

ESCAPE VIRAL DE VIH EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Reporte de Caso

Dr. Diego Rubín; Licda. Gabriela Guzmán**; Licda. Sabrina Navas***;
Licda. Cristina Quintana***; Dra. Johanna Samayoa****

*Residente Tercer Año, Medicina Interna, Hospital Roosevelt; Psicóloga,
Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt** Químico Biólogo,
Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt ***Infectóloga, Clínica
de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt

RESUMEN

Introducción: El escape viral es una complicación del tratamiento Antirretroviral, que significa una recaída clínica y/o virológica, no detectable si se toma en cuenta solamente el concepto de carga viral baja o indetectable en plasma, definiéndose como: carga viral (CV) en Líquido Céfalorraquídeo (LCR) mayor a 50 copias/mm³ y, menor CV sanguínea en pacientes con antirretrovirales/6 meses. Incidencia: 37 casos/1000 personas año. Tratamiento: antirretrovirales de alta penetrancia a sistema nervioso central (SNC) valorando inmunoglobulinas, demostrando buenos resultados. **Diseño:** Reporte de caso **Objetivo:** Reportar caso de Escape Viral en SNC, tratado con Zidovudina/Inmunoglobulinas intravenosa a dosis altas. **Reporte de Caso:** Paciente consulta por cefalea de 1 mes y, alteración conductual. Consultó a Hospital Roosevelt, ingresa 12 días, descartando infección en SNC, y patologías psiquiátricas. Egreso: 6 de julio de 2015. Persiste alteración conductual, tornándose violento el 8 de julio de 2015, consultando.

Antecedente, VIH positivo (2011), mala adherencia, esquema actual: Lopinavir/Ritonavir, Abacavir y Lamivudina. TAC, Resonancia Magnética Nuclear y Angio-RMN cerebrales normales, CV sanguínea: 431 copias/ml; linfocitos TCD4 459 cels/mm³. Punción Lumbar (PL) sin proceso infeccioso, CV: 600,000 copias/ml, se sospecha Escape Viral en SNC, se inicia tratamiento con Zidovudina intravenosa, 2mg/kg por 48 horas. PL control: CV 300,000 copias/ml. Inició Inmunoglobulinas a 0.4g/kg/día por 5 días, PL: CV 6,000 copias/ml. Evaluado por psicología y egresado. **Resultados:** El caso ilustra adecuada respuesta al tratamiento con antirretrovirales de alta penetración a SNC, mejorando considerablemente con Inmunoglobulinas. **Conclusiones:** Escape viral, debe considerarse en pacientes, con adecuado control virológico/ inmunológico, sin infección de SNC ni neoplasia, CV mayor a 50 copias/ml en LCR. Manejo: antirretrovirales de alta penetrancia a SNC, elección: Zidovudina, evaluando CV en LCR, sin respuesta adecuada, inmunoglobulinas.

Palabras Clave: VIH, Escape Viral, Sistema Nervioso Central, Reporte de Caso

INTRODUCCIÓN

El Escape Viral, en el paciente con inmunocompromiso por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), es una entidad poco diagnosticada actualmente, en la que debe existir sospecha clínica, y descartar otras enfermedades infecciosas. El presente caso se trata del primer caso diagnosticado en Guatemala, y tratado exitosamente, de acuerdo a las guías, y recomendaciones citadas en la conferencia de enfermedades oportunistas y retrovirus, utilizando Zidovudina, antiretroviral de elección, por su alta penetración a sistema nervioso central, e Inmunoglobulinas intravenosas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, iniciales M.L.T. originario del municipio de Amatitlán, Guatemala. Cuenta con 38 años de edad, soltero, con estudios a nivel primario, de profesión mecánico automotriz. Su motivo de consulta es cefalea de un mes de evolución, son historia brindada por la madre quien indica, que su hijo, inicia cefalea y náusea, y posterior alteración conductual dada por no obedecer órdenes y agitación psicomotora. Consultó a Hospital Roosevelt donde permanece ingresado por 12 días, descartando procesos infecciosos en Sistema Nervioso Central, así como patologías psiquiátricas. Es egresado el 6 de julio de 2015. Paciente persiste con alteración conductual, indicando que el 8 de julio de 2015 se torna violento y al no poder controlarlo, madre decide consultar nuevamente a éste centro asistencial. El paciente presenta antecedentes Familiares de VIH (abuela materna y hermano). Antecedentes personales de VIH diagnosticado hace 4 años, con carga viral en 55 CD4, y con diagnóstico de Tuberculosis diseminada, para lo que recibe tratamiento. En 2013 abandono de tratamiento CD4 41 Cel/mm³ CV 485,2598, en 2014 se trabaja en temas de adherencia y se da seguimiento. En 2015 se inicia nuevamente con tratamiento, esquema actual con Lopinavir/ritonavir, Abacavir y Lamivudina y Conteo de CD4 459 células por ml y Carga Viral 188 copias por mm³. Carga Viral 188 copias por mm³.

