

TRATAMIENTO EMPIRICO ANTI-TOXOPLASMA EN SIDA Y CHAGAS CEREBRAL

RELATO DE DOS CASOS, REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA Y PROPUESTA DE UN ALGORITMO

ANTONIO MONTERO¹, JOSE E. COHEN², DAVID P. MARTINEZ², ADRIA G. GIOVANNONI³¹ Area de Inmunodeficiencias, ² Servicio de Neurocirugía, ³ Servicio de Clínica Médica, Hospital de Emergencias Dr. Clemente Alvarez, Rosario

Resumen El *Trypanosoma cruzi*, agente causal de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es endémico en extensas áreas de América del Sur y Central, y existen numerosas comunicaciones documentando la invasión del sistema nervioso central por *T. cruzi* en pacientes con SIDA. Presentamos dos casos que ilustran claramente que el compromiso neurológico causado por *T. cruzi* resulta frecuentemente indistinguible de la toxoplasmosis del sistema nervioso central. Como el tratamiento precoz del Chagas neurológico ha sido asociado con una mayor sobrevida, y esta enfermedad es fácilmente diagnosticable mediante la identificación del agente en líquido cefalorraquídeo, proponemos que se realice sistemáticamente el estudio serológico de anticuerpos anti- *T. cruzi* en todos los pacientes con SIDA y diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral. En aquellos pacientes que sean reactivos para Chagas debería realizarse además el estudio sistemático del líquido cefalorraquídeo. O dicho en otras palabras, la imposibilidad para diferenciar clínicamente el compromiso neurológico por *T. cruzi* del causado por *Toxoplasma gondii* hace necesario replantear el abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones focales agudas del sistema nervioso central en pacientes con SIDA residentes o procedentes de áreas endémicas de Chagas.

Abstract *Empirical anti-toxoplasma therapy in cerebral AIDS and Chagas invasion. Presentation of two cases, survey of the literature and proposal of an algorithm.* *Trypanosoma cruzi* is the responsible agent of Chagas disease and is endemic in extended areas of South and Central America. There are many previous reports indicating that *T. cruzi* frequently involves the central nervous system in AIDS patients. Here, we present two cases illustrating that neurological involvement caused by *T. cruzi* frequently shows a clinical picture similar to that caused by *Toxoplasma gondii*. Since in neurological Chagas disease early treatment has been associated with a better outcome and considering that the diagnosis is easily reached by the detection of the agent in the cerebrospinal fluid, we propose a new algorithm for the management of AIDS patients presenting neurological focal lesions in endemic areas for *T. cruzi*.

La infección por *Trypanosoma cruzi* es endémica en extensas áreas de América del Sur y Central, y numerosas comunicaciones documentan la invasión del sistema nervioso central por *T. cruzi* en pacientes con SIDA. La dificultad para diferenciar clínicamente el compromiso neurológico por *T. cruzi* del causado por *Toxoplasma gondii*, y los beneficios del tratamiento precoz de la tripanosomiasis hacen necesario replantear el abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones focales agudas del sistema nervioso central en aquellos pacientes con SIDA que residan o procedan de áreas endémicas de Chagas.

Casos clínicos

Caso 1: Un paciente infectado por HIV de 38 años de edad consultó por hipersomnia y hemiparesia izquierda de instalación brusca, tras sufrir durante los dos últimos meses de astenia progresiva, pérdida de peso, y trastornos de la sensibilidad en el miembro inferior izquierdo.

A la admisión apareció estuporoso, con hemiparesia izquierda y Babinsky homolateral. Una tomografía computada de cráneo (TC) mostró una masa anular hipodensa parietal derecha rodeada por marcado edema perilesional que reforzaba con contraste. Los principales resultados de laboratorio fueron un recuento de células CD4+ de $125 \times 10^6/l$ y serología reactiva para *Trypanosoma cruzi* por ELISA, Machado-Guerreiro (MG) e inmunofluorescencia indirecta (IFI).

