

## NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

# Compromiso de tipo primario del sistema nervioso central (SNC) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) PRIMARY INVOLVEMENT IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

Jorge Nogales-Gaete\*

*Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection frequently develop central nervous system primary involvement. The HIV-1 associated cognitive/motor complex, HIV-1 associated myelopathy, aseptic meningitis and cerebrovascular disease are the formal presentations of this type of involvement. These alterations may be symptomatic in any phase of the infection and it could be the first manifestation as well as the single one of the HIV infection. Specific frequency, magnitude and moment of the detection of this involvement depend on the methodology used in the detection which include from molecular levels to behavioral ones. The HIV primary neurological alterations may coexist and/or may be associated to secondary HIV complications. In this paper, considering that laboratory exams do not show any pathognomonic alterations in the different entities, the clinical features of the syndromes are pointed out to the clinical differential diagnosis. The mechanisms by which HIV causes these alterations are still unknown, however, the most accepted hypotheses are presented.*

**Key words:** HIV, AIDS, CNS, primary involvement, neurological disease, pathogenesis.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) desde su reconocimiento formal en 1981 se ha convertido rápidamente en un problema de gran importancia para la salud pública mundial con creciente impacto social, económico, político y cultural.

En el área Biomédica, esta década transcurrida se ha caracterizado primero por un vertiginoso avance del conocimiento de las características biológicas del agente causal, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y sus mecanismos pato-

génicos; segundo, por la elaboración, desarrollo y organización de un extenso cuerpo de conocimientos sobre la caracterización clínica y de laboratorio de la infección en sus distintas etapas evolutivas, y finalmente por la búsqueda exhaustiva de medidas de profilaxis y tratamiento.

Aun cuando el daño potencial, producto de la infección por el VIH o sus consecuencias son muy difusas y consideran la casi totalidad del organismo humano, los sistemas inmunológico, hematológico, digestivo, respiratorio y nervioso son los más frecuentemente comprometidos. A nivel del sistema nervioso inicialmente la atención de la investi-

\* Unidad de Neurología - Hospital San Juan de Dios.  
Departamento de Ciencias Neurológicas - Hospital del Salvador  
División Occidente y Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Trabajo recibido en junio 1992. Aceplado en julio 1992.

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas del Complejo Cognoscitivo/Motor asociado a VIH-1**

Síntomas	Signos
<b>Área Cognoscitiva</b>	<b>Área Psico-Conductual</b>
Falta de concentración	Falla de atención
Fallas de memoria	Enlentecimiento Psíquico
Enlentecimiento psíquico	Falla en el análisis secuencia complejo.
<b>Área Conductual</b>	<b>Área Motora</b>
Apatía	Demencia Global
Reducción de la espontaneidad	Mutismo
Retraimiento social	
Disminución de la libido	
<b>Área Motora</b>	
Pérdida de equilibrio	Alteración en control de los movimientos rápidos
Torpeza motoral global	Ataxia
Debilidad de las extremidades inf.	Tremor
Incontinencia urinaria	Paraparesia
	Hipertonia
	Hiperreflexia
	Incontinencia esfinteriana
	Mioclonus

Modificado de Price (75).

En la Tabla 2 se consignan las manifestaciones características del Complejo Cognoscitivo/Motor asociado a VIH-1. La forma de presentación más corriente suele ser la insidiosa y progresiva alteración de la memoria, asociada a la falta de participación social con apatía general y disminución de la libido, todo lo que suele llevar a plantear inicialmente el diagnóstico diferencial con una depresión. El carácter difuso del deterioro cognoscitivo sin predilección por las funciones cerebrales superiores ha llevado a algunos clínicos a reutilizar el término de demencia subcortical que se propusiera descriptivamente para este tipo de demencias<sup>13</sup>. Formas evolutivas más rápidas también son observadas, destacando especialmente en ellas el componente abúlico. Manifestaciones psiquiátricas como una psicosis orgánica, manía o catatonía ocasionalmente también pueden ser formas de presentación<sup>27, 55, 58</sup>.