Colecistectomía hace 2 años en Hospital Roose-

velt sin complicaciones, como antecedente quirúrgico. No se reportan otros antecedentes.

Como perfil social, paciente vive en casa rentada, paredes de block, techo de lámina, vive con su madre, cuenta con los servicios básicos. Mascotas: 2 perros COMBE: negativo. Como vicios y Manías encontramos:

- Micción: 5 a 6 veces por día
- Defeca: 1 a 2 veces por día
- Horas sueño: de 8 a 9 hora
- Alimentación: 3 veces al día

PRUEBA	RESULTADO
WBC	5.96K/uL
Neutrófilos	72.1%
Linfocitos	16.6% (0.99)
Monocitos	10.8%
Hemoglobina	10.8 g/dl
Hematocrito	31.4%
Plaquetas	131 K/uL

- **Alcohol:** antecedentes de consumir alcohol, actualmente su religión no se lo permite
 - **Drogas:** Consumo de cocaína dese los 17 años
 - **Exposición a humo u otros contaminantes:** niega
- Riesgos para inmunocompromiso
- **Inicio de vida sexual:** se desconoce
 - **Número de parejas sexuales:** se desconoce
 - **Infecciones de transmisión sexual:** VIH desde hace 4 años
 - **Drogas intravenosas:** se desconoce
 - **Tatuajes:** En miembros superiores

Al examen físico de ingreso no presenta alteración en el examen físico y de laboratorio. Se realiza evaluación psicológica, con Minimental test en

Se solicita hematología y química sanguínea con los siguientes resultados (Tabla No. 1 y 2)

TABLA 1. Resultado de Hematología de paciente reportado

FUENTE: Historia clínica de paciente

Los estudios de imagen al ingreso, presentan radiografía de tórax normal, la Tomografía axial computarizada, cerebral que reporta hidrocefalia comunicante y granuloma calcificado frontal. Se realiza Resonancia Magnética Cerebral y Angioresonancia (FIGURA 1) sin mostrar resultados patológicos.

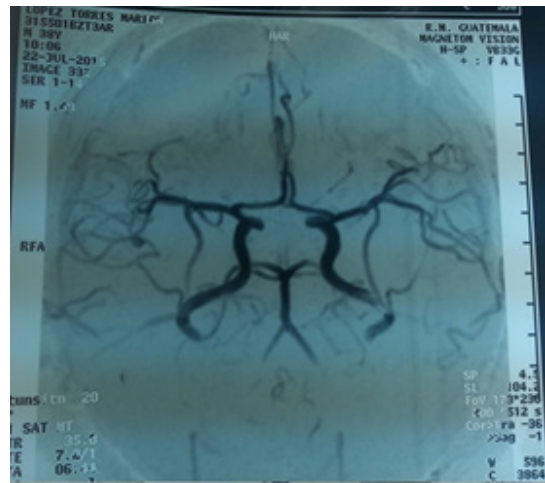
TABLA 2. Resultado de Química de paciente reportado

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
Glucosa	80 mg/dl	Sodio	136 mEq/L
Creatinina	0.76 mg/dl	Potasio	3.8 mEq/L
Nitrógeno de urea	31.1 mg/dl	Albúmina	4.1g/dl
Bilirrubina total	0.87 mg/dl	GGT	182 U/l
Bilirrubina directa	0.34 mg/dl	LDH	910 U/l
Bilirrubina indirecta	0.53 mg/dl	Fosfatasa Alcalina	112 UI/l
TGO	55 U/l	Sodio	136 mEq/L
TGP	39U/l		

FUENTE: Historia clínica de paciente.

