

ESTUDI DE CASOS

Varón africano de 49 años, SIDA, que acude a URGA por fiebre y convulsiones

49 years old african male, AIDS, attended in the emergency department because of fever and seizures

**Adelaida Rey¹, Héctor Rodrigo², Pilar Salvà¹, Elena Delgado³,
Paula Carrillo², Manuel del Río Vizoso³**

*1. Servicio de Medicina Interna 2. Servicio de Anatomía Patológica 3. Unidad de Hospitalización a Domicilio.
Hospital Universitario Son Espases*

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79

07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 3 – X – 2016

Aceptado: 26 – XII – 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.53

Resumen

Varón africano joven, diagnosticado de SIDA, mal cumplimentador, que ingresa en el hospital por fiebre, adenopatías dolorosas y convulsiones. Se detecta severa inmunosupresión y lesiones cerebrales y se trata de forma empírica con antimicrobianos de amplio espectro sin éxito, falleciendo durante la segunda semana de ingreso.

Palabras clave: SIDA, convulsión, lesión cerebral, adenopatías

Abstract

Young african male with AIDS and poor compliance of treatment admitted to the hospital with fever, painful adenopathies and seizures. Blood test showed severe immunodepression and the CT scan detected brain lesions. He received broad spectrum antimicrobials with no success, dying during the second week of admission.

Keywords: AIDS, seizure, brain lesion, adenopathies

Caso clínico

Varón africano de 49 años que vivía en España desde hacía 14 años, mal cumplimentador, diagnosticado de VIH C3 en 2008 asociado a nefropatía. En marzo de 2011 ingresó por toxoplasmosis cerebral que, como secuelas, dejó paresia braquial izquierda y crisis comiciales. En agosto de 2011 fue diagnosticado de meningitis tuberculosa con posterior diseminación pulmonar y urinaria por lo que recibió tratamiento con 4 fármacos, que realizó de manera correcta bajo tutela.

En junio de 2015 acudió a urgencias de nuestro hospital por fiebre y malestar general. Solicitó el alta voluntaria 10 días antes de otro hospital donde había ingresado para estudio de una tumoración submandibular. Durante su estancia en urgencias presentó un episodio convulsivo, estaba estuporoso, refería cefalea y dolor de una adenopatía submandibular. En la exploración física se objetivaron adenopatías submandibulares, supraclaviculares, axilares e inguinales dolorosas a la palpación.

Se le realizó analítica que mostró leucopenia a expensas de severa linfopenia, anemia normocítica, empeora-

miento de su función renal y PCR elevada; hemocultivos, urocultivo y coprocultivo que fueron negativos. Los predictores de inmunidad celular mostraban carga viral de 334.900 copias/ml y CD4 2 cel/uL (1%) con cociente CD4/CD8: 0.02.

La TAC craneal con contraste mostró lesiones intra y extra axiales. En la TAC toraco-abdomino-pélvico no se apreciaban adenopatías hiliares pero sí pequeñas adenopatías axilares y lesiones pulmonares parcheadas bilaterales en ambos ápex.

Durante su estancia en planta se inició antibioterapia con Daptomicina, Meropenem, Fluconazol y Septrim. Tras la negatividad de los hemocultivos se retiró antibioterapia y se sustituyó el fluconazol por voriconazol. Tras recibir el resultado del TAC cerebral y ante el empeoramiento de la paresia braquial izquierda, se inició Clindamicina, Pírimetamina, folínico y dexametasona sin mejoría, siendo exitus en el 11º día de ingreso.

Discusión

Ante un paciente con infección VIH e inmunosupresión avanzada debemos plantearnos un diagnóstico diferencial con varias etiologías concomitantes, adecuadas a la epidemiología del paciente.

La glomerulopatía colapsante asociada al VIH (más frecuente en raza negra), nos explicaría la función renal alterada. Típicamente cursa con proteinuria severa, rápidamente progresiva hacia la insuficiencia renal y ecográficamente los riñones son hiperecogénicos y de dimensiones normales¹ –como en nuestro caso–. Por esta enfermedad renal crónica el valor de B2-microglobulina no es significativo, aunque sí hay estudios que han demostrado su valor pronóstico en infección VIH.