La evolución natural del complejo de deterioro cognitivo-motor asociado al VIH-1 aún no ha sido caracterizada en forma definida y no existen indicadores clínicos, epidemiológicos o exámenes de laboratorio que permitan predecir la progresión de la entidad. Existe una escala de 6 estados que permite evaluar en términos clínicos la gravedad de la DA-VIH-1 considerando el impacto de las alteraciones neurológicas en las actividades de la vida diaria y laboral. El nivel 0 significa examen

normal, 0.5 compromiso subclínico o discutible, 1 alteración discreta, 2 alteración moderada, 3 alteración grave y 4 condición terminal<sup>76, 78</sup>.

En el examen neurológico es posible apreciar con frecuencia fallas en la memoria y concentración, lentitud global en el análisis de problemas comunes y complejos, lentitud e hipofonía en el lenguaje, reflejos primitivos, apraxia de la marcha, debilidad de las extremidades inferiores, hiperreflexia osteotendínea y manifestaciones extrapiramidales como marcha inestable a pasos pequeños con dificultad en los giros, temblor distal de extremidades y rigidez en rueda dentada<sup>58, 45, 75, 78</sup>. La incontinencia urinaria suele ser una alteración tardía.

La evaluación neuropsicológica permite poner de manifiesto tanto la existencia precoz del deterioro, así como controlar más objetivamente la evolución de éste. En las pruebas neuropsicológicas destacan algunos atributos como el enlentecimiento, fallas en pruebas de memoria visual y fallas atencionales que aunque característicos no son específicos de esta entidad<sup>45, 55</sup>.

El complejo clínico que caracteriza al deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1 no es específico. Por esto otras etiologías de demencia deben ser regularmente excluidas considerando tanto aquellas etiologías no relacionadas al VIH-1 como las relacionadas al VIH-1. Dentro de las primeras

la hidrocefalia normotensiva tiene sin duda similitud en la expresión clínica respecto de la DA-VIH-1. Dentro de las relacionadas al VIH-1 se debe pensar muy especialmente en el compromiso secundario del SNC, es decir infecciones oportunistas como Toxoplasmosis, Meningitis por Criptoco-*c*o, Neurolítes y tumores del SNC como el Linfoma. En general una forma de presentación abrupta de alteración cuantitativa de conciencia y muy especialmente un coma agudo sugieren otro diagnóstico o una complicación asociada.

Aun cuando no existen exámenes diagnósticos específicos para el deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1, existen algunos hallazgos más compatibles con la entidad. La tomografía computada (TAC) y resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro revelan fundamentalmente atrofia cerebral<sup>2, 15, 18-46, 50-52, 58, 59, 65, 68</sup>. En la RNM en particular se han descrito incrementos de señal en T-2 en substancia blanca, núcleos basales y tálamo<sup>43, 65</sup>. Los incrementos de señal en T-2 en la RNM se caracterizan, aunque sin carácter patognomónico, por ser bilaterales, homogéneos, confluentes y de bordes difuso<sup>18, 43</sup>, con predominio en la substancia blanca periventricular<sup>65</sup>. La Electroencefalografía usualmente muestra diversos grados de enlentecimiento sin características específicas<sup>4, 58, 60</sup>. El LCR puede revelar aumento de las proteínas, pleocitos mononuclear discreta, síntesis de IgG intra-BHE anti VIH-1 específica y presencia del virus.

En concordancia con lo expuesto, ante la ausencia de clínica patognomónica o de exámenes específicos para el diagnóstico del deterioro Cognoscitivo-Motor asociado a VIH-1 éste resulta ser un diagnóstico clínico presuntivo donde los actuales exámenes de laboratorio fundamentalmente excluyen otras patologías. Existen, no obstante, promisorios estudios en la búsqueda de exámenes que permitan no sólo un diagnóstico afirmativo específico de esta entidad, sino que además constituyan un índice de su evolución e incluso puedan ser predictores de su presentación.

