensidades en TC. Existe una atrofia generalizada y simétrica desproporcionada para la edad de la paciente.

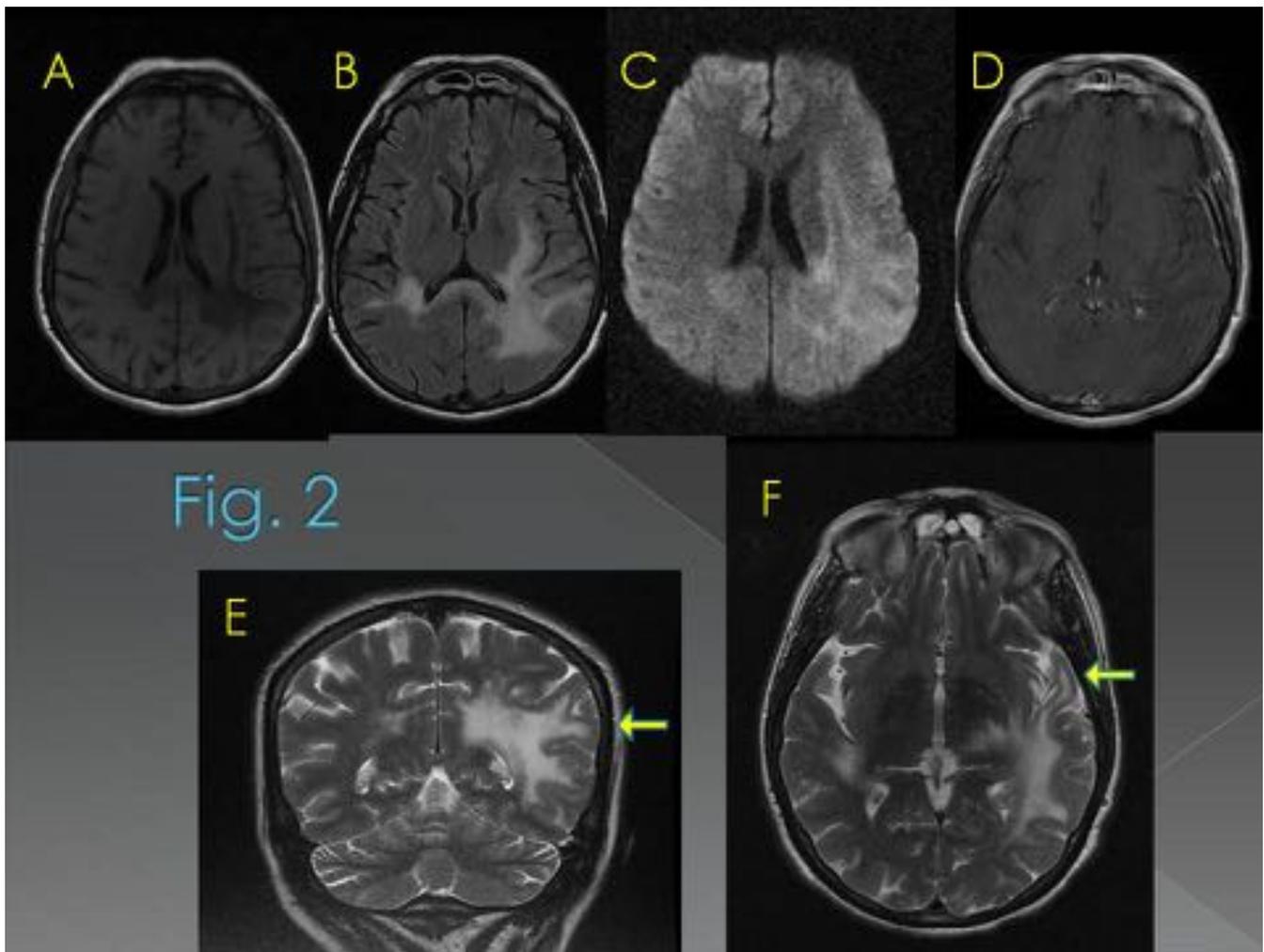


Fig. 2

Fig. 2: LMP. Imágenes axiales T1 (A), T2-FLAIR (B) y T2 (E,F) muestran hipodensidades T1, hiperintensidades T2, asimétricas en sustancia blanca periventricular y subcortical, con afectación de las fibras subcorticales en U (flecha amarilla). En difusión (C) se puede observar un aumento marginal de la intensidad de señal. En la imagen axial T1 postcontraste (D) no se demuestra realce.