De acuerdo al protocolo habitual para el tratamiento de las lesiones encefálicas anulares en pacientes con SIDA, se inició tratamiento anti-toxoplasma con sulfadiazina y pirimetamina. 48 horas más tarde apareció un evidente deterioro neurológico, con midriasis fija bilateral y ausencia de respuesta motora al dolor. Una segunda TC demostraba una clara expansión del área de edema. Una biopsia cerebral realizada al 5° día de in-

Recibido: 12-VIII-1998

Aceptado: 25-VIII-1998

Dirección postal: Dr. Antonio Montero, Dorrego 156, 2000 Rosario, Argentina
Fax: 54-041-402768; E-mail: amontero@sede.unr.edu.ar

ternación reveló formas amastigotes de *Trypanosoma cruzi*, y se observaron ejemplares de *Trypanosoma cruzi* en sangre y líquido cefalorraquídeo mediante la tinción de Giemsa. El paciente recibió tratamiento con nifurtimox, pero falleció tres días después.

Caso 2: Un paciente de 27 años de edad, adicto a drogas por vía intravenosa e infectado por HIV ingresó con una paresia del miembro superior derecho de 48 h de evolución y cefaleas frontales intensas desde siete días atrás. Al examen físico aparecía febril (38°C), alerta y orientado pero disártrico. El recuento de células CD4+ fue de 62 x 10⁶/l. Una TC mostró una imagen anular de 3 cm de diámetro y densidad intermedia que reforzaba con contraste y aparecía rodeada de edema perilesional en el lóbulo frontal izquierdo. Era evidente un efecto de masa que desplazaba la línea media cerebral y colapsaba parcialmente el ventrículo izquierdo.

Ante la sospecha clínica de toxoplasmosis del sistema nervioso central se inició tratamiento empírico anti-toxoplasma con sulfadiacina más pirimetamina. Al 5° día de internación la disartria progresó hacia una afasia completa de expresión y el nivel de conciencia se deterioró progresivamente hasta llegar al coma. Una segunda TC mostró una importante extensión del edema comprometiendo casi todo el lóbulo frontal. La detección de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* por ELISA, MG e IFI fueron fuertemente reactivas. La tinción de muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo tomadas el mismo día mostraron abundantes ejemplares de *Trypanosoma cruzi* mediante la tinción de Giemsa. Se inició tratamiento con nifurtimox, pero el paciente falleció al noveno día de internación.

Discusión

La forma crónica de la enfermedad de Chagas se asocia con miocardiopatía⁹, megacolon¹² y megaesófago¹⁶ en pacientes inmunocompetentes. Otras manifestaciones como parálisis espástica, deficiencia mental y síntomas cerebelosos son menos frecuentes, aunque se han reportado ocasionalmente en pacientes seropositivos para el *Trypanosoma cruzi* sin compromiso neurológico previo^{6, 7}.

La forma aguda de la enfermedad de Chagas es usualmente leve y presenta una mortalidad menor al 15%⁹. Tras la inoculación, los parásitos se multiplican en el sitio de entrada para diseminarse en forma sistémica, mostrando especial predilección por el miocardio, donde ocasionalmente producen miocarditis severas. El *Trypanosoma cruzi* invade también el sistema nervioso central durante su diseminación aguda, y se ha comunicado su frecuente hallazgo en líquido cefalorraquídeo⁶. Aunque es infrecuente que los pacientes inmunocompetentes sufran meningoencefalitis chagásica durante la infección aguda, su comienzo es agudo y habitualmente tiene un curso fatal¹⁵.

Como la rama celular del sistema inmune es necesaria para limitar la replicación del *Trypanosoma cruzi*, la inmunosupresión causada por HIV permite que la infección se reactive con la consiguiente reaparición de parasitemia y el consiguiente riesgo de meningoencefalitis aguda y carditis^{2, 4, 10, 11, 15, 16, 17}.

Al igual que en el caso de la toxoplasmosis cerebral, no existen imágenes patognomónicas de Chagas

identificables mediante métodos de diagnóstico por imágenes, como TC o resonancia magnética nuclear, habiéndose reportado una amplia gama de imágenes focales, desde imágenes infiltrativas hasta pseudotumorales².

