

Citar como:

Cámara-Reyes RR, Zuñiga-Rosas MA, Díaz-Carrión EG. Uso de la biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en una paciente VIH positivo. Reporte de caso. Rev Méd Hered. 2024; 35(4): 231-237. DOI: 10.20453/rmh.v35i4.5670

Recibido: 17/07/2024

Aceptado: 26/09/2024

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no tienen relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado y no tienen otras relaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo. Asimismo, los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de autoría:**RRCR, MAZR, EGDC:**

Participaron en el todo el proceso de elaboración del artículo, desde la concepción, redacción, revisión crítica y aprobación final del manuscrito. Aceptan ser responsables de todos los aspectos del manuscrito.

Correspondencia:

Ramón Rolando Cámara Reyes
Dirección: Av. General Salaverry
1252 Jesús María
Teléfono: (+51) 942016661
Correo electrónico: ramon.camara.03@gmail.com



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© Revista Médica Herediana

Uso de la biopsia y la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral en una paciente VIH positivo. Reporte de caso

Use of biopsy and polymerase chain reaction for the diagnosis of cerebral toxoplasmosis in an HIV-positive female patient. A case report

Ramón R. Cámara-Reyes^{1,a} , Marco A. Zuñiga-Rosas^{1,b} ,
Eddie G. Díaz-Carrión^{1,b} 

¹ Hospital Alberto Sabogal Sologuren. Callao, Perú.

^a Médico Residente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

^b Médico Asistente Medicina Enfermedades Infecciosas y Tropicales.

RESUMEN

La infección por *T. gondii* es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas con VIH, presentándose como toxoplasmosis cerebral o encefalitis toxoplásmica especialmente en aquellos con inmunosupresión significativa. Se presenta el caso de una gestante con diagnóstico de infección por VIH que cursó con signos de focalización y trastorno del sensorio durante el segundo trimestre de gestación, encontrándose una lesión intracerebral en estudios de imágenes, que fue diagnosticada de toxoplasmosis cerebral mediante biopsia cerebral y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). Luego de recibir tratamiento específico mostró mejoría clínica e imagenológica. Consideramos que el principal aporte a la práctica clínica de nuestro caso es el hecho de implementar pruebas moleculares diagnósticas en el estudio de lesiones ocupantes de espacio cerebral, que, si bien tienen ciertos patrones características a nivel de imágenes, estas no son patognomónicas y requieren un contexto clínico adecuado, desaconsejando prácticas habituales como el diagnóstico a base de pruebas terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Toxoplasmosis cerebral, biopsia, reacción en cadena de la polimerasa, embarazo, infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA.

SUMMARY

Infection by *T. gondii* is a significant cause of morbidity and mortality among people infected with HIV. The disease presents cerebral or encephalic

involvement, especially among severely immunosuppressed patients. We present the case of HIV-infected pregnant women who presented with focal neurological manifestations during the second trimester of gestation. A single intracerebral lesion was found on brain imaging, and a brain biopsy and PCR identified toxoplasmosis. She improved clinically and radiographically after receiving proper treatment. The main contribution of our case is implementing a molecular test to define the diagnosis instead of a therapeutic challenge that may not make the diagnosis.

KEYWORDS: Toxoplasmosis Cerebral, Biopsy, Polymerase Chain Reaction, Pregnancy, AIDS-Related Opportunistic Infections.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad zoonótica causada por *Toxoplasma gondii* que a nivel mundial afecta aproximadamente al 30% de la población susceptible. Se estima que las personas afectadas en los Estados Unidos y el Reino Unido se encuentran entre el 8 y 22%, a comparación de Europa, América del Sur y Centroamérica, donde el rango estimado varía entre 30 y 90%.⁽¹⁾

En la gran mayoría de las personas inmunocompetentes, suele ser benigna, frecuentemente asintomática o similar a un cuadro gripal. En menos del 10% de los casos, puede ocurrir un síndrome similar a una mononucleosis pudiendo ser fatal en individuos inmunocomprometidos⁽²⁾. Con relación a ello, la infección por *T. gondii* es una causa importante de morbilidad y mortalidad en personas infectadas con VIH, siendo la reactivación la causa más común de Toxoplasmosis presentándose como Encefalitis toxoplásmica (ET), especialmente en aquellos con inmunosupresión significativa.⁽³⁾