Diagnóstico diferencial

Encefalopatía VIH

- Bilateral simétrica.
- Fibras subcorticales en U respetadas.

LMP

- Bilateral asimétrica.
- Fibras subcorticales en U afectadas.

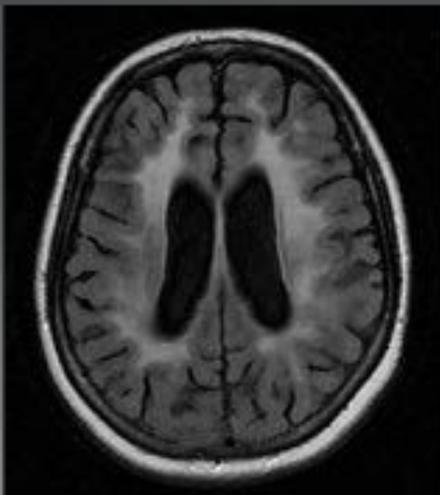


Fig. 3

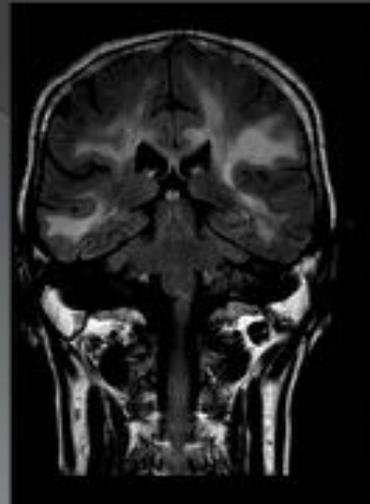


Fig. 3: Diagnóstico diferencial. Encefalopatía VIH vs LMP.

