

## NEUROLOGIA DEL SIDA : UNA REVISION

Por *LUIS TRELLES \**

### RESUMEN

*Esta revisión está orientada a la neuropatología del SIDA. La encefalitis con células multinucleadas es la más importante de las complicaciones neurológicas. Constituye el sustrato anatómo-patológico de la demencia del SIDA. Le siguen en orden de importancia las infecciones oportunistas, sobre todo por el virus de inclusión citomegálico y la toxoplasmosis. Recientemente se ha descrito una neuropatía periférica simétrica desmielinizante, en la que la histología revela un infiltrado inflamatorio. Se piensa que sería debido a un mecanismo autoinmune.*

### SUMMARY

*The Neurological complications of AIDS are reviewed. Fifty to 80% of patients with AIDS have experienced neurological symptoms or evidence of CNS involvement in postmortem studies. The most conspicuous complication is the multinuclear cellular encephalitis associated with a dementia and the presence of HIV in the Central Nervous System. Infections with cytomegalic virus and toxoplasma are frequently found. Recently an inflammatory demyelinating peripheral neuropathy has been described. It has probably an immunological pathogenesis.*

**PALABRAS-CLAVE:** *SIDA: neuropatología, clínica, síndrome neuro-psiquiátrico, complicaciones.*

**KEY WORDS:** *AIDS: neuropathology, clinical, neuro-psychiatric Syndrome, complications.*

---

\* Profesor de Neurología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.

Las complicaciones neurológicas del SIDA son tan frecuentes que se calcula que por lo menos el 40 a 50% de los adultos y niños afectados desarrollan una sintomatología neurológica y hasta un 80% muestran lesiones del sistema nervioso central (SNC) cuando se los examina postmortem. Una revisión de las alteraciones del SNC durante el SIDA es importante, sobre todo por el hecho que están apareciendo casos en nuestro país y, de no tomarse precauciones rigurosas, se corre el riesgo que seamos desbordados por la infección, que ya causa estragos en los países desarrollados. Antes de tratar la neurología del SIDA, comenzaremos por exponer algunas nociones sobre el agente causal.

### EL VIRUS

El virus del SIDA es llamado VHI (virus humano de inmunodeficiencia). Descrito en 1983 por Luc MONTAGNIER y su equipo del Instituto Pasteur de París, fue denominado LAV (virus asociado a linfadenopatías). Poco tiempo después Robert GALLO del Instituto del Cáncer de los EE. UU., lo identificó con el nombre de HTLV III (virus humano linfotrópico de células T). Para GALLO y su equipo el germen era muy similar al virus HTLV I, causante de una leucemia linfocítica, que ellos habían descrito poco tiempo antes. La polémica entre los dos equipos, que se ha podido seguir por los periódicos, ha terminado al reconocerse que ambos grupos de investigadores habían aislado el mismo virus, que posee una gran variabilidad genética. Una comisión escogió salomónicamente el término de virus humano de inmunodeficiencia.

El VHI pertenece al grupo de los retrovirus, cuyo material genético está constituido de ARN. Cuando el ARN viral penetra en la célula huésped, una enzima del virus, la transcriptasa reversa, fabrica ADN complementario a partir del templado viral de ARN. El ADN, copia del ARN viral, viaja al núcleo celular, donde se inserta entre los cromosomas de huésped.

La célula más frecuentemente parasitada por el VHI es el linfocito T4 "auxiliar". Entre los cromosomas del linfocito, el virus puede permanecer latente (en un estado llamado provirus) durante mucho tiempo. Cuando el linfocito es solicitado por una infección secundaria, el virus se activa por un mecanismo desconocido, se multiplica en extremo y destruye al linfocito, provocando una inmunodepresión cuando la cantidad de linfocitos T4 se deprime suficientemente.