Clásicamente el diagnóstico de toxoplasmosis cerebral requiere identificar características clínicas compatibles con ET (inespecíficas y poco fiables), estudios serológicos, identificar hallazgos radiológicos o identificar el microorganismo en una muestra de biopsia⁽⁴⁾. Sin embargo, la variación en la sensibilidad y especificidad, y el consumo de tiempo en comparación a la alta sensibilidad y especificidad de los métodos moleculares, hacen necesario el mayor uso de estas últimas para la detección de *T. gondii*.⁽⁵⁾

El objetivo de este reporte fue mostrar el caso de una gestante con diagnóstico de infección por VIH, quien en el segundo trimestre cursó con ET diagnosticada a través del uso de la biopsia cerebral y reacción en cadena de polimerasa (PCR), en el contexto de una paciente con una lesión ocupante cerebral que se sospechaba de

una tumoración neoplásica como principal diferencial y en quien se desconocía inicialmente su estado de inmunodeficiencia. Se resalta la importancia de la biopsia cerebral y el uso de pruebas moleculares para el diagnóstico oportuno.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 40 años procedente de Callao, con grado de instrucción secundaria incompleta, estado civil conviviente y ama de casa; sin hábitos nocivos, ni viajes recientes durante el último año ni crianza de animales. Sin antecedentes patológicos y quirúrgicos, tuvo dos parejas sexuales varones. Antecedente de un parto vaginal a término sin complicaciones, no abortos, cursando embarazo de 21 semanas sin controles prenatales. Antecedente de vacunación completa, no alergia medicamentosa ni alimentaria.

Tenía un tiempo de enfermedad de un mes de evolución caracterizado por cefalea holocraneana tipo opresiva de moderada intensidad asociada a náuseas y vómitos de contenido alimentario incoercibles. Acudió a un hospital nivel I de EsSalud, siendo internada en el área de emergencia con funciones vitales estables y latidos cardiacos fetales presentes. Al examen neurológico se encontró tendencia al sueño, orientada parcialmente en tiempo, espacio y persona; escala de Glasgow (EG) 14 puntos, no signos meníngeos ni focalización. Cinco horas después, se observó deterioro neurológico significativo, presentando anisocoria, EG 11 puntos, hemiparesia izquierda y bradicardia, pasando al área de shock trauma. La paciente fue estabilizada junto al feto, realizándose luego la transferencia a nuestro hospital, un hospital de nivel IV-4 (EsSalud).

A su ingreso, se realizó una tomografía cerebral con contraste (figura 1) cuyo informe fue "Masa isodensa de 30 x 25 mm, que realza periféricamente con el contraste en lóbulo parietal derecho con edema perilesional extenso comprometiendo lóbulo frontal

y temporal ipsilateral. Línea media con desviación marcada hacia la izquierda; ventrículo lateral tercer ventrículo ipsilateral colapsados.”, concluyendo en probable neoplasia maligna cerebral derecha. La evaluación por el servicio de obstetricia mostró gestación única activa normal de 21 semanas por biometría fetal con crecimiento fetal adecuado.

Un día después de su ingreso, se decidió realizar craneotomía descompresiva de emergencia por el deterioro neurológico marcado que presentaba por probable cuadro neoplásico. Durante su estancia, se realizó una resonancia magnética (RMN) cerebral más espectroscopía (figura 2) cuyo informe fue: “Lesión nodular parietal derecha subcortical de 28 x 27 x 27 mm con volumen de 10,2 ml, captación irregular de contraste, asimismo múltiples lesiones focales nucleares cortico-subcorticales de ambos hemisferios cerebrales, así como en ganglios basales a predominio de núcleos lenticulares con medidas de 5-10 mm. En tronco encefálico pequeño nódulo en puente paramediano, así como en ambos hemisferios cerebelosos. A la espectroscopía lesiones con pico de lípido visto en proceso inflamatorio granulomatoso y neoformativo altamente necrosados”.