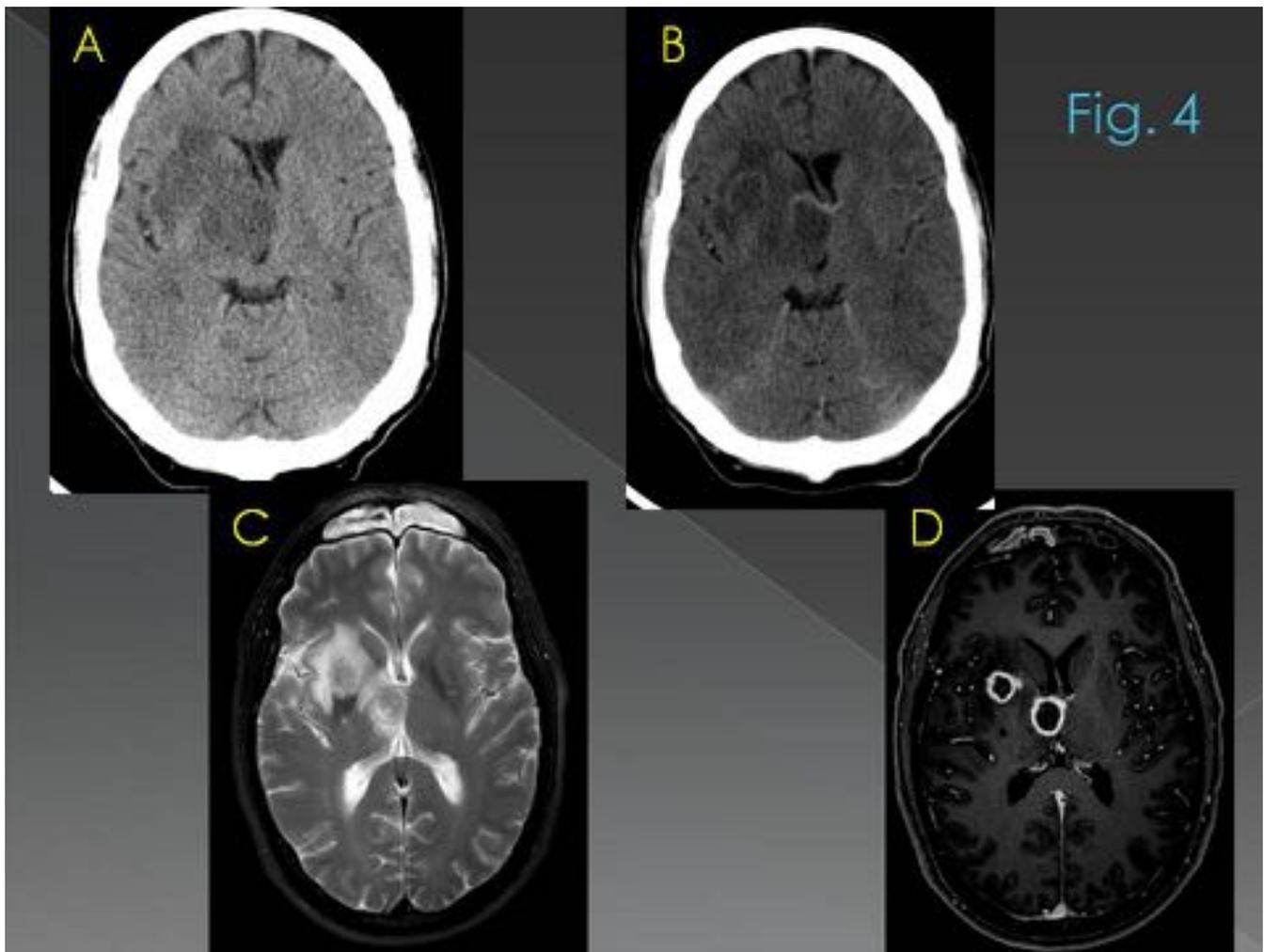


Fig. 4: Toxoplasmosis. TC sin contraste (A) muestra edema vasogénico en el área de los ganglios basales derechos. El TC con contraste (B), imagen axial T2 (C), y axial T1 postcontraste (D) muestran dos lesiones redondeadas con edema perilesional y realce en anillo en ganglios basales y tálamo derechos.