Se realiza punción lumbar que presenta presión de apertura de 57 cmH₂O y los resultados mostrados en la tabla número 3, donde no se encuentran datos positivos para procesos infecciosos. Se realiza carga viral de líquido cefalorraquídeo con 600,000 copias por ml. Y se realiza exploración física detallada así como valoración psicológica, no encontrando alteraciones, y se optimiza tratamiento antiretroviral, iniciando Zidovudina 2mg/kg intravenosa por 48 horas. Se realiza

FIGURA 1. Angioresonancia cerebral: NI



nueva punción lumbar en donde se continúa con datos negativos para proceso infecciosos, pero persiste con carga viral elevada, con resultado en 300,000 copias por ml. Y una presión de apertura de 10 cmH₂O. Ante tal resultado y sin cambios clínicos se decide inicio de inmunoglobulinas intravenosas por cinco días, calculadas a 0.4 g/kg/día. Y realizando control de carga viral con disminución de la misma a 6,000 copias. Se evalúa a paciente por psicología y se observa mejoría neurológica por lo que se decide egresar a paciente, con impresión clínica de Escape Viral por VIH en Sistema Nervioso Central.

DISCUSIÓN

El escape viral por VIH, es una entidad definida por una carga viral sanguínea discordante con la carga viral de líquido cefalorraquídeo, siendo una diferencia mayor o igual a 50 copias/ml entre ambos líquidos, en pacientes que tienen tratamiento antirretroviral por lo menos por 6 meses.¹ Es una entidad relativamente nueva, existiendo mejores datos de la misma desde el año 2013. Pérez Valero y colaboradores, en el estudio CHARTER2, dado a conocer en la Conferencia de Retrovirus y Enfermedades Oportunistas de 2014 (CROI)³, indica que existe una incidencia de 37.4 casos por persona-año y una prevalencia de 4.4 casos por persona-año. El comportamiento del Escape Viral, tiene tres variantes:

- BLIPS en líquido cefalorraquídeo
- Escape viral persistente en líquido cefalorraquídeo
- Escape viral transitorio en líquido cefalorraquídeo

Es una afección en la que se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos, siendo el más aceptado el modelo propuesto por González-Escarano y colaboradores, en donde se propone un mecanismo de caballo de Troya^{3,4}, en donde por medio de macrófagos, y células dendríticas, el virus penetra al interior del sistema nervioso central, burlando así la barrera hemato-encefálica, e iniciando así una serie de eventos, mediados por las proteínas del virus, que a largo plazo propician efecto citotóxico para las neuronas. Llama la atención que aunque no todas las células en el sistema nervioso central expresan receptor CD4 ni garantizan una replicación activa del virus, todas tienen receptores para quemoquinas, por lo que es actualmente el punto de estudio en esta entidad.

En el caso reportado, se cuenta con una discordancia marcada entre cargas virales y un seguimiento de 2 años con buena adherencia. Esto demuestra una replicación activa a nivel del sistema nervioso central, lo que se considera un santuario de replicación, entre los que se

mencionan los nódulos linfáticos, el tejido linfático asociado a intestino delgado (GALT) y células sanguíneas como los macrófagos.^{5,6,7} En este caso se trata de un escape viral persistente, cuya incidencia de acuerdo a la bibliografía es de 8.5 casos por cada 1000 personas-año, y que por lo general afecta a pacientes que se encuentran en etapa de VIH avanzado asociándose con cuadro de Complejo de Demencia asociada a VIH⁸. El diagnóstico de esta entidad clínica, generalmente se considera posterior a descartar procesos infecciosos de etiología bacteriana y fúngica que afectan al sistema nervioso central, pero debe ser sospechado en pacientes con factores de riesgo como lo son un largo tiempo de evolución desde el diagnóstico, presencia de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo, la diferencia entre las cargas virales de LCR y sangre y, el tratamiento con un inhibidor de la proteasa⁹, datos presentes en el paciente que reportamos, así como, la presencia de cuadro clínico sugestivo, siendo común observar alteración conductual, trastornos del movimiento y la memoria, por lo cual se sospechó dicho diagnóstico. Se debe considerar que es la primera manifestación de la infección por el VIH en el 10 al 20% de los casos y entre el 30-40% si la enfermedad es avanzada.