Al no determinarse la etiología de la tumoración reportada y junto al informe de la RMN, se decidió realizar la exéresis de tumor cerebral, solicitándose en la muestra, estudio anatomopatológico, PCR para *Toxoplasma gondii* y PCR MTB/RIF Ultra para detección de *Mycobacterium tuberculosis*. La paciente fue evaluada por el servicio de Medicina de Enfermedades Infecciosas, ante la sospecha de estado de inmunosupresión secundaria, se realizó ELISA-VIH de cuarta generación cuyo resultado fue reactivo, prueba que no había sido solicitada antes de la evaluación de dicho servicio. Asimismo, por probable cuadro de toxoplasmosis cerebral, se inició tratamiento

empírico con Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX/TMP) 400/80 mg a dosis de 4 ampollas cada 12 horas.

A los 13 días de iniciado SMX/TMP se obtuvo el reporte anatomopatológico de la biopsia cerebral, informando de la presencia de bradizoitos, hallazgos sugerentes de toxoplasmosis cerebral (figura 3); la PCR de la biopsia cerebral fue positiva solo para *Toxoplasma gondii*. El recuento de CD4 fue 6 células/mm³, CD8 181 células/mm³, índice CD4/CD8 0,04 y carga viral VIH en 3 160 000 copias/ml. Se descartaron otras coinfecciones con resultados negativos de ensayo de flujo lateral para *Cryptococcus neoformans*, baciloscopias seriadas de muestras de esputo, orina, heces y aspirado gástrico y prueba de lipoarabinomano en orina de flujo lateral para tuberculosis.

A los 18 días de tratamiento con SMX/TMP se inició tratamiento antirretroviral con Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina 300/200 mg una tableta diaria + Raltegravir 400 mg una tableta cada 12 horas. Al día 38 de tratamiento con SMX/TMP se realizó una RMN cerebral control (figura 4) que mostró disminución del volumen de las lesiones y menor edema vasogénico postquirúrgico y colección hemática residual, y a la espectroscopía las lesiones mostraron menor pico de lípido.

El día 43 de tratamiento, el servicio de obstetricia reportó óbito fetal. Al mes de tratamiento antirretroviral la carga viral para VIH fue 144 copias/ml.

Finalmente, paciente fue dado de alta con evolución favorable, habiendo recibido 50 días de tratamiento con SMX/TMP, continuando profilaxis secundaria, esquema antirretroviral indicado y seguimiento por consultorio externo, que fue interrumpido por pérdida del seguro social EsSalud de la paciente.

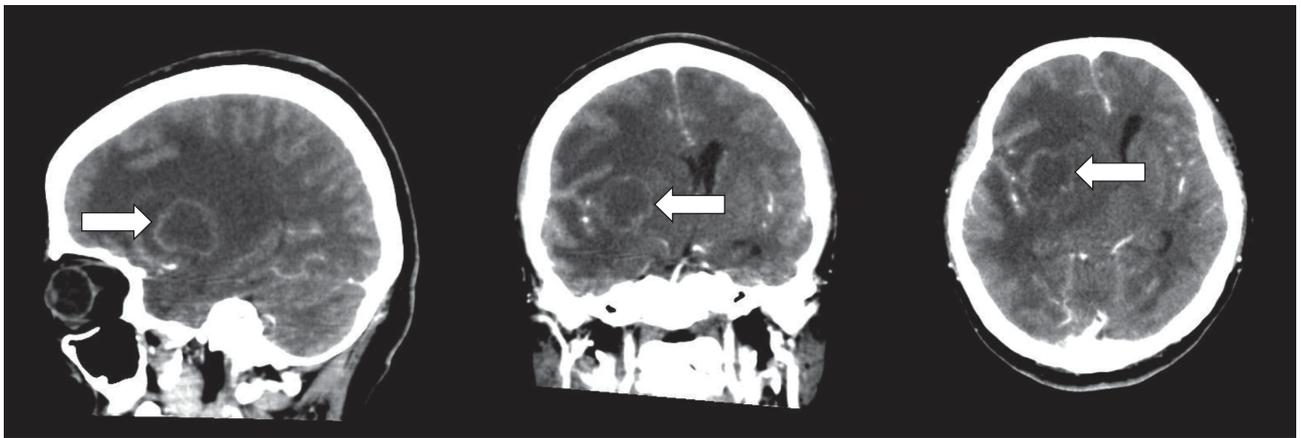


Figura 1. Tomografía cerebral contrastada en corte sagital, coronal y axial respectivamente. Muestra lesión isodensa de 30 x 25 mm, con realce periférico con el contraste en lóbulo parietal derecho con edema perilesional extenso (flechas).

