

Complexo demencial relacionado com SIDA

AIDS dementia complex

Rute Relvas *, Manuel Gonçalves **,
J. Pinto Viana ***

Resumo

O complexo demencial relacionado com SIDA, ou mais recentemente classificado como demência associada ao VIH, manifesta-se clinicamente como uma demência subcortical. Surge em estadios avançados da infecção pelo VIH, evoluindo num período de tempo que pode variar entre semanas a meses. Os autores revêem a fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico diferencial e abordagem terapêutica desta situação.

Palavras chave: complexo demencial relacionado com SIDA, demência associada ao VIH, SIDA

Abstract

AIDS dementia complex or as it has more recently been termed HIV associated dementia, is a subcortical dementing illness. It occurs in the advanced stages of HIV infection and develops over weeks to months. The authors review the pathophysiology, clinical picture, differential diagnosis and the therapeutic management of this situation.

Key words: *AIDS dementia complex, HIV associated dementia, AIDS*

Introdução

A existência de patologia do sistema nervoso central (SNC) durante a infecção pelo VIH, não relacionada com infecções oportunistas ou patologia tumoral, é reconhecida desde 1983. Em 1985, o isolamento do vírus no parênquima cerebral permitiu afirmar a patogenicidade do mesmo e implicá-lo na génese desta situação^{1,2}.

Esta entidade tem sido conhecida por diversas terminologias, tais como complexo demencial relacionado com o VIH (pelos autores anglo-saxónicos), encefalopatia VIH (pelos autores de língua francesa) e, mais re-

centemente, foi classificada pela OMS e pela Academia Americana de Neurologia como complexo cognitivo-motor associado à infecção pelo VIH^{1,2,3} (Quadro 1).

Manifesta-se como uma demência subcortical, constituindo a alteração não focal com preservação da vigi- lidade mais frequente nestes doentes. Evolui, desde o diagnóstico até à morte, durante um período que pode ir de algumas semanas a meses, ocorrendo em estadios avançados da infecção. A sobrevida média é, segundo alguns estudos^{2,4}, de 6 meses após o diagnóstico da demência. Dependendo dos autores, a prevalência pode ir de 14 a 20% na população com SIDA^{4,5} ou mesmo de 15 a 40%¹. Actualmente, discute-se ainda se o decréscimo que se tem verificado na incidência desta patologia está relacionado com a terapêutica com o AZT. A média de CD⁴, nos trabalhos efectuados por Portegies e Brew, varia entre 109 e 94 células por mm³.

Há autores que defendem que a toxicodependência intravenosa constitui um cofactor para a replicação viral, podendo aumentar a incidência de encefalopatia em estadios pouco avançados de SIDA^{2,6}.

Fisiopatologia

Os conhecimentos sobre a patogénese desta entidade têm sofrido recentemente múltiplas alterações. Sabe-se que a invasão do sistema nervoso central ocorre em estadios pouco avançados da infecção pelo VIH, persistindo até à morte sem que ocorram manifestações neurológicas na maioria dos indivíduos. Sensivelmente 20 a 30% dos doentes com SIDA apresentam demência e em 3% esta alteração estabelece o diagnóstico do síndrome⁷.

O mecanismo que medeia a passagem do vírus para o cérebro permanece em discussão. A teoria do “cavalo de Tróia”, segundo a qual o vírus é transportado por monócitos periféricos infectados, ou a hipótese de o agente atravessar a barreira hematoencefálica alterada em células T infectadas são as possibilidades que actualmente se consideram mais prováveis^{4,8}.

O que parece certo à luz dos conhecimentos actuais é que as principais células infectadas são os macrófagos e a micróglia. A presença de vírus nos astrócitos e oligodendrócitos continua a levantar algumas dúvidas. A maioria dos estudos concorda que os neurónios não estejam infectados, havendo, no entanto, uma redução do seu número^{1,7}.