La evaluación patológica macroscópica (de material necróptico) pone de manifiesto la atrofia cerebral en cerca de dos tercios de los casos<sup>63</sup>. La histopatología muestra alteraciones concordantes con una infección viral difusa del SNC, con gliosis de la corteza cerebral y de la substancia blanca en el 90% de los pacientes<sup>14</sup>. Las lesiones más frecuentemente encontradas son pequeños focos de necrosis, nódulos microgliales, focos de desmielinización, inflamación perivascular, células gigantes multinucleadas e inflamación leptomeningeal<sup>14, 36</sup>. Las lesiones se distribuyen en la substancia blanca,

corteza cerebral, amigdala, ganglios basales e hipocampo, en tanto que la severidad de ellas es mayor en substancia blanca y ganglios basales<sup>14</sup>. Se ha planteado que la severidad de las alteraciones histopatológicas se correlaciona positivamente con la severidad clínica de la DA-VIH-1<sup>14, 63</sup>.

Respecto del tratamiento específico no existe un fármaco que impida, detenga o revierta el cuadro neurológico en forma definitiva. Existe consenso en que los resultados más alentadores se han obtenido con el uso de la zidovudina (AZT)<sup>16, 74, 80, 93</sup>. No existe sin embargo el mismo consenso respecto del momento más oportuno para el inicio del tratamiento ni de la dosis de AZT que tendría mayor utilidad para el compromiso neurológico<sup>7, 73</sup>. Los criterios habituales para la indicación de tratamiento con AZT consideran en lo sistémico un recuento de células T en sangre periférica inferior a 500 células y en lo neurológico la presencia de alteraciones clínicas. Sin embargo la espera por las expresiones clínicas de las alteraciones en un órgano de gran reserva funcional como el cerebro resulta inquietante, máxime si consideramos que los estudios en el LCR han destacado una gran frecuencia y precocidad de la presencia del VIH-1 en el compartimento SNC-LCR. La explicación del poco entusiasmo en iniciar precozmente tratamientos con fármacos antivirales está en la significativa toxicidad general que tienen los fármacos anti VIH-1 actualmente disponibles y en la aún no bien determinada posibilidad de generar resistencia viral a los fármacos por exposición prolongada a éstos<sup>25, 73</sup>. Respecto de la dosis de AZT a emplear existen posiciones que sugieren que los requerimientos específicos para el SNC parecen ser superiores a los 500 mg empleados corrientemente para el compromiso viral sistémico, proponiéndose dosis de 1 gr/día<sup>7</sup>; sin embargo la mala tolerancia y toxicidad asociadas a esta mayor dosis la tornan restrictiva.

En otro plano existen estudios experimentales de la eventual protección profiláctica que podría proporcionar el uso de bloqueadores del calcio tipo nimodipino y el péptido T en el daño atribuido a la proteína viral gp 120<sup>6, 17</sup>. El tratamiento sintomático de lo conductual se realiza con anfetaminas<sup>20, 39</sup>, neurolépticos y benzodiazepinas<sup>20, 27, 69</sup>.

#### Mielopatía asociada al HIV-1.

Se le denomina también mielopatía vacuolar por el aspecto de su sustrato neuropatológico. Clínicamente este cuadro se caracteriza fundamentalmente por la presencia de alteraciones

motoras, sensitivas y esfinterianas<sup>26,72</sup> (ver Tabla III). Las alteraciones motora son de carácter deficitario y se expresan en diferentes territorios constituyendo monoparesias, paraparesias y tetraparesias, las que presentan componente espástico cuando el compromiso espinal es puro o flácido cuando coexisten con neuropatías periféricas<sup>72</sup>. Las alteraciones sensitivas pueden ser irritativas en forma de dolor o deficitarias en forma de hipoestesias con características medulares, asociadas a ataxia con comportamiento tabético. El trastorno esfinteriano corresponde fundamentalmente a incontinencia urinaria. El gran polimorfismo que potencialmente tiene esta entidad es la consecuencia directa de la diversidad de la distribución de las lesiones que veremos al describir las características neuropatológicas. La forma de presentación más característica suele ser una paraparesia espástica y atáxica, de evolución subaguda, progresiva en semanas a meses, con asociación de incontinencia urinaria, en un paciente con un avanzado estado de inmunodepresión y alteraciones cognoscitivas.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la Mielopatía por VIH-1**

#### Síntomas

- Falta de fuerza en las extremidades inferiores.
- Rigidez en extremidades inferiores.
- Inestabilidad en la marcha
- Incontinencia urinaria

#### Signos

- Paraparesia espástica
- Hipoestesia con características medulares
- Ataxia tabética

La frecuencia de presentación del trastorno no está bien establecida pero existen algunos elementos orientadores; la mielopatía por VIH-1 suele ser parte de la etapa SIDA y algunos estudios necróticos de pacientes en esta etapa de la infección muestran alteraciones a nivel de la médula espinal en un 20%, de los cuales el 90% tenían expresión clínica<sup>72</sup>.