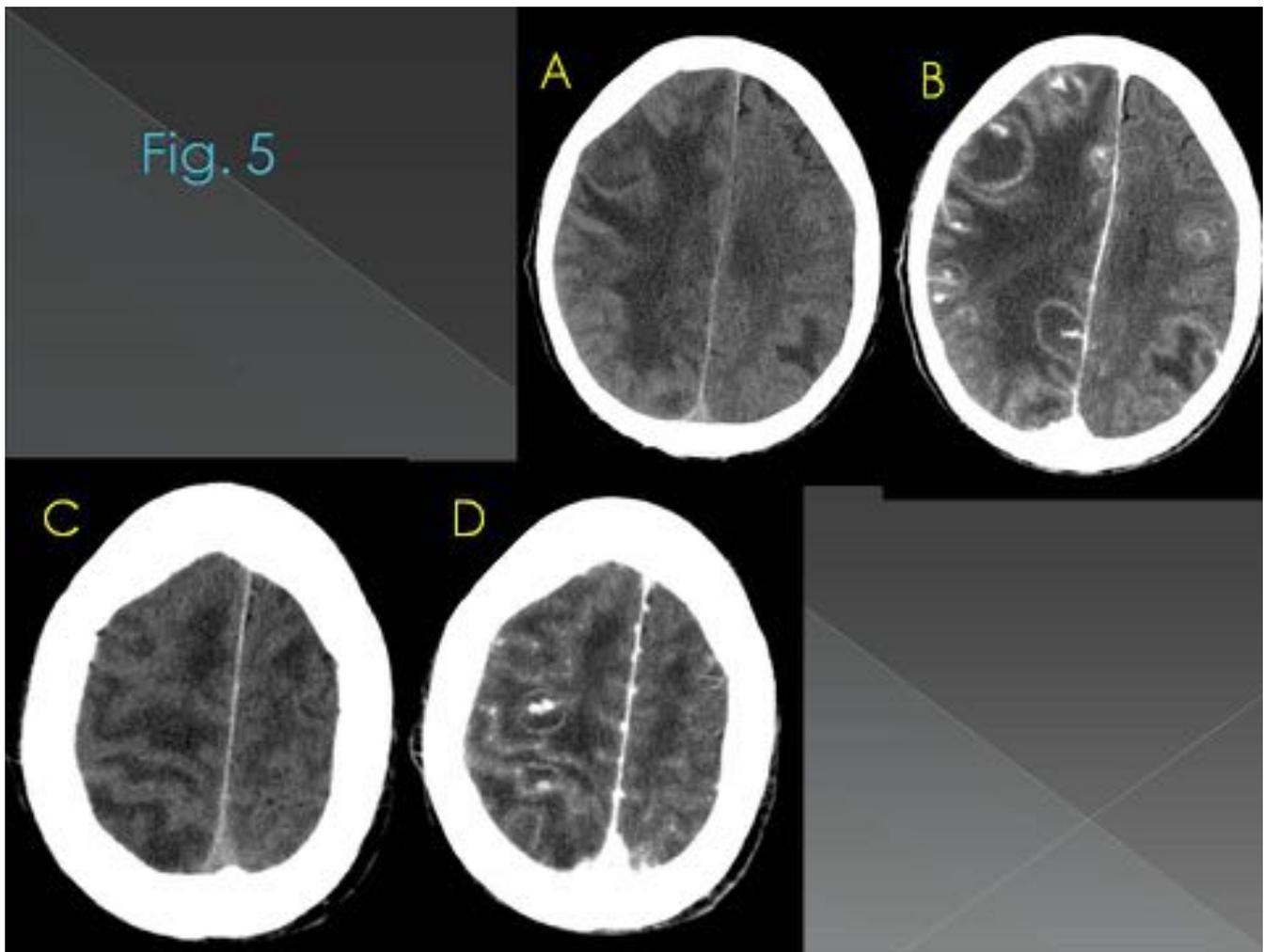


Fig. 5: Toxoplasmosis. TC sin contraste (A,C) y con contraste (B,D) muestran múltiples lesiones con realce en anillo en unión sustancia gris/blanca. Algunas de ellas tienen un nódulo central hipercaptante (“target sign”).

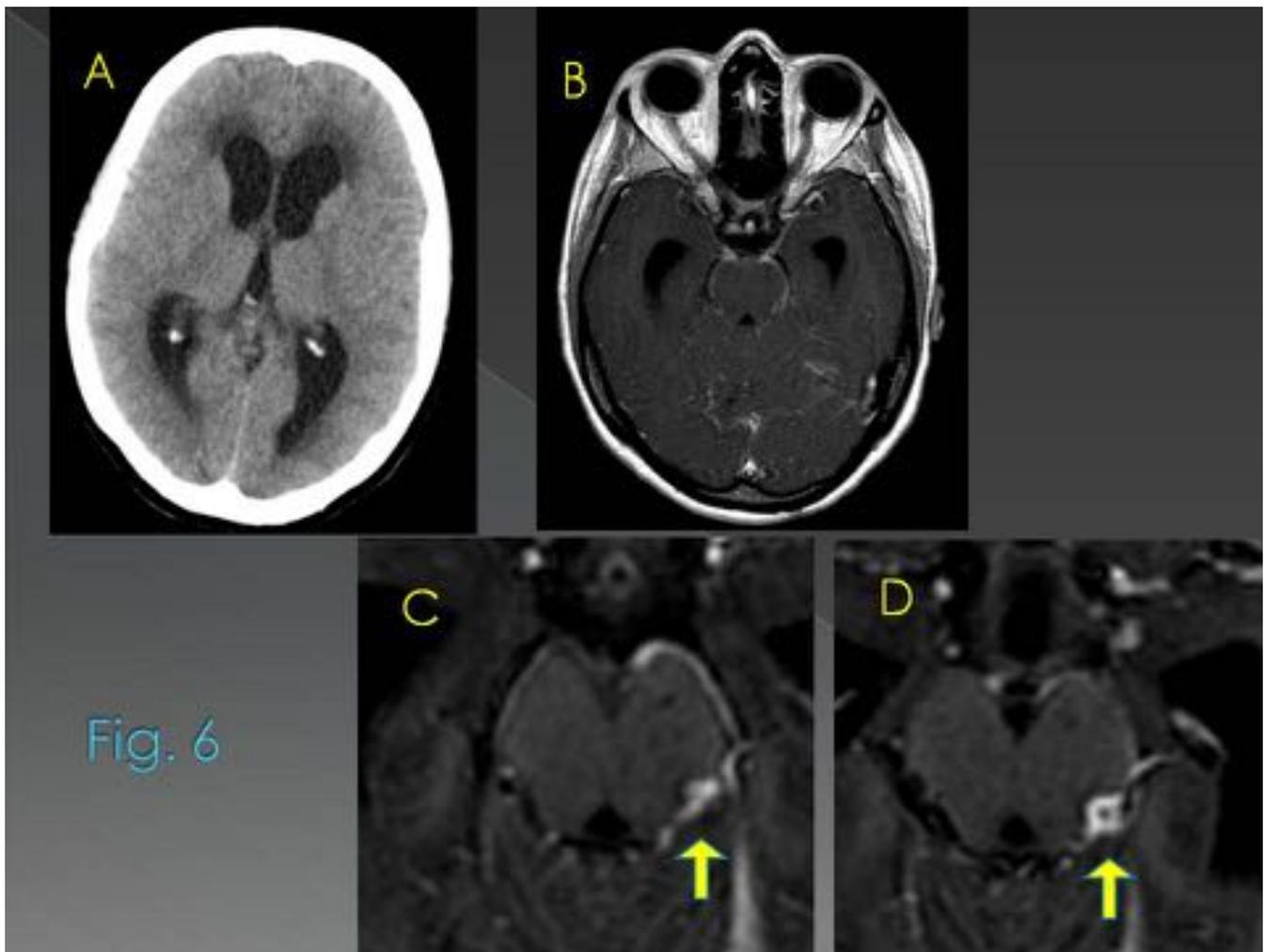


Fig. 6: Meningitis tuberculosa. TC sin contraste (A) muestra hidrocefalia activa. Imagen axial T1 postcontraste (B,C,D) muestra realce meníngeo en cisternas basales, con realce nodular (flechas amarillas).