A presença de numerosas variantes de VIH num mesmo indivíduo é uma constante, o que faz levantar a hipótese de algumas delas possuírem um neurotropismo superior, o que explicaria a existência de encefalopatia e neuropatias em alguns doentes (e não em todos). A assimetria existente entre a exuberância do quadro clínico e a pobreza de alterações anatomopatológicas, assim como a inexistência de lesão neuronal, têm levantado a hipó-

*Interna do Internato Complementar de Neurologia

** Assistente Eventual de Neurologia

*** Assistente Graduado de Neurologia

Serviço de Neurologia do Hospital de Santo António dos Capuchos

Recebido para publicação a 20.01.97

tese de o mecanismo de acção do VIH ser indirecto, nomeadamente devido à inibição da neuroleuquina (factor trófico do tecido neuronal) pela glicoproteína gp120^{1,8}.

Neuropatologia

Várias são as formas que podem tomar as alterações neuropatológicas associadas à encefalopatia VIH, sendo habitualmente mais exuberantes a nível subcortical.

A mais frequente é a leucoencefalopatia VIH, que se caracteriza por alterações da substância branca a nível subcortical, com astrocitose reactiva, infiltrados inflamatórios mínimos e presença de células gigantes multinucleadas (consideradas actualmente como o marcador principal da infecção VIH)^{1,4}. A poliodistrofia caracteriza-se por astrocitose reactiva difusa e activação

da micróglia, envolvendo a substância cinzenta. A encefalite VIH manifesta-se por infiltrados inflamatórios de células gigantes multinucleadas, a nível subcortical. De forma rara podem surgir alterações compatíveis com leucoencefalopatia vacuolar e atrofia cortical com perda neuronal¹².

A presença de células gigantes multinucleadas e a palidez difusa da substância branca são os aspectos histológicos que se correlacionam melhor com a gravidade da demência.

Manifestações clínicas

A demência associada ao VIH apresenta-se como uma patologia cerebral difusa com manutenção do estado de consciência até estadios avançados da sua evolução.

Clinicamente, manifesta-se como uma demência subcortical¹⁻⁶.

Actualmente, a definição de demência engloba um grande número de síndromas, caracterizados não só por deterioração intelectual, como por alterações do comportamento e da personalidade prévia. Os mecanismos podem ser variáveis, sendo as doenças degenerativas uma causa comum, mas não a única. As demências subcortical são relacionadas, tal como o seu nome indica, com doença dos gânglios da base e encontram-se em entidades tais como a coreia de Huntington e a doença de Parkinson. Manifestam-se por alterações da motilidade, défices de memória, lentificação do pensamento, apatia e depressão, em contraste com as demências corticais (como a doença de Alzheimer), onde são mais evidentes as alterações práxicas, gnósicas, da linguagem e do cálculo⁹.

A sintomatologia pode ser dividida em 3 categorias: alterações cognitivas, motoras e comportamentais. As alterações motoras são essencialmente as dificuldades motoras nos movimentos finos (nomeadamente na escrita), tremor e desequilíbrio na marcha. As funções cognitivas inicialmente afectadas são a concentração e a memória (principalmente a recente). As alterações comportamentais mais frequentes são o embotamento afectivo com apatia e diminuição da libido, podendo ainda manifestar-se por depressão ou episódios de mania. Nos estadios avançados, onde a associação com a mielopatia é frequente, os doentes encontram-se em mutismo,

Quadro 1

Complexo demencial relacionado com SIDA — Classificação da OMS e da Academia Americana de Neurologia	
Complexo demencial relacionado com SIDA	Complexo cognitivo-motor associado ao VIH
Estádio 0 - Normal	Não existe classificação correspondente pela OMS
Estádio 0.5 : Subclínico Sintomas mínimos Sinais neurológicos ligeiros Sem alteração da actividade diária e laboral	Não existe classificação correspondente pela OMS
Estádio 1 : Ligeiro Alterações das capacidades motoras ou intelectuais Capaz de executar todas as tarefas diárias e laborais, com excepção das actividades mais exigentes	Alteração cognitivo-motora minor associada ao VIH Sintomas nas esferas cognitiva, motora e comportamental Exame neurológico: alterações neurológicas ou neuropsicológicas Ligeira incapacidade nas actividades diárias
Estádio 2 : Moderado Incapacidade laboral e de realizar as tarefas diárias Capaz de se autocuidar Ambulatório podendo necessitar de apoio mecânico unilateral	Demência associada ao VIH e Mielopatia associada ao VIH Ligeira Incapacidade laboral e de realizar as tarefas diárias Capaz de se autocuidar Ambulatório podendo necessitar de apoio mecânico unilateral
Estádio 3 : Severo Incapacidade intelectual major ou incapacidade de deambulação sem apoio	Moderada Incapacidade laboral ou incapacidade de deambulação sem apoio
Estádio 4 : Estadio terminal Estadio vegetativo Cognição rudimentar Para ou tetraplégico	Severa Confinado ao leito ou cadeira de rodas Incapaz de se cuidar sem assistência