Las alteraciones histopatológicas se caracterizan por el aspecto espongiforme de la substancia blanca espinal cuya base es la vacuolización de las cubiertas neurales mielinicas. En forma ocasional a nivel espinal también se encuentran nódulos microgliales y células gigantes multinucleadas, le-

siones consideradas como parte del sustrato neuropatológico del deterioro cognoscitivo. Esta comunidad lesional ha sido difícil de interpretar, ya que en un 50-70% de los casos coexisten ambas entidades<sup>63,72</sup>. Las lesiones de la mielopatía por VIH-1 en el plano longitudinal de la médula predominan a nivel de los segmentos torácicos superiores y medios y dentro de la substancia blanca no tienen un confinamiento estricto por cordones ni tractos específicos, aun cuando en un análisis en el plano sagital son más frecuentes en el área laterodorsal<sup>26,71,72</sup>. Considerada la médula como una organización de dos columnas pares, el compromiso puede ser simétrico o asimétrico e incluso variar en su severidad lesional para una misma zona (en el plano sagital) en distintos segmentos en el mismo paciente; no se han propuesto explicaciones válidas para esta distribución lesional. El aspecto neuropatológico general es similar al observado en la degeneración combinada subaguda por déficit de la vitamina B12, así como también al de la mielopatía que ocurre en pacientes inmunodeprimidos no infectados por VIH-1<sup>72</sup>.

Existe una pobre caracterización de los exámenes de laboratorio en este cuadro<sup>31</sup>, exámenes que además no tienen características específicas. Por esto, al igual que en el estudio del deterioro cognoscitivo, los exámenes, más que buscar algún elemento característico para una confirmación diagnóstica, están orientados a excluir mediante técnicas de diagnóstico por imágenes (TAC y RNM) y del análisis del LCR otras patologías medulares. Las patologías relacionadas al VIH-1 que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial son infección por Citomegalovirus, Herpes Zoster, Herpes Simple y Meningitis linfomatosa o empiemas que ejerzan daño vascular o compresivo. Dentro de las mielopatías no relacionadas al VIH-1 la degeneración combinada subaguda por déficit de la vitamina B12 es uno de los diagnósticos diferenciales a plantearse.

No existen protocolos específicos de demostrada efectividad para el tratamiento de la mielopatía por VIH-1 y las alternativas propuestas incluyen AZT y corticoides.

#### Meningitis Aséptica por VIH-1

Esta entidad consiste en una meningitis por el VIH-1, la que puede tener expresión clínica y/o líquoral. Su presentación considera dos variedades clínicas: una es de curso agudo y duración autolimitada en el plazo de una a cuatro semanas, en tanto que la otra es crónica<sup>38,49</sup>.

Puede presentarse aislada o asociada al cuadro de seroconversión o a algunas neuropatías de pares craneanios (V, VII y VIII)<sup>50, 51</sup>.

La expresión clínica de la forma aguda suele ser de magnitud modesta incluyendo fiebre, cefalea, fotofobia y signología meníngea de diversa cuantía<sup>50</sup>. A nivel del LCR las alteraciones son también discretas, consistiendo en una pleocitosis de predominio mononuclear e hiperalbuminemia. En el LCR es posible el aislamiento del VIH-1<sup>49</sup>.

La importancia de este cuadro radica, por un lado, en que permitió advertir la gran frecuencia y precocidad del impacto del VIH-1 en el SNC. Por otro lado significa un problema en el diagnóstico diferencial de las meningitis a LCR claro que ocurren en pacientes sin claro factor de riesgo para infección por VIH-1, con seropositividad desconocida, o aun en etapa de conversión.