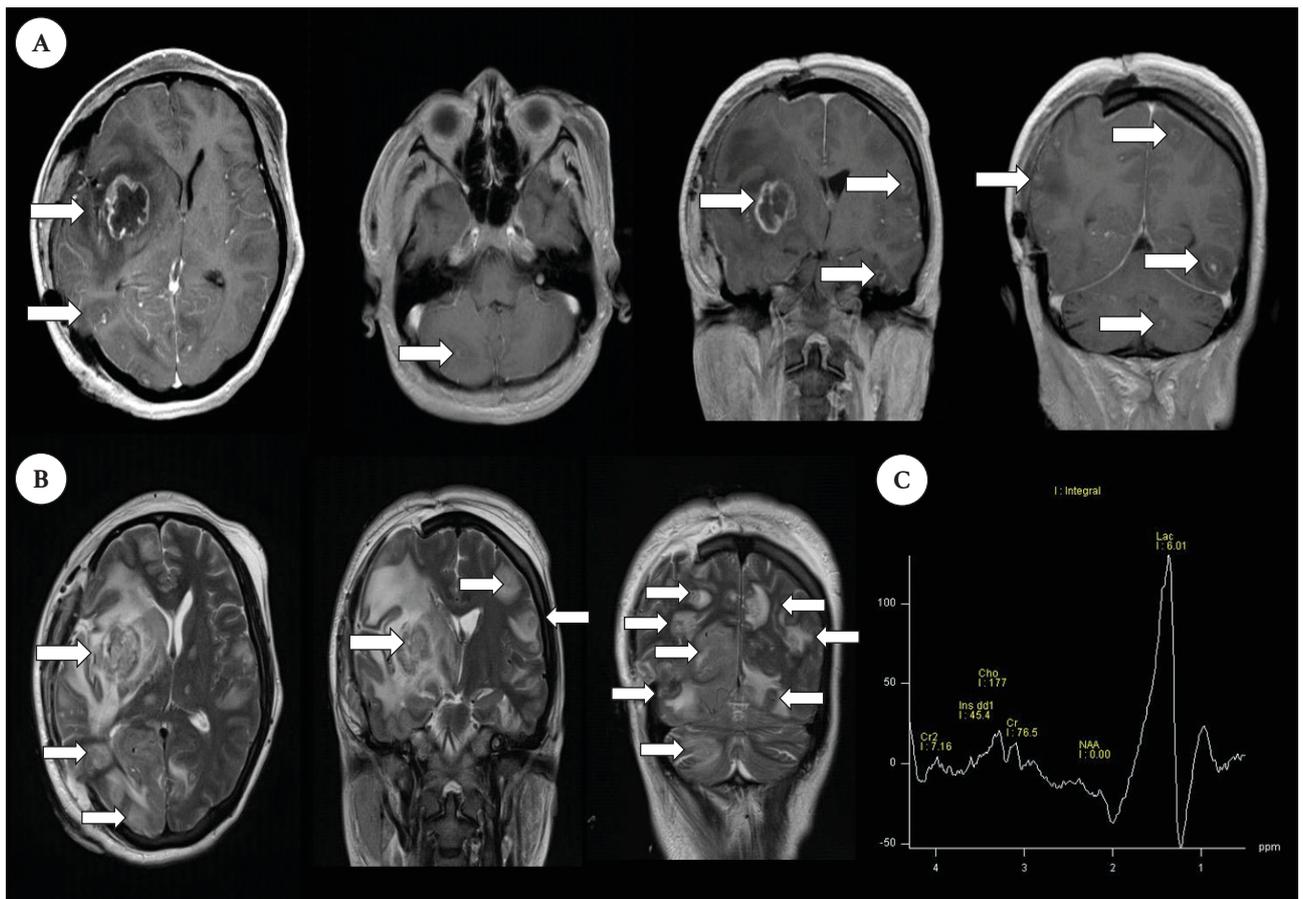


Figura 2. RMN cerebral: **A:** múltiples lesiones focales supra e infratentoriales, la más prominente a nivel de región subcortical del lóbulo parietal derecho en T1 (flechas) y **B:** T2 en cortes axiales y coronales (flechas). **C:** Espectroscopía con pico de lípidos.