El VHI está formado por una membrana externa hecha de dos capas de lípidos y derivada del huésped. Entre los lípidos protuyen glucoproteínas, cada una de las cuales tiene dos componentes gp 41 y gp 120. Esta envoltura cubre un "núcleo" hecho de proteínas designadas como p 24 y p 18, que contiene al ARN y a la enzima transcriptasa reversa.

En la sangre el virus penetra en los linfocitos T4, que poseen, en su membrana, una molécula especial, que actúa como receptor. Este no es exclusivo del linfocito auxiliar pues también existe en los monocitos y en los macrófagos, aunque en pequeñas cantidades. Por lo tanto estas células también son invadidas por el

virus. Sin embargo, solo destruye a los linfocitos, como si la invasión dependiese de la presencia, aunque reducida, de receptores, pero la destrucción de la célula invadida necesitase de un gran número de estas moléculas.

La penetración del virus y su poder patógeno dependen de las glucoproteínas de su membrana. En condiciones normales, cuando un macrófago presenta un antígeno a un linfocito T4, éste se multiplica unas 1000 veces, dejando todos sus descendientes aptos para responder al mismo antígeno. Cuando lo encuentran nuevamente, inducen la maduración de linfocitos B y de linfocitos T8 (citotóxicos). Si el linfocito solicitado por el macrófago es un linfocito parasitado por el VIH, apenas puede multiplicarse unas 10 veces y luego comienza a producir viriones, los que salen de la célula produciendo probablemente agujeros no reparables que llevan a la ruptura celular.

La aparición de la enfermedad ha planteado el problema de su origen. Para explicarlo se han emitido varias hipótesis, la más atrayente de las cuales pretende que el virus habría aparecido en el África Ecuatorial, hacia los años 50. Provendría del retrovirus simio, STLV III, que de alguna manera habría contaminado al hombre, en quien una serie de pasos y mutaciones habrían originado el VIH. Del África la infección habría pasado al Caribe y de ahí a los países desarrollados, de donde se está diseminando al resto del mundo.

Mientras que en Europa y en los EE. UU. la enfermedad predomina netamente en los hombres, en África los estudios epidemiológicos no muestran una diferencia de sexos: los hombres y las mujeres se hallan contaminados por igual. La fuente de contagio es el contacto íntimo.

La azidotimidina es un agente que inhibe la transcriptasa reversa, por lo que impide la formación de ADN viral. Es por el momento el único tratamiento posible. La gran variabilidad genética del virus dificulta enormemente la creación de una vacuna.

Para el neurólogo conocer este nuevo agente letal es importante pues invade el SNC y destruye sus células directamente o favoreciendo infecciones oportunistas.

### *NEUROLOGIA DEL SIDA*

Las alteraciones neurológicas que se encuentran en el curso del SIDA obedecen a varios mecanismos fisiopatológicos:

- 1) Invasión directa del SNC por el virus.
- 2) Infecciones oportunistas del SNC favorecidas por la inmunodeficiencia.
- 3) Neoplasias linfomatosas primarias y metastásicas.
- 4) Una parálisis ascendente del tipo Landry-Guillain-Barré, cuyo mecanismo probablemente es inmunológico.

1) LA INVASION DIRECTA DEL SNC POR EL VIRUS.

a) *El complejo demencial del SIDA o Encefalitis subaguda con células multinucleadas.*

La aparición de una demencia en el curso de la enfermedad es una complicación frecuente, como lo muestra el estudio de NAVIA y cols. (1986), según el cual casi 2/3 de los pacientes sufrieron de una demencia y ésta fué el cuadro de comienzo en el 25% de los casos. Se ha demostrado que la mayoría de los casos se deben a una encefalitis de evolución subaguda. Su distintivo neuropatológico es una desmielinización y la presencia de células multinucleadas.