Tomaré la fiebre como signo guía principal. He excluido las enfermedades autoinmunes porque suelen diagnosticarse en la fase de recuperación inmune de la infección VIH. Se sabe que los linfocitos CD4 son importantes en la patogenia de sarcoidosis y lupus, por lo que es poco probable que nuestro paciente las padezca con la severa inmunosupresión actual.

El 25-40% de pacientes VIH desarrollan al menos una neoplasia a lo largo de su vida, siendo el 10% linfomas². El linfoma no Hodgkin se ha relacionado con inmunosupresión grave y cargas virales de VIH elevadas. Es el tipo más frecuente, sobre todo el subtipo difuso de células grandes B³. Explicaría la bicitopenia, fiebre y adenopatías así como la afectación cerebral y pulmonar, aunque en ese caso sería raro no hallar adenopatías hiliares ni mediastínicas. El subtipo de linfoma primario de sistema nervioso central (SNC) podría explicarnos las lesiones cerebrales⁴, pero deberíamos buscar otra etiología para las adenopatías periféricas e infiltrados pulmonares.

La enfermedad de Castleman es un grupo heterogéneo de procesos linfoproliferativos que ocurren entre los 40-50 años, más frecuentemente en varones no caucásicos. Cursan con fiebre, adenopatías, elevación de reactantes de fase aguda pero se suelen relacionar con cifras de CD4 nadir superior a 200 cels/uL y típicamente se encuentra hepatoesplenomegalia en la exploración física, lo que lo hace poco probable en nuestro caso.

En el Sarcoma de Kaposi, además del subtipo asociado a SIDA (habitualmente con CD4 inferiores a 100 cels/uL) existe un subtipo endémico de África, por lo que la población africana con infección VIH tiene una mayor incidencia, siendo en la era pre-TARGA el tumor pulmonar más frecuente⁵. Puede afectar a glándulas salivales y adenopatías locales o al SNC con lesiones homogéneas e hiperdensas en la TAC –como en nuestro paciente–. Es raro no encontrar lesiones cutáneas, aunque hasta un 15% de las formas pulmonares cursan sin ellas⁶.

Las neoplasias pulmonares tienen una mayor incidencia en la población VIH, con un riesgo relativo (RR) de 2.2-4.7

respecto a la población general. Haber padecido cualquier infección previa supone un factor de riesgo pero no se ha objetivado relación con la inmunosupresión.

Entre las infecciones mencionaremos bacterias, virus y hongos. Respecto a las bacterias hay que destacar las micobacterias atípicas, siendo *M. avium complex* y *M. kansasii* las más frecuentes. Ambas explicarían la afectación pulmonar, las adenopatías y la fiebre, pero apenas existen casos descritos de afectación de SNC⁷, lo que las hace poco probables.

La infección por *M. tuberculosis* podría explicar toda la clínica, aunque suele manifestarse con cifras de CD4 más elevadas y este paciente había recibido tratamiento antituberculostático supervisado durante 12 meses, lo que la convierte en menos probable.

Ciertas bacterias, como *Nocardia* y *Rhodococcus*, pueden invadir tejido pulmonar y SNC; también el *Actinomyces* (aunque este último suele hacerlo por contigüidad a través de afectación cutánea cérvico-facial), pero son altamente infrecuentes.

Entre los virus cabría destacar la encefalitis por *Citomegalovirus*, pero dado que nuestro paciente tenía carga viral indetectable la he descartado.

Entre los hongos destacaría el *Histoplasma capsulatum*, endémico en África, con potencial de causar infección diseminada a cualquier órgano, especialmente en individuos con CD4<100 cels/uL en los que puede cursar como un síndrome *sepsis-like*, con fallo multiorgánico y alta mortalidad. En la anatomía patológica es frecuente encontrar granulomas no caseificantes, y por TAC las lesiones cerebrales captan contraste⁸. Su tratamiento de elección sería la anfotericina B, no administrada a nuestro paciente probablemente por su función renal. Esta entidad nos explicaría todo el cuadro clínico y la mala evolución. Aún sin presentar la típica hepatoesplenomegalia ni adenopatías mediastínicas la considero una etiología muy probable.

El *Blastomyces* es más frecuente en EEUU pero también se han descrito casos en África. En su forma crónica los pacientes están asintomáticos y se encuentran lesiones pulmonares –infiltrados en ápex– y cerebrales –tanto intra como extra-axiales– aunque la afectación del SNC no supera el 5-10%⁹.