Se realizó punción lumbar en tres ocasiones, con un análisis completo del LCR, descartando cualquier proceso infeccioso, y se solicitó carga viral de VIH. Este procedimiento es crucial en el diagnóstico y seguimiento del escape viral, así como la identificación de células gigantes multinucleadas, que dan el diagnóstico definitivo y son considerado un signo patognomónico de esta entidad^{2,3}.

Es importante el abordaje psicológico del paciente y la aplicación de baterías diagnósticas como el minimal TEST, y realizar los criterios de FRASCATI^{12,13}, y así clasificar el grado de deterioro cognitivo relacionado al virus de VIH, que lo estratifica de la siguiente manera:

- Alteración Cognitiva Asintomática
- Trastorno Cognitivo Leve
- Demencia Asociada a VIH

Con esta herramienta, se considera una puntuación normal por arriba de 15 puntos, siendo la correlación de éstos en cuanto al déficit cognitivo global, estadísticamente significativo¹³.

Los estudios imagenológicos son importantes, siendo el estudio de elección de Resonancia Magnética Nuclear Cerebral (RMN), con angioresonancia, siendo características, hiperintensidades periventriculares y en ganglio basales. El paciente abordado en el presente reporte presenta dichas características en la RMN. Actualmente se recomienda realizar estudios funcionales cerebrales, en los que se identifica las zonas en las que se encuentra activo el virus.

En este caso no fue posible realizar estudio de anatomía patológica, pero si hay hallazgos sugestivos de esta entidad en dicho estudio, los cuales están dados por¹³:

- Infiltrado de linfocitos y macrófagos a nivel de parénquima cerebral
- Nódulos de microglías
- Infiltrados perivasculares

El abordaje del paciente reportado, fue multidisciplinario, tal y como lo cita la literatura, siendo muy importante la interrelación de especialidades como:

- Medicina Interna
- Microbiología
- Psicología
- Hemato-Oncología
- Patología
- Infectología
- Neurología

Desde el punto de vista farmacológico, la terapéutica está basada en los medicamentos antiretrovirales con mejor penetración a nivel de sistema nervioso central, dividiéndolos en grupos de 1 al 4, siendo el primero el que peor penetra a sistema nervioso y el último, el que mejor penetración presenta a nivel de sistema nervioso central. El antiretroviral de primera elección es la Zidovudina, vía endovenosa, que es el medicamento que se utilizó en el tratamiento de nuestro paciente^{14,15}.

Al realizar el cambio de esquema de antiretrovirales, podemos observar una impresionante respuesta, reportándose en casos, una disminución

de la carga viral en líquido cefalorraquídeo hasta del 100%¹⁵. En los casos en los que no se observa una respuesta adecuada con el cambio de esquema de, se ha descrito el uso de Inmunoglobulina Humana Endovenosa, fundamentado en la modulación de la respuesta inmunológica y la capacidad antigénica que poseen.¹⁸

Pese a un diagnóstico temprano y un manejo adecuado, hay factores que son de mal pronóstico para el paciente, como son³:

- Infección por Hepatitis C
- Alta carga Viral
- Síntomas constitucionales
- Bajo Nivel Educativo
- Bajo nivel de hemoglobina
- Edad Avanzada
- Bajo conteo plaquetario
- Bajo nivel de linfocitos CD
- IMC bajo

Los paciente que presentan éstos factores de riesgo, presentan mayor deterioro cognitivo, que aquellos que los tienen ausentes, según demuestra Carey Cl. y colaboradores¹⁵. Al evaluar al paciente con ésta entidad se ha demostrado que no es solamente deterioro cognitivo lo que acontece, se ha demostrado la asociación de depresión en éstos pacientes.