*EL CUADRO CLINICO*

Los síntomas con los que comienza el deterioro comprenden: alteraciones cognitivas, motoras y comportamentales. Las molestias más tempranas son dificultades mnésicas y pérdida de la concentración. Los pacientes no pueden seguir una conversación o una historia en un libro, por incapacidad para concentrarse. Olvidan los eventos recientes y muchos se describen como pérdida de la rapidez mental. Los síntomas motores consisten en ataxia, debilidad de los miembros inferiores, tremor y alteraciones en la escritura por dificultades en la coordinación. Las perturbaciones comportamentales se caracterizan por apatía y aislamiento social, aunque la irritabilidad o la labilidad emocional pueden también iniciar la enfermedad. Una evaluación psicológica puede ser normal hasta en un 25% de los pacientes a esta altura del proceso. El curso de la enfermedad es lentamente progresivo, pero a veces se acompaña de agravaciones bruscas.

En la fase terminal la encefalopatía se caracteriza por una demencia severa, acompañada de mutismo, incontinencia, paraplejia y en algunos casos mioclonias.

El LCR muestra con frecuencia una elevación de las proteínas con una glucorraquia normal; ocasionalmente hay un aumento de las células a predominio mononuclear y una distribución oligoclonal de las proteínas en la electroforesis.

El examen tomográfico pone en evidencia una atrofia cortical con dilatación ventricular y en algunos casos atenuación de la sustancia blanca hemisférica.

*NEUROLOGIA*

El examen neuropatológico de este proceso muestra alteraciones que predominan en la sustancia blanca hemisférica y en los núcleos grises centrales, con una relativa preservación de la corteza cerebral. El signo más frecuente y notorio consiste en una desmielinización del centro oval, con palidez en las coloraciones de mielina, pero que es incluso visible con la hematoxilina eosina. En los casos menos graves se acompaña de un infiltrado perivascular de linfo-

citos y macrófagos. En los estados más avanzados de la enfermedad se encuentran acúmulos de células multinucleadas y una rarefacción de la sustancia blanca con formación de vacuolas. Para muchos la presencia de las células multinucleadas constituye el distintivo de la encefalitis por el VHI. En efecto, no solo se han encontrado partículas de retrovirus al interior de estas células (EPSTEIN y cols., 1985), sino que para algunos autores (NAVIA y cols., 1986) representan la capacidad que tiene el virus de inducir fusiones celulares. Efectivamente, la infección de un cultivo de linfocitos, por el VHI, determina la formación de sincicios multinucleados (POPOVIC y cols., 1984).

La encefalitis a células multinucleadas representa la alteración del SNC originada por la invasión directa del VHI. El material genético del virus ha sido identificado en numerosas oportunidades en el cerebro de pacientes afectados por un cuadro de demencia en el curso de un SIDA (SHAW y cols., 1985). Más recientemente, el virus ha sido aislado del cerebro y del LCR de pacientes con SIDA (HO, D. D. y cols., 1985; LEVY y cols., 1985). El mecanismo por el cual el virus causa las lesiones encefálicas no se conoce por el momento.

#### b) *La Meningitis del SIDA.*

Varios estudios (PETITO y cols., 1986) han mostrado, en el curso del SIDA, la existencia de un cuadro agudo o crónico de meningitis. En estos pacientes se ha podido cultivar el VHI del LCR. Por otro lado estudios neuropatológicos han puesto en evidencia, en un cierto número de pacientes, la presencia de fibrosis leptomeningea (PETITO y cols., 1986), que ha sido interpretada como la secuela de una meningitis.

#### c) *La Mielopatía Vacuolar.*

En los casos estudiados por PETITO y cols. (1986), aproximadamente un tercio de los pacientes desarrollaron una mielopatía vacuolar. Clínicamente se caracteriza por una ataxia sensitiva y una parálisis de miembros inferiores, acompañada de signo de Babinski. En los casos más severos hay una incontinencia urinaria y fecal. El examen neuropatológico pone en evidencia una desmielización de los cordones póstero-laterales, con una vacuolización predominante en la región torácico media e inferior. La vacuolización se debe a una tumefacción de la mielina; los axones se lesionan solo en los casos más severos. Histológicamente la lesión se parece a la degeneración combinada por avitaminosis B 12 o por déficit en ácido fólico. Sin embargo, en todos los pacientes estudiados, los niveles de ambas sustancias eran normales. Aunque la degeneración vacuolar de la médula no acompaña todos los casos de encefalitis con células multinucleadas, la asociación entre las dos es mayor de lo esperable. El aislamiento reciente del VHI de la médula y del LCR (LEVY y cols., 1985; HO y cols., 1985) y el hecho que mielopatía y encefalopatía con células multinucleadas