Toxoplasma gondii y *Cisticercus cellulosae* son considerados en la literatura médica¹² como los agentes más frecuentemente hallados en las lesiones focales del encéfalo que pueden aparecer en SIDA. En Sud-América, existe evidencia de que la enfermedad de Chagas crónica efectivamente se reactiva en pacientes con SIDA, pudiendo presentarse como masas cerebrales indistinguibles de otros procesos, las que frecuentemente son tratadas empíricamente como toxoplasmosis. Como el tratamiento con beznidazol seguido por itraconazol y fluconazol han sido asociados con una significativa mejoría clínica y radiológica¹⁹ el diagnóstico y tratamiento precoz resultan de la mayor importancia.

Curiosamente, la influencia de las normas diagnósticas y terapéuticas aplicadas internacionalmente ha determinado que no se tenga en cuenta el Chagas como diagnóstico a considerar en este tipo de pacientes, aunque existen al menos tres circunstancias que obligan a hacerlo: 1) Argentina presenta una enorme población infectada por *Trypanosoma cruzi*; 2) al igual que HIV, el *Trypanosoma cruzi* es transmisible por la sangre, y su prevalencia es mayor en adictos a drogas por vía intravenosa; 3) el compromiso neurológico de la enfermedad de Chagas puede diagnosticarse fácilmente identificando el parásito en líquido cefalorraquídeo⁶, como lo demuestran los casos presentados.

En base a esta evidencia, consideramos que el algoritmo usado para manejar las lesiones focales agudas del sistema nervioso central en infectados por HIV debería replantearse en países donde la enfermedad de Chagas es endémica, por cuanto el clásico inicio de terapia empírica anti-toxoplasma con reevaluación tomográfica a los quince días no toma en cuenta la posibilidad de Chagas neurológico, pudiendo ocasionar de este modo un retraso diagnóstico y terapéutico potencialmente fatal.

En su reemplazo, proponemos que todos los infectados por HIV que presenten lesiones neurológicas focales y habiten países con una elevada prevalencia de Chagas sean estudiados serológicamente para Chagas mediante ELISA, MG o IFI, y que se estudie la presencia de parasitemia mediante técnica de gota gruesa en los casos seropositivos. Cuando se detecte parasitemia, y con la debida precaución a la posible hipertensión endocraneana presente, debería realizarse una punción lumbar buscando *Trypanosoma cruzi* en el sedimento de centrifugado del líquido cefalorraquídeo mediante la coloración de Giemsa (Fig. 1).

El algoritmo de manejo propuesto permitiría el correcto diagnóstico y tratamiento precoz a un costo exiguo,

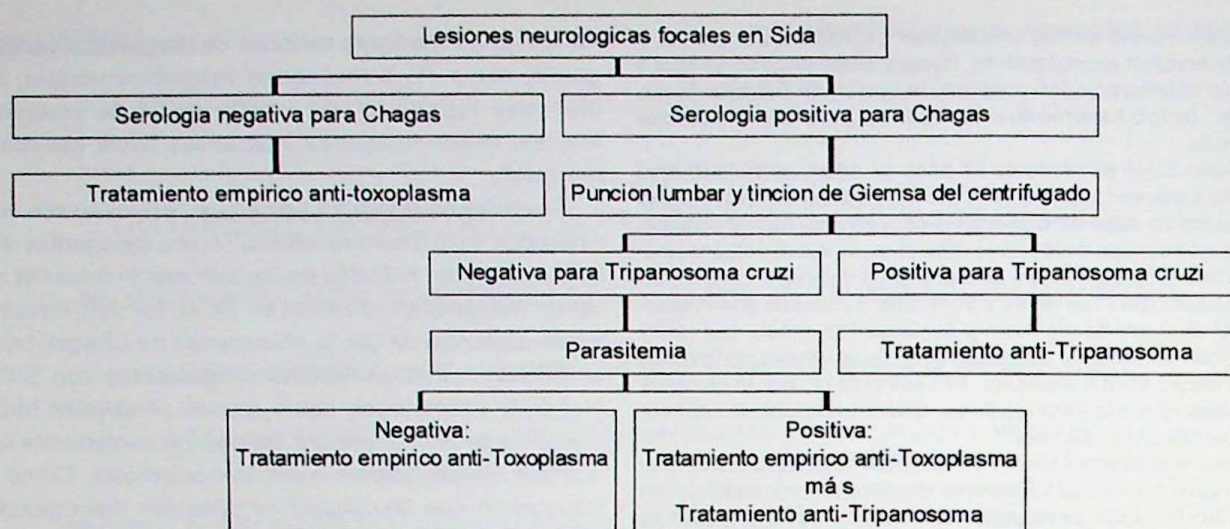


Fig. 1.- Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones neurológicas focales en Sida en área endémicas para enfermedad de Chagas.