La forma de meningitis crónica se expresa fundamentalmente por cefalea crónica, destacando el aún más discreto compromiso meníngeo clínico y lúquoral<sup>50</sup>.

#### Afecciones vasculares encefálicas asociadas a la infección por el VIH-1

A pesar que es difícil catalogar estrictamente como primario a este grupo de alteraciones, toda vez que tienen causas diversas y no del todo bien definidas, comentaremos aquí algunos aspectos generales.

Aun cuando pocos trabajos mencionan la frecuencia de las afecciones cerebrovasculares en pacientes con infección por VIH-1, existe la impresión que son 2 o 3 veces más frecuentes que en la población no infectada<sup>52</sup>. La frecuencia en la etapa SIDA se estima entre un 1-10%, incluyendo tanto las formas hemorrágicas como las oclusivas<sup>52, 56, 83</sup>. En la etapa SIDA los infartos cerebrales son más comunes que las hemorragias, presentando tanto formas de infartos múltiples pequeños o únicos y extensos. No existe predilección por ningún territorio vascular específico en la distribución de las lesiones<sup>52</sup>.

Las causas consideradas en la patogénesis de estos trastornos incluyen: modificaciones del endotelio vascular, vasculitis, trombocitopenia asociada al VIH-1, ruptura de aneurismas micóticos, hemorragia intratumoral en el tumor de Kaposi, embolias cerebrales cardiogénicas secundarias a endocarditis no séptica y presencia de anticuerpos anticardiolipina<sup>5, 7, 19, 51, 82, 83, 92</sup>.

#### Patogénesis del Compromiso en el SNC por el VIH-1

La causa precisa por la cual se produce el daño del SNC en la infección por el VIH-1 no están aún bien determinada. Para un análisis particular de este punto sugerimos revisar algunos trabajos de orientación general<sup>10, 11, 23, 24, 37, 44, 79, 89</sup>. En esta sección expondremos sumariamente cuatro de las hipótesis actuales comentando sus orientaciones y fundamentos respectivos.

1. La disfunción del SNC es considerada como una parte más del deterioro inmunológico general<sup>76</sup>. Esta concepción realza la utilidad de la monitorización de los marcadores de laboratorio utilizados para evaluar el compromiso inmunitario sistémico como control del compromiso neurológico. Los marcadores sistémicos más relevantes son el descenso en el recuento de linfocitos T4 en sangre periférica, elevados niveles de Ag p24 séricos y en LCR, descenso de Abs anti-VIH-1 en suero y LCR y una elevada positividad en los cultivos de VIH-1 en muestras séricas y de LCR. Una extensión de esta hipótesis enfatiza la asociación entre la alteración neurológica y la activación tanto de los linfocitos T y B como de los macrófagos<sup>42</sup>. Su soporte se encuentra en estudios en LCR que muestran alteraciones de Citocinas, Interferones, Nepoterin y Beta-2-Microglobulina, todos indicadores de laboratorio que traducen activación linfocitaria y macrofágica.
2. Las alteraciones del VIH-1 en las células del SNC serían producto de la acción tóxica directa de las proteínas virales constituyentes o de productos celulares originados como parte de la respuesta inmune, como también podrían ser resultantes de la acción indirecta que los productos tóxicos mencionados generan a distintos niveles de la síntesis, absorción, liberación, recaptación, almacenamiento o metabolismo de algunas neurohormonas o neurotransmisores en vías específicas del SNC. Ejemplos para este grupo de hipótesis son: a) la proposición de que la proteína viral de la envoltura gp 120 podría competir con un péptido, con secuencia estructural parcialmente homóloga, considerado un potencial neurotransmisor<sup>53, 70</sup>; b) la proteína gp 120 podría interferir con la captación de factores neurotróficos como las

interleukinas<sup>39</sup>; c) existen evidencias de diversas anomalías bioquímicas cerebrales en pacientes seropositivos para VIH-1, caracterizadas por concentraciones anormales de: colin-acetiltransferasa<sup>44</sup>, 5HIAA (metabolito de la serotonina)<sup>8</sup>, HVA (metabolito de la dopamina)<sup>8</sup>, quenurenina (metabolito del triptófano)<sup>22, 48</sup> y cortisol<sup>46</sup>.