se asocien en una proporción elevada de casos, ha hecho sospechar que la mielopatía se deba a la acción del virus sobre la médula. Sin embargo otras posibilidades patogénicas existen, como la infección por otro virus o alteraciones metabólicas, pues a menudo los pacientes muestran signos carenciales.

## 2) LAS INFECCIONES OPORTUNISTAS.

Las infecciones oportunistas durante el SIDA reflejan las severas anomalías inmunitarias, debidas fundamentalmente a la depleción en linfocitos T4. Las más frecuentes son la infección por virus citomegálico y la toxoplasmosis.

La encefalitis con nódulos microgliales tiene una mayor frecuencia que la de toxoplasmosis. Se desconoce la causa de esta complicación, por lo que la señalamos sin ahondar en ella. En un comienzo se pensó que era el sustrato anatómico de la demencia del SIDA. Pero los estudios de NAVIA y cols. (1986) han mostrado que esta primera impresión era falsa. La encefalitis con células multinucleadas es el cuadro anátomo-patológico que acompaña a la demencia del SIDA.

### a) *Infecciones por virus herpes*

El virus herpes que compromete más frecuentemente el encéfalo en el curso de un SIDA es el virus de inclusión citomegálico. Aproximadamente un 26% de los encéfalos examinados por PETITO y cols. (1986), tenían una encefalitis por este virus. Se caracteriza por un cuadro inflamatorio, que predomina en la sustancia gris (las lesiones son más abundantes en las formaciones grises subcorticales). Las alteraciones consisten en nódulos microgliales que contienen células mononucleadas, macrófagos y microglia en bastoncillos. En algunos nódulos es posible observar inclusiones intranucleares típicas del virus citomegálico.

Algunos de los cerebros que han sido estudiados presentan además una infección subependimaria por herpes simple, del tipo I. En raros casos (2%) se ha encontrado una infección por el virus varicela zoster. Consiste en una encefalitis multifocal desmielinizante. En las zonas de desmielinización se encuentra una región central necrótica, rodeada por una zona desmielinizada, en la que se pueden encontrar inclusiones eosinofílicas, intranucleares, coloreables con anticuerpos para el virus de la varicela zoster.

### b) *La Toxoplasmosis.*

Representa el 10% de las complicaciones neurológicas encefálicas. Varios tipos de abscesos toxoplasmósicos han sido descritos (NAVIA y cols., 1986); en todos ellos es posible observar cantidades variables de bradizoitos. Los taquizoitos solo son visibles en las formas agudas.

c) *Las micosis.*

Las infecciones por hongos son más raras: Criptococosis, candidiasis e histoplasmosis son las más frecuentes.

d) *La Leucoencefalopatía multifocal progresiva.*

No difiere de la que se ve en el curso de otras enfermedades que se acompañan de inmunodepresión, salvo en lo que concierne a una mayor extensión de los oligodendrocitos portadores de inclusiones de virus Papova.

3) NEOPLASIAS.

El SIDA predispone a la aparición de neoplasias, en el SNC o fuera de él. La posibilidad de un cáncer de origen viral no puede descartarse. En un 5% de los casos puede presentarse un linfoma primario del SNC, que en algunos pacientes es del tipo linfocitario B (PETITO y cols., 1986). Pueden verse enfermos con una meningitis linfomatosa metastásica.

4) ANORMALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO DE PROBABLE ORIGEN INMUNOLOGICO.