El *Criptococcus*, endémico de África Subsahariana afecta a individuos con CD4<100 cels/uL y cursa con fiebre, malestar general y cefalea. Su órgano diana más frecuente es el SNC¹⁰, con el criptococoma como lesión típica, localizada en espacio subaracnoideo o espacios perivasculares, distinto a las lesiones de nuestro caso. La aspergillosis invasiva aparece con CD4<50 cels/uL; su mayor factor de riesgo es haber padecido una infección oportunista previa. Hasta el 80% de los casos cursan con afectación pulmonar y aunque puede afectar al SNC, habitualmente es por contigüidad¹¹.

Imagen 1. Presencia de extenso edema alveolar con intenso infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares a nivel del espacio alveolar y del intersticio.

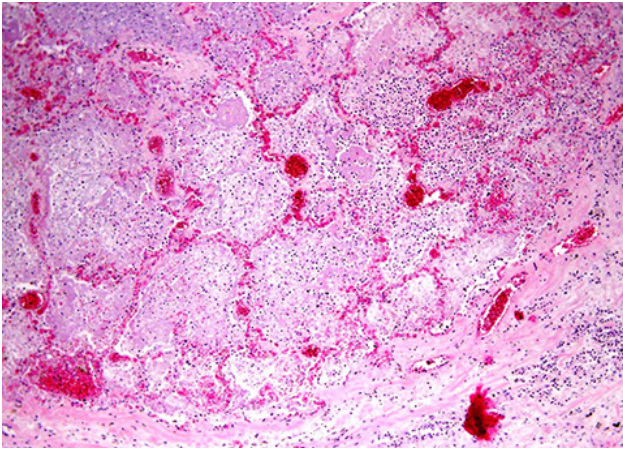


Imagen 2. Presencia de lesiones nodulares, bien delimitadas, con contenido necrótico calcificado y un halo pericapsular de infiltrado linfoplasmocitario crónico.

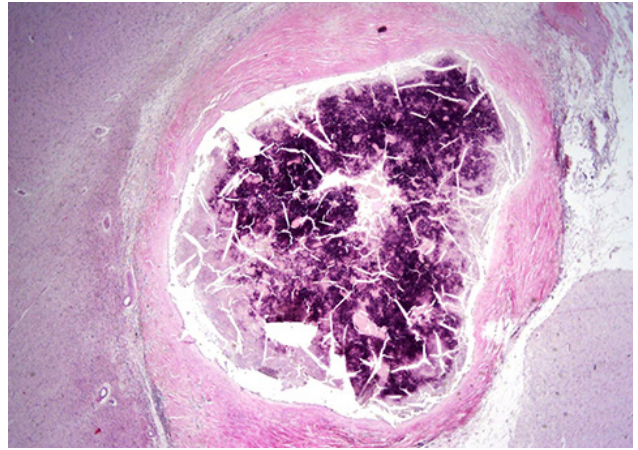


Imagen 3. Macrófagos cargados de microorganismos levaduriformes, con halo blanco perinuclear y gemaciones.

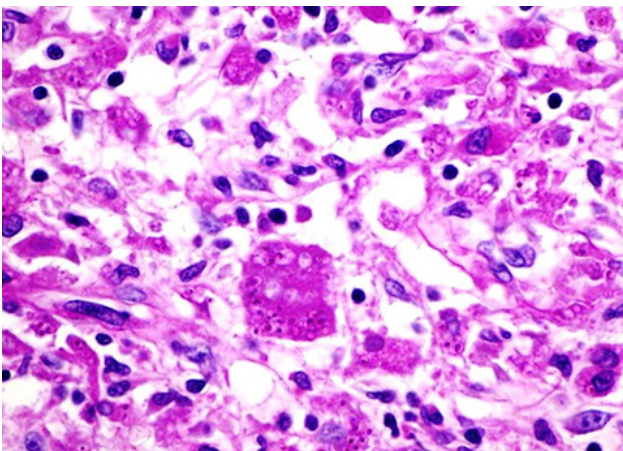


Imagen 4. Riñón con glomeruloesclerosis segmentaria y focal y cambios tubulointersticiales. Cambios de nefropatía asociada a VIH.