3. La alteración del SNC es precipitada por la coexistencia de otros agentes infecciosos. Existe evidencia histopatológica que el citomegalovirus y el VIH-1 pueden coinfectar una misma célula cerebral<sup>46</sup>, así como también se ha establecido que parte de la IgG sintetizada intra-BHE es anti citomegalovirus anti Herpes simplex y anti Herpes Zoster<sup>46</sup>.

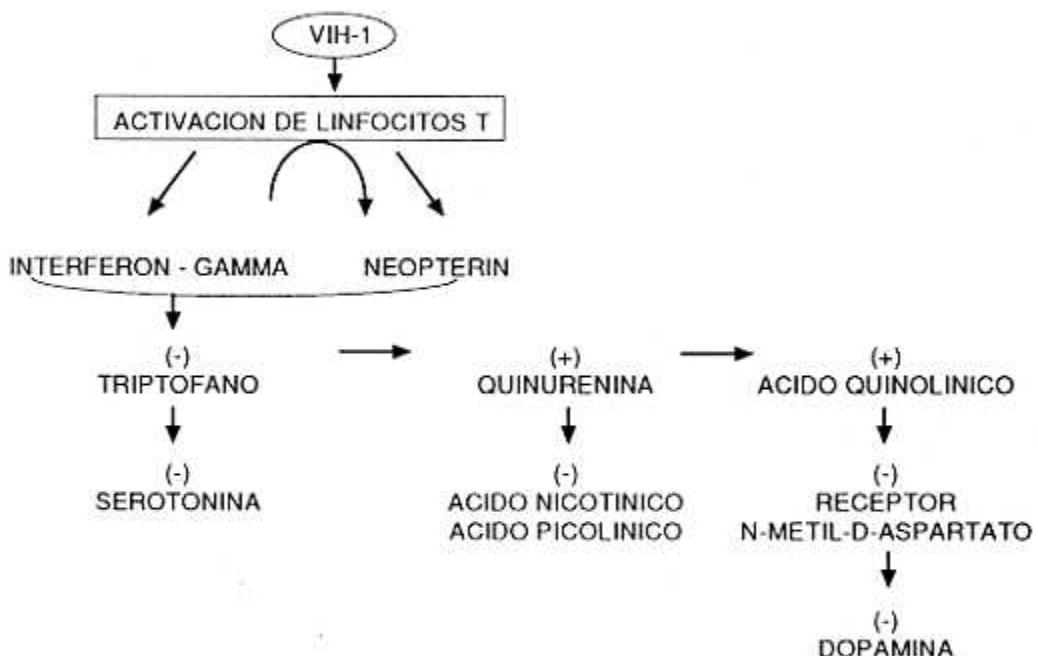


Figura 1. Patogénesis del compromiso neurológico por el VIH-1. Esquema de algunas alteraciones en el metabolismo del triptófano. [(-)= Disminución. (+)= Aumento]. Explicación en texto.

4. Existen modelos neuropatogénicos que integran diversos hallazgos de alteraciones en pacientes con infección por VIH-1 (Figura 1). El metabolismo del triptófano (Trf) se encuentra elevado en pacientes seropositivos para VIH-1, mostrando un descenso en los niveles de Trf y una elevación de los niveles de los productos de la biodegradación del Trf como la quinurenina<sup>48</sup>. Como causas de este aumento en el metabolismo del Trf se ha propuesto la participación del interferon-gamma y del neopterina. El interferon-gamma es un producto de los linfocitos T y macrófagos activa-

dos que induce degradación del Trf por la vía de la quinurenina<sup>12, 48</sup>. El neopterina es un compuesto producido por los macrófagos activados después de ser estimulados con interferon-gamma<sup>44</sup>, y por esto el neopterina es considerado también como un indicador específico de la activación monocito-macrófágica<sup>47</sup>; su función es como cofactor de las hidroxilasas que participan en la producción de catecolaminas y serotonina<sup>40</sup>. Tanto el interferon-gamma como el neopterina inducen en cultivos celulares la degradación de Trf<sup>47</sup>. Por otra parte existe evidencia que el ácido quinolínico (AQ), un