obviando el retardo inadmisibles que ocasiona la actual indicación sistemática de tratamiento empírico antitoxoplasma.

Bibliografía

- Ben Younes-Chennoufi A, Said G, Eisen H, Durand A, Hontebeyrie-Joskowicz M. Cellular immunity to *T. cruzi* is mediated by helper T cells (CD4+). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82: 84-9.
- Del Castillo M, Mendoza G, Oviedo J, Pérez Bianco RP, Anselmo AE, Silva M. AIDS and Chagas disease with central nervous system tumor-like lesion. *Am J Med* 1990; 88: 693-4.
- Ferreira MS, Nishioka SA, Rocha A. Acute fatal *Trypanosoma cruzi* meningoencephalitis in the human immunodeficiency syndrome virus-positive hemophilic patient. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 723-7.
- Gluckstein D, Ciferri F, Ruskin J. Chagas disease: another cause of cerebral mass in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1992; 92: 429-32.
- Hagar JM, Rhimtoola SH. Chagas heart disease in the United States. *N Engl J Med* 1991; 325: 763-8.
- Hoff R, Texeira Rs, Carvalho JS, Mott KE. *Trypanosoma cruzi* in the cerebrospinal fluid during the acute stage of Chagas disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 604-6.
- Jorg Me, Bustamante AG, Peltier YA. Disfunción cerebral mínima como secuela de meningoencefalitis aguda por *Trypanosoma cruzi*. *Pren Med Arg* 1958; 59: 1658-69.
- Kirchoff LV, Gam AA, Gilliam FC. American trypanosomiasis (Chagas disease) in Central American immigrants. *Am J Med* 1987; 82: 915-20.
- Kirchoff LV. American trypanosomiasis (Chagas disease). A tropical disease now in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 639-44.
- Leiguarda R, Roncoroni A, Taratuto AL, Jost L, Berthier M, Nogues N, Freilij H. Acute CNS infection by *Trypanosoma cruzi* (Chagas disease) in immunosuppressed patients. *Neurology* 1990; 40: 850-1.
- Metze K, Maciel JA. AIDS and Chagas disease. *Neurology* 1993; 43: 447-8.
- Oddó D, Casanova M, Acuña G, Ballesteros J, Morales B: Acute Chagas disease (Trypanosomiasis americana) in acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1992; 23: 41-4.
- Pan American Health Organization. Health conditions in the Americas. Scientific Publication 524. Vol. 1. Washington DC: Pan American Health Organization, 1990; 160.
- Price RW, Worley JN. Management of neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. In: Sandle MA, Volverding PA (eds). *The medical management of AIDS*, Philadelphia: Saunders 1996; 261-88.
- Rocha A, Oliveira de Meneses AC, Moreira da Silva A, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MKN, et al. Pathology of patients with Chagas disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 261-8.
- Rosemberg S, Chavez CJ, Higuchi ML, Lopes MBS, Castro LHM, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. *Neurology* 1992; 42: 640-2.
- Sartori AM, López MH, Caramelli B, Duarte IS, Pinto P, Amato Neto V, et al. Simultaneous occurrence of myocarditis and reactivated Chagas disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1297-9.
- Schroeder KA, Mc Keever PE, Schaberg DR, Hoff JT. Effect of Dexametasone on experimental brain abscess. *J Neurosurg* 1987; 66: 264-269.
- Solari A, Saavedra H, Sepulveda C, Oddo D, Acuña G, Labarca J, et al. Successful treatment of *Trypanosoma cruzi* encephalitis in a patient with hemophilia and AIDS. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 255-9.