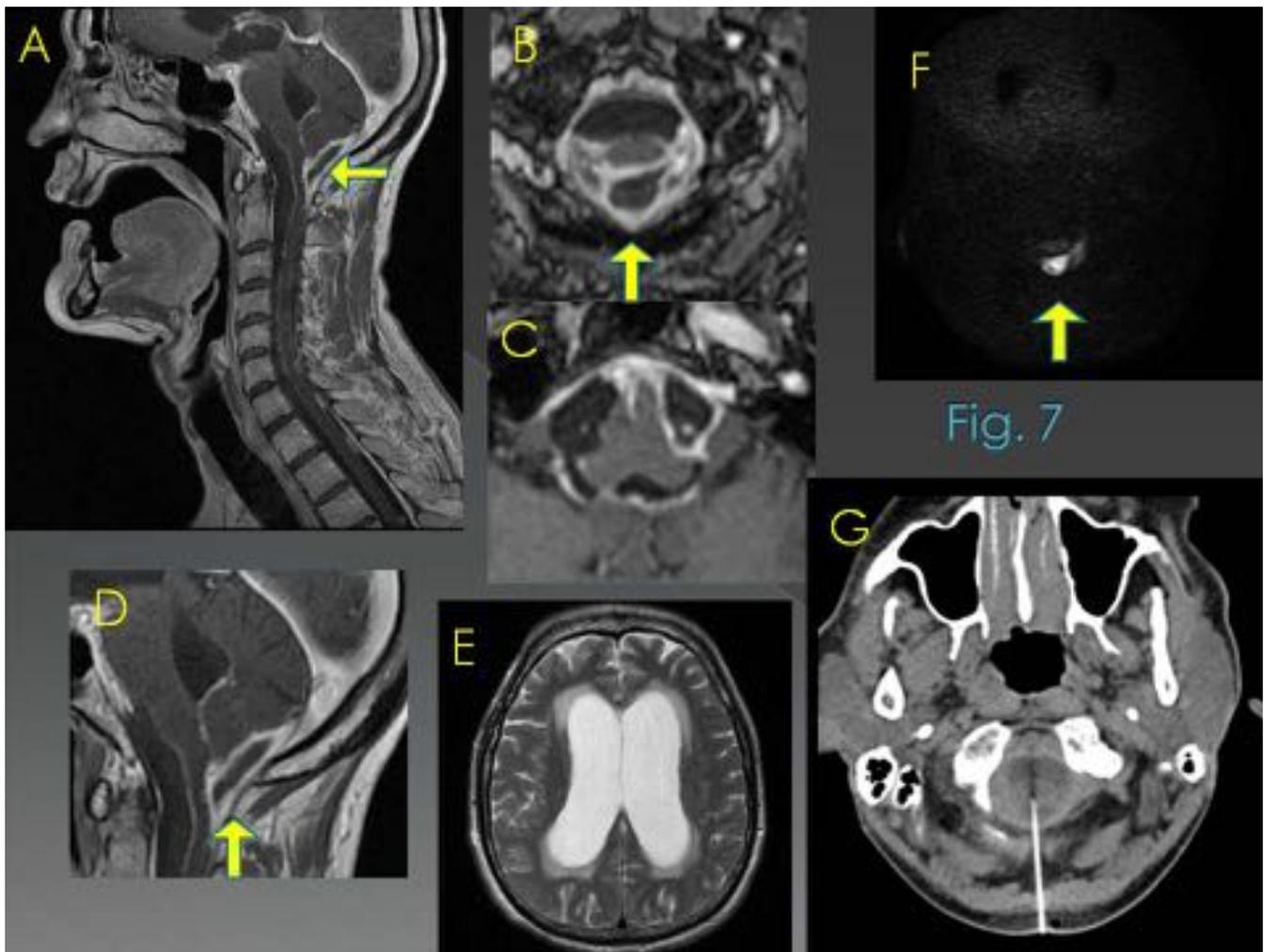


Fig. 7: Meningitis tuberculosa. Imagen axial T1 postcontraste (A,B,C,D) muestra realce meníngeo en cisternas basales y médula cervical y un absceso epidural en la unión cráneo-espal (flechas amarillas), con marcada restricción a la difusión (F). Imagen axial T2 muestra hidrocefalia activa. Se realizó drenaje guiado por TC (G).