Comparação das classificações do complexo demencial relacionado com a SIDA e as da OMS e da Academia Americana de Neurologia (adaptado de Price e Worley, 1995)

com incontinência de esfíncteres e acamados (parapáréticos ou tetrapáréticos). O exame neurológico inicial pode ser normal, sendo as alterações mais habitualmente observadas uma dificuldade nos movimentos de perseguição do olhar (que se relaciona com a severidade da demência), deficiente realização da marcha em linha e hiper-reflexia^{2,4,8,10}.

Mielopatia associada ao VIH

Esta entidade encontra-se associada ao complexo demencial relacionado com o VIH em cerca de 60% dos casos, evoluindo em alguns meses desde o diagnóstico até a morte¹¹. Há estudos que apontam para uma prevalência desta situação em 10% dos casos de SIDA (47% em necrópsia), apresentando-se na maior parte dos doentes de forma subclínica¹¹.

Provavelmente a mielopatia do VIH deve ser separada em duas entidades, a mielopatia vacuolar (vacúolos múltiplos na substância branca das colunas posteriores e laterais, mais marcada nos segmentos dorsais) e mielopatia de células gigantes multinucleadas (sem localização preferencial), que se manifestam clinicamente de forma semelhante⁴.

Clinicamente, manifesta-se como uma paraparesia espástica com evolução em alguns meses, o que condiciona uma marcha característica "em tesoura". Há hiper-reflexia osteotendinosa e os cutâneoplantares são em extensão bilateralmente. Por lesão dos cordões posteriores (como no déficit de Vit. B12), o doente pode apresentar uma ataxia sensitiva da marcha (agrava com o encerramento dos olhos, por alterações da sensibilidade postural). As sensibilidades superficiais não estão significativamente alteradas, sendo a presença de nível de sensibilidade um achado raro. Esta mielopatia pode evoluir até à dependência de cadeira de rodas e raramente adquirir a forma de tetraparesia com envolvimento de funções vitais, como a respiratória^{4,11}.

Classicamente considerada como uma manifestação neurológica dependente do próprio vírus VIH, coloca-se actualmente a hipótese de a variante vacuolar ser causada por uma infecção oportunista, uma vez que não é habitual surgir em crianças infectadas e tem sido descrita em casos de imunodepressão não relacionada com o VIH^{4,5}.

Diagnóstico

As patologias com as quais se deve fazer o diagnóstico diferencial são as encefalopatias metabólicas, a depressão e as infecções oportunistas (em particular a encefalite a citomegalovírus e a meningite a *Criptococcus*). Todas estas situações são em princípio, tratáveis e, ao serem corrigidas, melhoram de forma considerável a qualidade de vida do doente em causa^{4,10}.

No estudo do LCR podemos encontrar uma pleiocitose de predomínio mononuclear, moderada hiperproteinorraquia e bandas oligoclonais. Alterações sugestivas de activação auto-imune, como a elevação da b2-microglobulina, da neopterinina (produto de activação dos macrófagos) e do ácido quinolínico (endotoxina excitatória) estão relacionadas não só com a presença, como também com a severidade da encefalopatia. Outros marcadores, tais como o factor de necrose tumoral, mantêm-se controversos, enquanto as interleucinas 1b e 6 se encontram relacionadas com a presença, mas não com a gravidade da encefalopatia^{4,7}. Nem sempre é possível efectuar estes doseamentos nos nossos laboratórios. A cultura de vírus no LCR tem-se revelado pouco útil e a proteína do core, antigénio p24, é encontrada em apenas 50% dos doentes que apresentam demência severa. A detecção do DNA do VIH é actualmente possível através da polymerase chain reaction (PCR).