Actualmente la neuropatología asociada VIH se enfoca en tres grandes áreas:

- Infección de diferentes tipos celulares cerebrales
- Neuroinflamación asociada a la infección por VIH
- Estudios in vivo

Esto lleva a nuevos tratamientos y a la búsqueda de nuevas terapéuticas, enfocándonos en comprender como funciona el paciente ELLITE¹⁸, que son aquellas personas que viven con VIH, pero consiguen mantener niveles indetectables de carga viral sin necesidad de terapia antirretroviral. Además de presentar un nivel indetectable de ARN viral.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del escape viral, con antiretrovirales de alta penetración a sistema nervioso central, tiene una efectividad demostrada por varios estudios, pero para aquellos pacientes que no responden adecuadamente, una de las opciones terapéuticas más recientemente introducidas para el manejo de estos pacientes, es el uso de inmunoglobulinas intravenosas. El seguimiento de éstos pacientes debe realizarse de manera integral, y tomando en cuenta lo recomendado por las guías.

BIBLIOGRAFÍA

1. I. Perez Valero, et. al. Prevalence and risk factors for HIV CSF Viral Escape: Results from the CHARTER and HNRP cohorts, Program and abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 11-15, 2012; Glasgow, Scotland. Abstract 0334
2. Analysis of neurocognitive function and CNS endpoints in the PROTEA trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues Clarke, A. et al, Program and abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; November 2012; Glasgow, Scotland. Abstract 0423B
3. Cusini et al, Higher CNS penetration-effectiveness of long term combination antiretroviral therapy is associated with better HIV 1 viral suppression in cerebrospinal fluid. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:28-35
4. Ignacio Pérez-Valero, Alicia González-Baeza, Miriam Estébanez, A prospective cohort study of neurocognitive function in aviremic HIV infected patients treated with one or three antiretrovirals. *Clin Infect Dis* 2014; 11:1627-1634
5. González-Scarano and Martín-García, The neuropathogenesis of AIDS *Nat Rev Immunol* 2005; 5:69-81
6. Yuki SA, et al, Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infec Dis* 2010;202:1553-61.
7. Deeks SG, et al, Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunology* 2012; 12(8); 607-14
8. Canestri et al, Discordance Between Cerebral Spinal Fluid and Plasma HIV Replication in Patients with Neurological Symptoms Who Are Receiving Suppressive Antiretroviral Therapy *Clin Infect Dis* 2010, 50: 773–778
9. Peluso et al, Cerebrospinal fluid HIV escape associated with progressive neurologic dysfunction in patients on antiretroviral therapy with well controlled plasma viral load. *AIDS* 2012 September 10;26 (14) :1765-74.; Khoury et al, *J Neurovirol* 2013
10. Pinnetti C et al. Simplification to co-formulated rilpivirine/ emtricitabine/tenofovir in virologically suppressed patients: Data from a multicenter cohort.” *Journal of the International AIDS Society*, 2014 17 (4(Suppl 3)): 19812.
11. Antinori et al. The PROTEA trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV-1 RNA below. *Neurology* 2007; 69 (18):1789-99 2.
12. Documento de consenso de GeSIDA y de la SPNS sobre trastornos neurocognitivos y VIH. *GESIDA* 2013
13. Francisco Bernal-Cano. Human immunodeficiency virus HIV and nervous system. General principles. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:124-141).
14. Carey CL et al. Predictive validity of global deficit scores in detecting neuropsychological impairment in HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol.*2004; 26(3):307-19.
15. Michael N. Khoury, et al. CSF Viral Escape in a patient with HIV- Associated Neurocognitive Disorder ,*Neurovirology* . 2013 August ; 19(4): 402–405
16. J. Alcamí, M. Coiras Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216–226.

17. J. García. Indicaciones del empleo de inmunoglobulinas intravenosas, Rev Clin Esp.2002;202:157-60 - Vol. 202 Num.3

18. Letendre S. di. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. Antivir Med. 2011;19:137:42

ANEXOS

Anexo 1. Resultados de estudios realizados a líquido cefaloraquídeo

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
Glucosa en LCR	27	Gram LCR	No se observaron
LDH EN LCR	254	ZN LCR	NEGATIVO
Microproteínas en LCF	73	CITOLOGICO	No reporta células
Latex ECOLI 0157H7	NEGATIVO	Diferencial LCR	No aplica
Latex H. Influenzae tipo B	NEGATIVO	ASPECTO	Claro
Latex Meningo	NEGATIVO	TINTA CHINA	Negativo
Latex S. Pneumoniae	NEGATIVO		
Latex Estreptococo B	NEGATIVO		
Latex Criptococo	NEGATIVO		

FUENTE: Historia clínica de paciente