Fig. 8

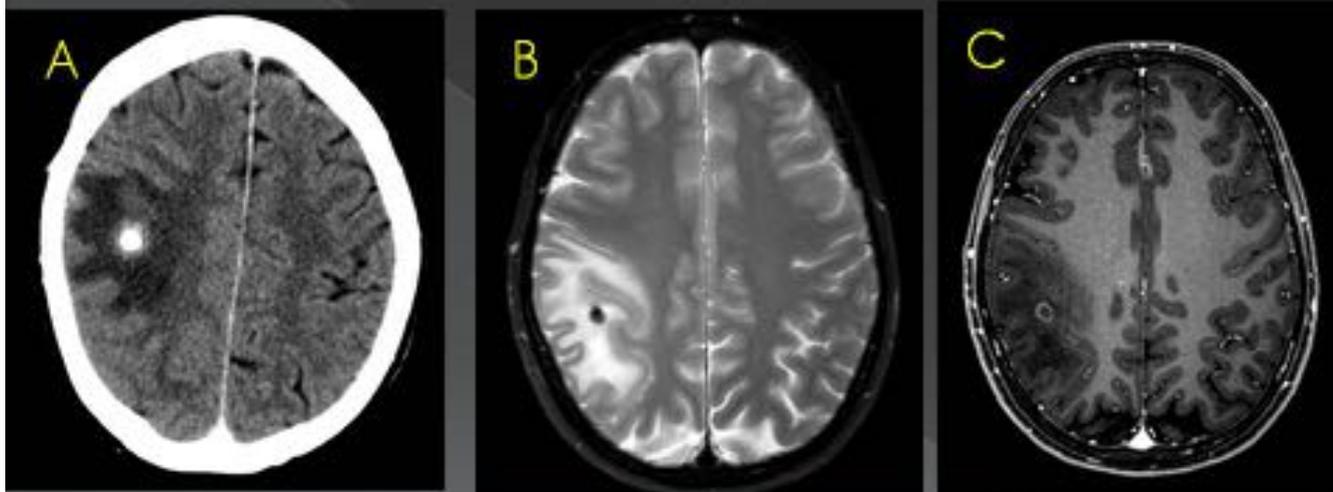


Fig. 8: Tuberculoma. TC sin contraste (A) muestra una lesión única, calcificada con edema perilesional. También visible en imagen axial T2 (B). Imagen axial T1 postcontraste (C) muestra realce en anillo.