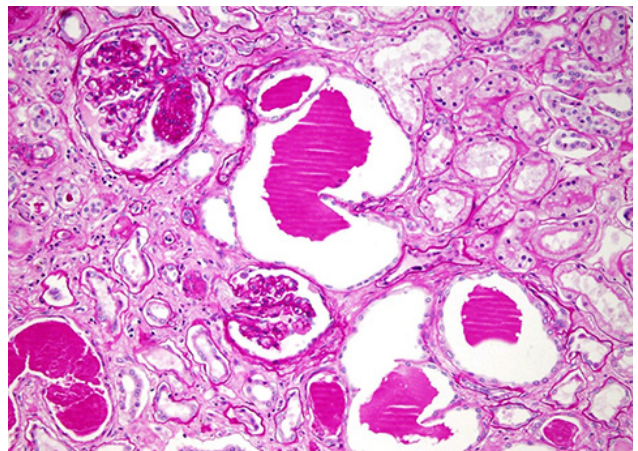
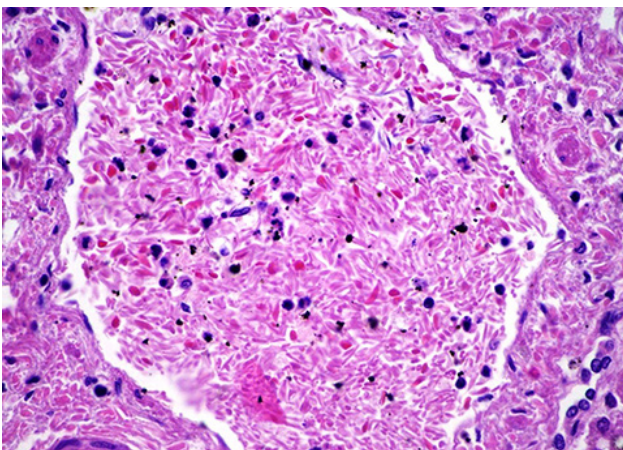


Imagen 5. Vena porta congestiva que muestran hematíes dismórficos de morfología falciforme.



La toxoplasmosis, entidad muy frecuente, con distribución mundial y hasta en un 30% por reactivación, tiene un diagnóstico de presunción basado en serología positiva, ausencia de profilaxis, $CD4 < 100$ cels/uL, clínica compatible e imagen sugestiva por TAC (realce en anillo y edema). En caso de cumplirse todos ellos –como en nuestro paciente– la probabilidad diagnóstica asciende al 90%^{12,13}.

La cisticercosis, endémica en África Subsahariana, afecta frecuentemente al SNC; los síntomas están directamente relacionados con la respuesta inmune del hospedador¹⁴, por lo que es poco probable en un paciente inmunosuprimido.

En resumen, considero que en este caso la etiología más probable es la histoplasmosis, coexistiendo toxoplasmosis cerebral. Sin datos suficientes para descartar vehementemente un linfoma, sarcoma de Kaposi o tuberculosis.

Anatomía Patológica

Hombre adulto de raza negra que al examen macroscópico muestra empastamiento de la región cervical y submaxilar izquierda. A nivel de las cavidades internas, se observa en la región cervical izquierda un conglomerado adenopático indurado. Los pulmones, aumentados de tamaño, mostraban marcada congestión de predominio en lóbulos inferiores y un exudado de aspecto purulento al corte. El corazón pesaba 486g, presentando al corte un grosor del ventrículo izquierdo de 2cm, sin signos de is-

quemia. Presencia de esplenomegalia con peso de 577g. Mucosa colónica con presencia de aisladas placas y úlceras a nivel de colon transverso. El cerebro no presenta alteraciones relevantes externamente, pero a los cortes seriados se observan dos lesiones nodulares en lóbulo parietal y frontal derechos, encapsuladas y con contenido de aspecto necrótico calcificado. También se observaron a nivel de los núcleos de la base y de la protuberancia unas lesiones de coloración amarillenta mal definidas.