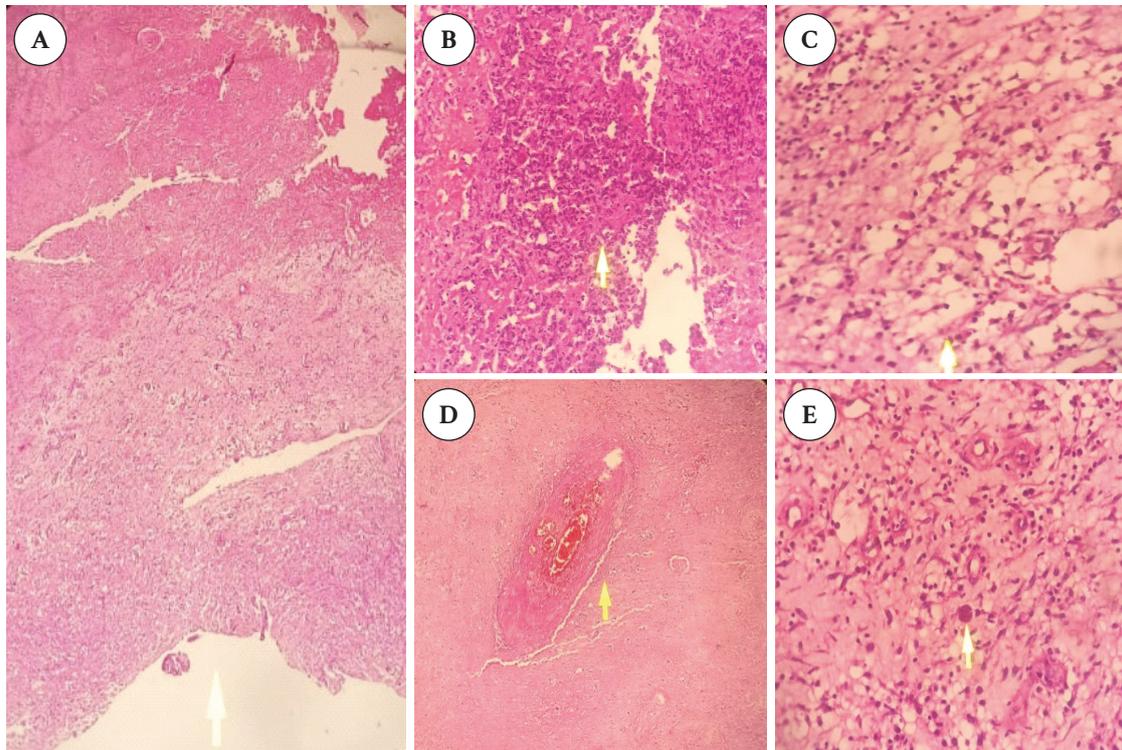


Figura 3. Biopsia de tumor cerebral insular derecho con tinción hematoxilina-eosina: **A:** vista panorámica con necrosis central con zona de gliosis periférica reactiva, aumento 10X; **B:** infiltrado mixto linfo-plasmocitario, aumento 20X; **C:** zona de gliosis reactiva, aumento 100X, **D:** vasculitis secundaria a proceso infeccioso, aumento 100X; **E:** en medio de la gliosis se observa los bradizoitos de *Toxoplasma gondii* (flecha), aumento 100X.