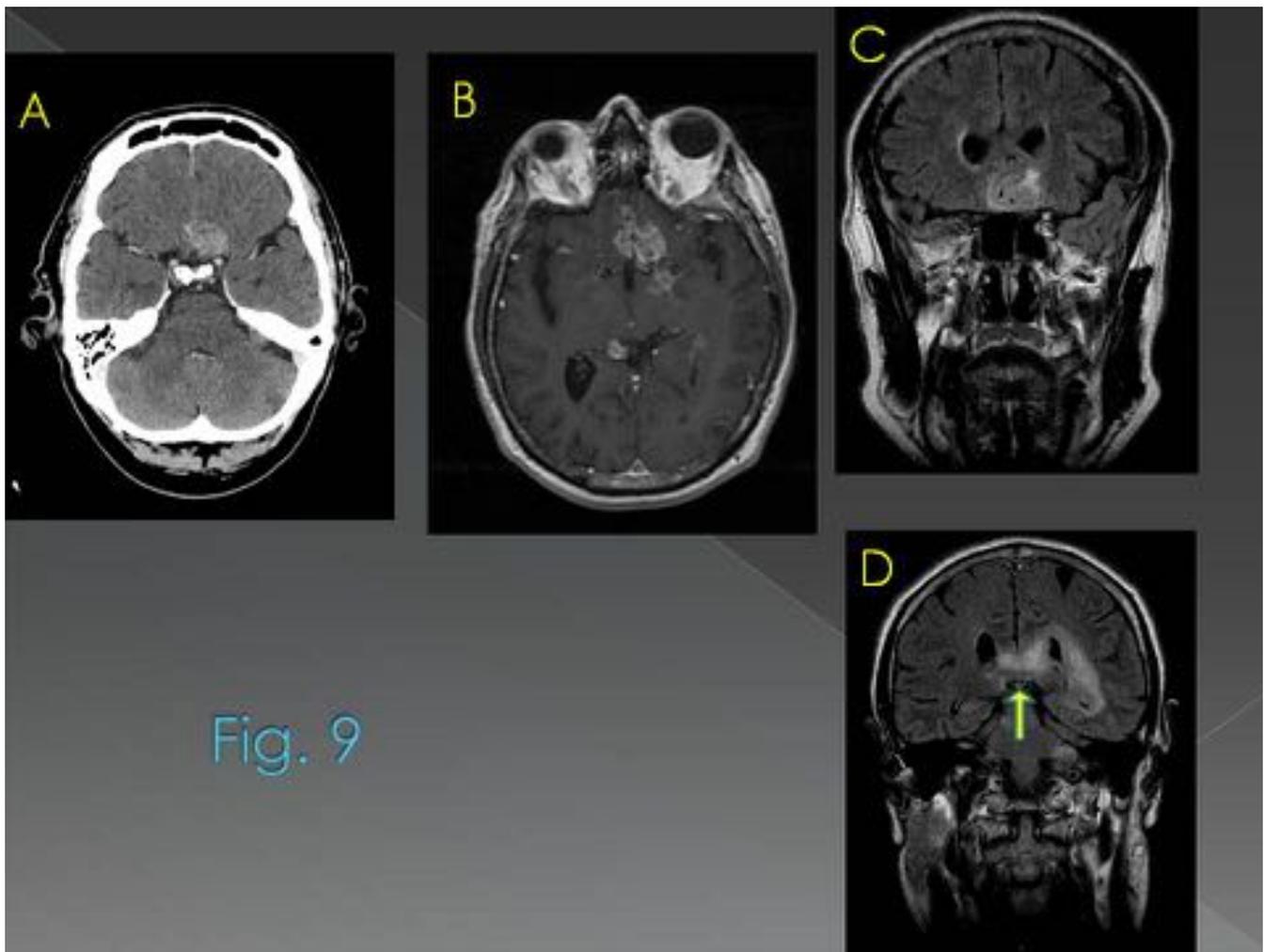


Fig. 9

Fig. 9: LPSNC. TC sin contraste (A) que muestra una lesión hiperdensa frontobasal sin edema. Imagen axial T1 postcontraste (B) muestra varias lesiones hipercaptantes. Imágenes coronales T2-FLAIR (C,D) muestran afectación del cuerpo calloso (flecha amarilla).

Fig. 10	Toxoplasmosis	LPSNC
Lesiones	A menudo múltiples	A menudo única
Hemorragia	Ocasionalmente	No antes del tratamiento
Thallium-201 SPECT	Negativo	Positivo
FDG-PET	Negativo	Positivo
Espectroscopia RM	Diminución pico de colina	Elevación pico de colina
Perfusión RM	rCBV no elevado	rCBV elevado
Difusión RM	Variable	Restricción

Fig. 10: Diagnóstico diferencial. Toxoplasmosis vs LPSNC.