Recientemente CORNBLATT y cols. (1987) han descrito nueve pacientes con una neuropatía desmielinizante inflamatoria, seis de los cuales presentaban una neuropatía inflamatoria crónica y tres un cuadro de Guillain-Barré. Todos tenían una elevación de las proteínas del LCR (193 mg/dl en promedio) y la mayoría una moderada pleiocitosis (23 células de promedio). Este último hallazgo parece característico. El EMG era consistente con una desmielinización. Las biopsias nerviosas revelaron infiltrados inflamatorios abundantes y una desmielinización mediada por macrófagos. Todos estos pacientes tenían una seropositividad para el VIH. Pero la hibridización *in situ* no reveló la presencia del genoma viral en las células de Schwann, en los linfocitos infiltrantes o en las células perineurales. Si a este hecho le agregamos el que la enfermedad cedió con un tratamiento con corticoesteroides o con plasmaféresis, podemos asumir que la neuropatía no se debe a la agresión del virus, sino más bien a un mecanismo inmunológico. Los autores piensan que el cuadro se debe a la presencia de anticuerpos contra la mielina.

Para terminar es importante recalcar lo terrible de la enfermedad, que no solo produce una depresión inmunitaria, sino que es capaz de invadir el SNC directamente, causando una grave encefalitis con demencia, que afecta por lo general a una población joven.

## RESUME

Une révision des principales complications neurologiques du SIDA est faite. L'encephalite a cellules multinucléées, substrat anatomique de la démence du SIDA, est décrite, ainsi que les infections par le virus d'inclusion citomegalique et la toxoplasmose. Récemment un tableau de neuropathie périphérique inflammatoire auto-immune a été décrit.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die neuropathologische Seite von AIDS wird besprochen. Die Enzephalitis ist die wichtigste Erscheinung und bildet das anatomopathologische Fundament von der Demenz bei AIDS. Wichtig ist es auch, das Vorkommen von opportunistischen Infektionen. Vor kurzem wurde eine peripherisch-symmetrische Neuro-pathie (mit Entmyelinisierung) beobachtet.

## BIBLIOGRAFIA

1. CORNBATH, D.R., McARTHUR, J.C., KENNEDY, P.G.E., WHITTE, A.S. & GRIFFIN, J.W. (1987): "Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T cell lymphotropic virus type III infection", *Ann. Neurol.* 21: 32-40.—
2. EPSTEIN, L.G., SHARER, L.G., CHO, E.S. *et al.* (1985): "HTLV-III/LAV-like retrovirus particles in the brain of patients with AIDS encephalopathy", *Aids Research*, 1: 447-454.—
3. GALLO, R.C. (1987): "The AIDS virus", *Scientific American*, 256: 38-48.—
4. HO, D.D., ROTA, T.R., SCHOOLEY, R.T. *et al.* (1985): "Isolation of HTLV III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurological syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome", *N. Eng. J. Med.*, 313: 1498-1504.—
5. LEVY, J.A., SHIMABUKURU, J., HOLLANDER, H., MILLS, J. & KAMINSKY, L. (1985): "Isolation of AIDS associated retrovirus from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms", *Lancet*, 2: 586-588.—
6. NAVIA, B.A., JORDAN, B.D. & PRICE, R.W. (1986): "The AIDS dementia complex: I, clinical features", *Ann. Neurol.*, 19: 517-524.—
7. NAVIA, B.A., CHO, E.S., PETITO, C.K. & PRICE, R.W. (1986): "The AIDS dementia complex: II, Neuropathology", *Ann. Neurol.*, 19: 525-535.—
8. PETITO, C.K., CHO, E.S., LEMANN, W., NAVIA, B.A. & PRICE, R.W. (1986): "Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review", *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 45: 635-646.—
9. POPOVIC, M., SARNGADHARAN, M.G., READ, E. *et al.* (1984): "Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pred AIDS", *Science*, 224: 497-500.—
10. SCHAW, G.M., HARPER, M.E., HAHN, B.H. *et al.* (1985) "HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy", *Science*, 227: 177-182.