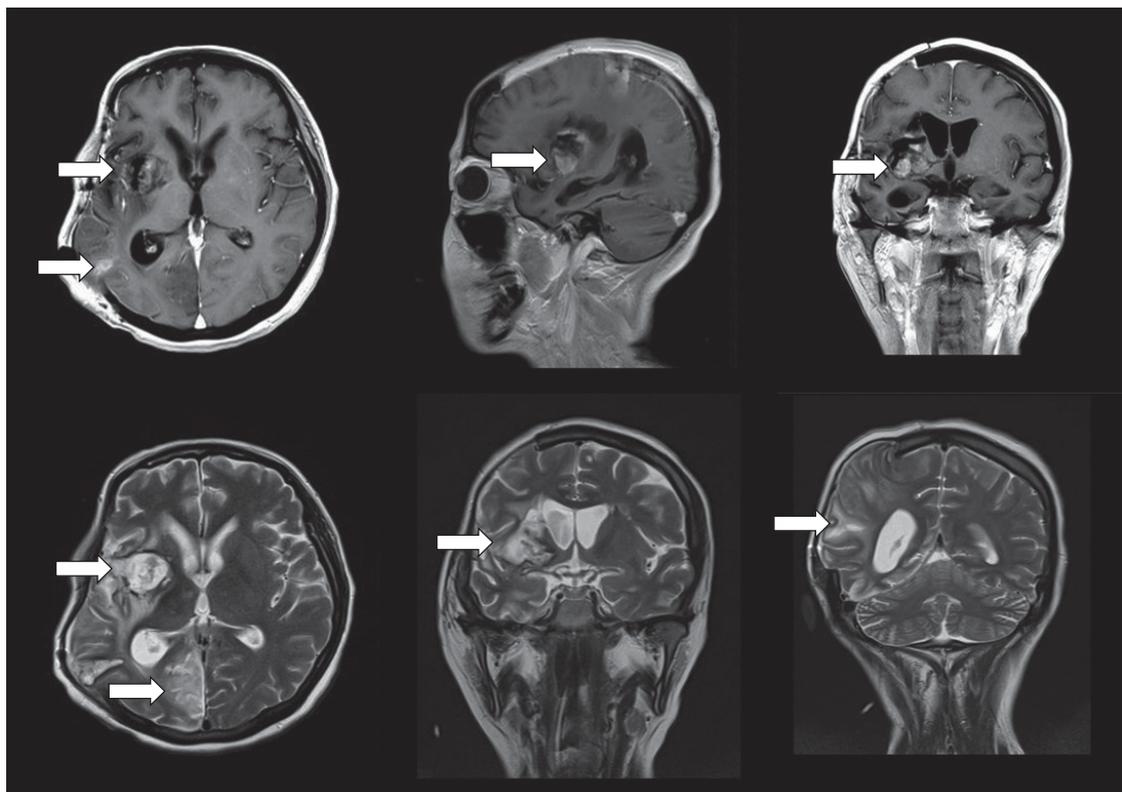


Figura 4. RMN cerebral + espectroscopía: imágenes control donde se evidencia mejoría.

DISCUSIÓN

La toxoplasmosis cerebral es uno de los principales problemas del sistema nervioso central (SNC) que afecta a las personas con infección por VIH, especialmente en aquellas zonas demográficas con alta carga de la enfermedad ⁽⁶⁾. En ese contexto, los algoritmos diagnósticos ante la presencia de lesiones intracraneales focales incluyen en primer lugar la serología IgG para toxoplasma, siendo a menudo positiva con antecedente de una exposición previa, ya que frecuentemente la ET es secundaria a una reactivación. Sin embargo, puede ser seronegativa en una infección primaria o inmunosupresión severa, debido a la incapacidad de producir anticuerpos detectables ⁽⁷⁾. Por otra parte, el estudio del líquido cefalorraquídeo no suele ser contributivo, ya que las lesiones parenquimatosas cerebrales pueden no extenderse al espacio subaracnoideo. ⁽⁷⁾

Los estudios de imagen, como la RMN con espectroscopía, son útiles para la detección de este tipo de lesiones, define mejor la forma y extensión, así como lesiones en fosa posterior. Asimismo, proporciona información sobre alteraciones metabólicas producidas por características químicas únicas de metabolitos específicos ⁽⁷⁾, resultando útil en el seguimiento de la resolución de lesiones identificadas por este medio. Sin embargo, cuando los pacientes no muestran mejoría de las lesiones en las imágenes en un promedio de dos semanas de iniciado un tratamiento empírico ⁽⁸⁾, el siguiente paso suele ser una biopsia cerebral.