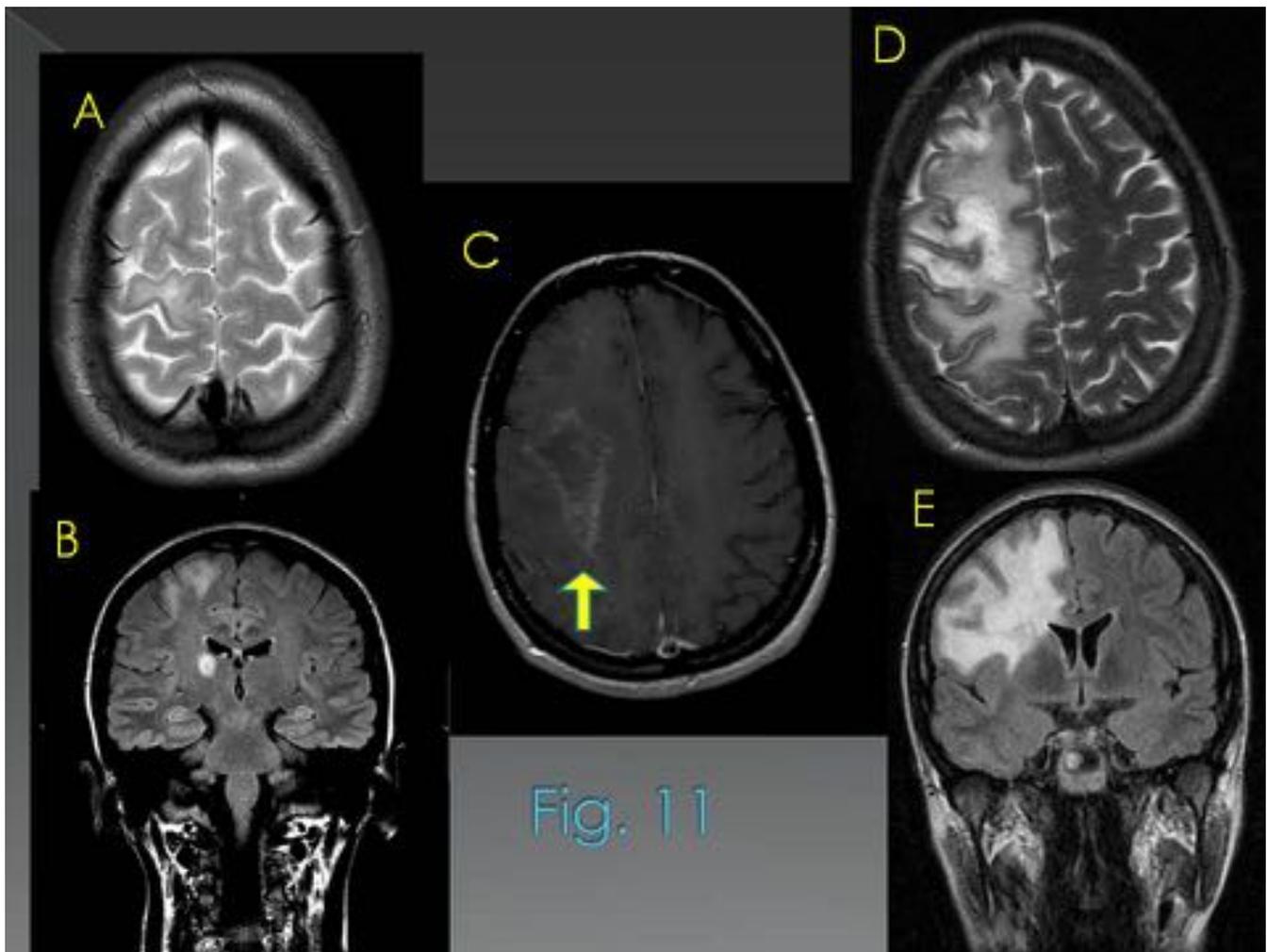


Fig. 11: SIRI. Paciente previamente diagnosticado de LMP (A,B). Hay un empeoramiento tras el inicio del TARGA. Imágenes T2 (D) y T2-FLAIR (E) muestran aumento del edema. Imagen axial T1 postcontraste (C) muestra realce tras la administración de contraste (flecha amarilla).

Conclusiones

Aunque la afectación cerebral en pacientes con infección por VIH es cada vez menos frecuente en los países desarrollados, es importante conocer estos diagnósticos, porque gracias a la disponibilidad de tratamiento antimicrobiano específico, muchas de estas alteraciones son potencialmente tratables, por lo que se requiere un diagnóstico precoz para mejorar el pronóstico.

Bibliografía / Referencias

Smith AB, Smirniotopoulos JG, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: central nervous system infections associated with human immunodeficiency virus infection: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 28 (7): 2033-58. doi:10.1148/rg.287085135

Clifford DB, Ances BM. HIV-associated neurocognitive disorder. *Lancet Infect Dis.* 2013;13 (11): 976-86. doi:10.1016/S1473-3099(13)70269-X

Alkali NH, Bwala SA, Nyandaiti YW, Danesi MA. NeuroAIDS in sub-Saharan Africa: A clinical review. *Ann Afr Med* 2013;12:1-10 doi:10.4103/1596-3519.108242

Matinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, Gajofatto A, Concia E, Vento S, et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1317-27. doi: 10.1007/s00415-015-7713-8.

Nelson C A, Zunt JR. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011 Nov;53(9):915-26. doi: 10.1093/cid/cir508

Rangarajan K, Das CJ, Kumar A, Gupta AK. MRI in central nervous system infections: A simplified patterned approach. *World Journal of Radiology.* 2014;6(9):716-725. doi:10.4329/wjr.v6.i9.716.

Narvid J, Rehani B, Talbott, J. F. (2015), Diagnostic Performance of Brain MRI in Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Neuroimaging.* 2015 Sep 11. doi: 10.1111/jon.12291.