Os métodos de imagem revelam, na maioria dos doentes, atrofia cerebral e a RMN CE pode revelar um hipersinal a nível da substância branca e dos gânglios da base, nas ponderações em densidade prótonica e em T22.

Terapêutica

A responsabilidade do VIH na génese da encefalopatia justifica a utilização de fármacos anti-retrovirais na sua terapêutica. O fármaco utilizado tem de obedecer a determinados princípios para ser eficaz. Assim:

- a penetração no parênquima e líquido tem de ser satisfatória;
- a penetração intracelular, em particular intramacrofágica, tem de ser suficiente para inibir a replicação viral;
- o tratamento tem de ser precoce, devido à irreversibilidade das lesões das células nervosas¹.

A zidovudina é, provavelmente, o fármaco mais eficaz¹¹ e tem sido demonstrado em vários estudos ser superior ao placebo¹. A dose a utilizar permanece em discussão, mas parece ter de ser superior à recomendada na doença sistémica^{1,5}. Outros nucleósidos (diferentes da zidovudina), inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos, inibidores das proteases e outras terapêuticas antivirais não foram ainda testados.

Estes fármacos têm, no entanto, efeitos secundários sobre o sistema nervoso, nomeadamente como causa de neuropatias periféricas¹¹.

O tratamento óptimo deverá ainda, no futuro, incluir terapêuticas adjuvantes que minimizem a toxicidade que conduz à disfunção cerebral, podendo actuar como inibidores da acção imunossupressora dos mecanismos imunopatológicos, ter acção neuroprotectora a nível das células-alvo e exercer acção compensatória sobre a rede neuronal².

Bibliografia

1. Katlama C, Said G. Manifestations neurologiques in Girard PM, Katlama CH, Pialoux G, Saimot AG, Edition Doin Paris, Paris, 1996, SIDA, 83-97.
2. Price RW: Neurological complications of HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 445-348.
3. Price RW, Worley JM. Management of neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS in Bande MA, Volberding PA: *The medical management of AIDS*, 4th edition, 261-281, W B Saunders Company, Philadelphia, 1995.
4. Brew BJ. The clinical spectrum and pathogenesis of HIV encephalopathy, myelopathy, and peripheral neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 1994; 7: 209-216.
5. Brew BJ. Optimal treatment of HIV-1 induced CNS neurological disorders. *CNS Drugs* 1994; 4: 292-300.
6. Kibayashi K, Mastri AR, Hirsch C. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection at different disease stages. *Human pathology* 1996; 27: 637-641.
7. Johnson RT, Glass JD, McArthur JC, Chesebro BW. Quantitation of human immunodeficiency virus in brains of demented and nondemented patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1996; 39:392-395.
8. Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Inter Med* 1994; 121: 769-785.
9. Dementia and the amnesic (Korsakoff) syndrome in Adams RD, Victor M (eds), *Principles of Neurology*, 5th edition, 364-377, McGraw-Hill, New York, 1993.
10. HIV associated dementia complex in Harrison MJ, McArthur (eds.), *AIDS and Neurology*, 31-60, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.
11. Spinal Cord disease in Harrison MJ, McArthur (eds.), *AIDS and Neurology*, 78-85, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.
12. Lipton SA, Gendelman E. Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 934-940.

NOTÍCIAS ■

Assembleia Geral Extraordinária de 22 de Novembro de 1997

— Praia da Consolação

Com a presença de cerca de 40 associados, realizou-se a Assembleia Extraordinária em que se fez um ponto da situação das actividades da Sociedade, se discutiu o presente e o futuro da Medicina Interna e se admitiram cerca de 70 novos sócios.

A iniciativa da realização anual de uma Assembleia Extraordinária fora dos grandes centros e que permita o convívio informal dos associados revelou-se

mais uma vez positiva e aguardam-se candidaturas para a Assembleia do próximo ano.

Novos internos

No último concurso de acesso ao internato complementar devem ter ingressado no internato complementar de Medicina Interna 56 novos colegas. A Sociedade gostaria de os acolher rapidamente e de os apoiar ao longo do seu internato. Solicitamos, pois, a todos os colegas, que travem conhecimento com qualquer um destes internos, que os proponham como sócios.