En ese sentido, el diagnóstico diferencial de la ET incluye el linfoma del SNC, encefalopatía multifocal progresiva, tuberculosis, lesiones focales causadas por hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp*), nocardiosis cerebral y absceso cerebral piógeno ⁽⁹⁾. De esta manera, la biopsia cerebral tiene un alto rendimiento diagnóstico, por lo tanto, se recomienda si la ET parece poco probable desde el inicio, o si después del tratamiento empírico no hay mejoría clínica o radiológica en el tiempo establecido ⁽¹⁰⁾. Un estudio en China reportó en siete pacientes con SIDA con una lesión intracraneal biopsiada, dos casos de ET, con una mortalidad general del 14,3% no relacionada a la operación ⁽¹¹⁾. Asimismo, el uso del PCR en tiempo real para detección de *Toxoplasma gondii* en muestras biológicas, como el caso de la muestra obtenida por biopsia, tiene un alto grado de precisión diagnóstica específica (98-100%). ⁽¹²⁾

En conclusión, de manera habitual el diagnóstico de ET en un paciente VIH con inmunosupresión severa

es clínico e imagenológico. Sin embargo, en nuestra experiencia hemos observado múltiples casos con lesiones compatibles sin respuesta terapéutica en un tiempo promedio de dos semanas, en los que se ha tenido que probar otras opciones de tratamiento con diferentes tipos de respuesta; en este contexto es que resulta importante la biopsia cerebral con estudio anatomopatológico y molecular.

Consideramos que el principal aporte a la práctica clínica de nuestro caso es el hecho de implementar pruebas moleculares diagnósticas, siendo la principal fortaleza, en el estudio de lesiones ocupantes de espacio cerebral, que si bien las imágenes tienen ciertos patrones característicos, estos no son patognomónicos y requieren un contexto clínico adecuado (p.ej inmunosupresión), lo que permitiría alejarnos de la práctica médica como el diagnóstico en base a la prueba terapéutica, que durante en periodo de prueba pone en riesgo al paciente de presentar complicaciones y ensombrecer el pronóstico; todo esto simplemente por un problema meramente económico que impide implementar las pruebas moleculares.

Finalmente, consideramos que una de las limitaciones, fue que nuestra institución no realice los estudios moleculares; además, la ausencia de control prenatal de la paciente, así como el estado de inmunosupresión del paciente, que no es infrecuente en nuestra práctica clínica, resultaron en una mayor dificultad para el proceso diagnóstico.

Agradecimientos:

Agradecemos al servicio de Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren por la facilidad para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yu CP, Chen BC, Chou YC, Hsieh CJ, Lin FH. The epidemiology of patients with toxoplasmosis and its associated risk factors in Taiwan during the 2007-2020 period. *PLoS One*. 2023;18(8):e0290769. doi: 10.1371/journal.pone.0290769.
2. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Cerebral Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2020;34(1):e00115-19. doi: 10.1128/CMR.00115-19.
3. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, Zhu XQ, Liu Q. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis.

- Lancet HIV. 2017;4(4):e177-e188. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30005-X
4. Ozaras R, Karaismailoglu B, Vatan A, Hasiloglu Z, Sahin S, Oz B. Cerebral toxoplasmosis. *QJM*. 2016;109(7):491-492. doi: 10.1093/qjmed/hcw044
 5. Robert MG, Brenier-Pinchart MP, Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: recent advances and a look to the future. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(12):1529-1542. doi: 10.1080/14787210.2021.1941867
 6. Dian S, Ganiem AR, Ekawardhani S. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review. *Pathog Glob Health*. 2023;117(1):14-23. doi: 10.1080/20477724.2022.2083977
 7. Elicer I. Approach to an Intracranial Mass in Patients With HIV. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(9):43. doi: 10.1007/s11910-020-01058-y
 8. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4). e00057-17. doi: 10.1128/CMR.00057-17
 9. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. *Trop Parasitol*. 2016;6(2):129-135. doi: 10.4103/2229-5070.190817
 10. Zhang J, Liu X, Fu K, Xu C, Gong R, Liu L et al. Diagnostic Value and Safety of Stereotactic Biopsy in Acquired Immune Deficiency Syndrome Patients with Intracranial Lesions: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017; 98:790-799.e13. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.151
 11. Zhang JB, Fu K, Gong R, Liu XM, Chen LD, Zhang YX et al. Application of stereotactic biopsy for diagnosing intracranial lesions in patients with AIDS in China: Report of 7 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5526. doi: 10.1097/MD.00000000000005526
 12. Rostami A, Karanis P, Fallahi S. Advances in serological, imaging techniques and molecular diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Infection*. 2018;46(3):303-315. doi: 10.1007/s15010-017-1111-3.