El estudio microscópico revela a nivel pulmonar, de forma generalizada un intenso infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares neutrófilos intra-alveolares y en el intersticio, sin observarse granulomas (**Imagen 1**). Con técnicas de PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen no se observaron microorganismos. Se diagnostica de bronconeumonía bilateral aguda purulenta necrosante. A nivel cerebral, las lesiones del lóbulo frontal y parietal derechos descritas anteriormente, corresponden a lesiones necroinflamatorias, sin evidencia de microorganismos con tinciones especiales (**Imagen 2**). Las lesiones descritas en protuberancia y ganglios de la base se corresponden con nódulos necróticos con un ribete linfo-histiocitario, en el que se observan abundantes histiocitos que presentan en su citoplasma múltiples estructuras redondeadas, con halo blanco perinuclear, que tiñen con PAS y Grocott mostrando microorganismos levaduriformes intracitoplasmáticos con gemaciones, morfológicamente compatibles con *Histoplasma* (**Imagen 3**). Estos mismos microorganismos se observan también en el conglomerado adenopático cervical izquierdo y a nivel de las lesiones en la mucosa colónica. El diagnóstico fue confirmado por microbiología, obteniendo cultivo

positivo para *Histoplasma capsulatum* a nivel del líquido cefalorraquídeo y líquido ascítico. A nivel renal, destaca esclerosis segmentaria y focal sin hipertrofia podocitaria y cambios tubulares microquísticos compatibles con nefropatía por VIH (**Imagen 4**). En cuanto al sistema cardiovascular, el paciente presenta arterias coronarias con marcada aterosclerosis, así como presencia de placas de ateroma extensas a lo largo de toda la aorta torácica y abdominal. El corazón muestra hipertrofia miocitaria. Se observan signos de fallo multiorgánico/shock séptico generalizado (daño alveolar difuso, congestión esplénica, pancreatitis aguda, isquemia del área 3 de Rappaport). Como hallazgos incidentales se observa a lo largo de todo el estudio necrópsico, vasos congestivos que contenían hematíes dismórficos, con morfología alargada, falciforme (**Imagen 5**), y a nivel hepático la presencia de un nódulo bien delimitado constituido por proliferación ductular sobre un estroma fibroso en relación a un espacio porta, compatible con hamartoma peribiliar.

Los diagnósticos necrópsicos son:

1. Infección por VIH/C3 con infección diseminada por *Histoplasma*, bronconeumonía bilateral aguda purulenta necrosante, nefropatía asociada a VIH, lesiones necroinflamatorias residuales en córtex temporal derecho y parietal en paciente con antecedente de toxoplasmosis cerebral.
2. Shock séptico/fallo multiorgánico.
3. Signos de hipertensión arterial.
4. Hamartoma peribiliar.
5. Hematíes dismórficos (falciformes).

Bibliografía

1. GESIDA-SEIMC. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. Julio 2014.
2. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, Holmberg SD, Brooks JT; Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project and HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:728.
3. Bower M, Fisher M, Hill T, Reeves I, Walsh J, Orkin C, Phillips AN, Bansi L, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Gazzard B, Leen C, Pillay D, Schwenk A, Anderson J, Porter K, Gompels M, Sabin CA; UK CHIC Steering Committee. CD4 counts and the risk of systemic non-Hodgkin's lymphoma in individuals with HIV in the UK. *Haematologica* 2009; 94: 875.
4. Miranda G, Díaz C, Dellien H, Hermosilla H. Enfrentamiento imaginológico de las lesiones cerebrales en pacientes VIH. *Rev Chil Radiol* 2008; 14: 200.
5. Sigel K, Pitts R, Crothers K. Lung Malignancies in HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2016; 37: 267.
6. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC Cancer* 2008; 8:190.
7. Leibowitz MR, MD, Currier J., MD. Overview of nontuberculous mycobacteria (excluding MAC) in HIV-infected patients. Oct 2016. UpToDate.
8. Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21 Supl 1:S108
9. Pappas PG, Pottage JC, Powderly WG, Stratton CW, McKenzie S, Tapper ML, Chmel H, Bonebrake FC, Blum R, et al. Blastomycosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116:847.
10. Cameron ML, Bartlett JA, Gallis HA, Waskin HA. Manifestations of pulmonary cryptococcosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Rev Infect Dis* 1991; 13:64.
11. Baddley J, MD, MSPH. Epidemiology and clinical manifestations of pulmonary aspergillosis and invasive disease in HIV-infected patients. UpToDate 2016.
12. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO study groups. *Clin Infect Dis* 1999; 28:575.
13. Luft BJ, et al. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 15:21.
14. Anand KS, Wadhwa A, Garg J, Mahajan RK. HIV-Associated neurocysticercosis. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015; 14 (2): 120.