neurotóxico excitatorio endógeno<sup>21</sup>, producto de una vía alterna a la de la serotonina en el metabolismo del Trf que se encuentra en pequeñas cantidades en el cerebro y LCR de personas normales<sup>60, 60</sup>, está elevado en el LCR de pacientes cero-positivos para el VIH-1, existiendo un buen correlato entre su elevación y el deterioro en el rendimiento en algunas pruebas neurosicológicas<sup>33, 34, 57</sup>. El AQ tiene a su vez afinidad por el receptor N-methyl-D-aspartato que existe en gran concentración en los ganglios basales<sup>21</sup>; este receptor ha sido usado en la creación de un modelo experimental de la enfermedad de Huntington<sup>51</sup> que se caracteriza por ser una demencia de tipo subcortical y que cursa con algunas alteraciones motoras, psiquiátricas y psicométricas similares a la DA-VIH-1<sup>9</sup>.

Considerando todos estos elementos podríamos resumir la hipótesis propuesta así: el VIH-1 activa los macrófagos generándose la producción de interferon-gamma y consiguientemente de neopterin, elementos que inducen un aumento en la degradación de Trf por la vía de la quinurenina-AQ, y concomitantemente disminuyen la conversión metabólica de serotonina (5-HIAA). El AQ se une con el receptor N-methyl-D-aspartato en los ganglios basales causando alteraciones neuronales, lisis, y/o gliosis, con la consiguiente reducción de los niveles de dopamina y HVA. Esta hipótesis puede explicar algunos de los cambios clínicos motores y conductuales en el DA-VIH-1, así como también las alteraciones encontradas en el LCR<sup>35, 56</sup>.

## RESUMEN

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) el compromiso denominado primario del sistema nervioso central ocurre muy frecuentemente. Este compromiso se expresa en entidades como: Complejo de alteración cognoscitiva/motora, mielopatía vacuolar, meningitis aseptica y afecciones cerebrovasculares. La ocurrencia de las alteraciones mencionadas se verifica potencialmente en cualquier etapa de la infección, incluyendo desde los momentos más precoces relacionados a la seroconversión, hasta los estadios terminales de la etapa SIDA. Estas entidades neurológicas pueden presentarse tanto en forma aislada e incluso ser la única expresión de la infección por el VIH, como también pueden coexistir entre sí o con otras formas de compromiso de tipo secundario. Considerando que los exámenes de laboratorio no evidencian alteraciones patognomónicas para cada una de las entidades mencionadas, en

este artículo se enfatiza la caracterización clínica de los diferentes cuadros como elemento central del diagnóstico de ellos. Aun cuando todavía no existe claridad respecto de la patogénesis de los trastornos neurológicos, presentamos aquí sumariamente algunas de las hipótesis propuestas.

## AGRADECIMIENTOS

"This investigation was supported by the Fogarty International Center, National Institutes of Health, Fogarty International AIDS Research Program at UCLA, TW-00003" (USA).

## REFERENCIAS

- ANDERS K, K D STEINSAPIR D J INVERSON B, J BLASGOW L J LAYFIELD, et al. Neuropathologic findings in AIDS. *Clin Neuropathol* 5:1, 1986.
- BALAKRISHNAN J, P S BECKER, A J KUMAR, S J ZINREICH, J C MCARTHUR, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: correlation of radiologic and pathologic findings in the brain. *Radiographics* 10: 201-15, 1990.
- BERGER J R. The neurological complications of HIV infection. *Acta Neurol Scand Suppl*, 116: 40-76, 1988.
- BERNARD P G. The neurological and electroencephalographic changes in AIDS. *Clin Electroencephalog*, 22:65-70, 1991.
- BREDESEN D E, R M LEVY, ROSENBLUM M L. The neurology of human immunodeficiency virus infection. *Quart J Med* 68: 665-77, 1988.
- BRENNEMAN D E, G L WESTBROOK, S P FITZGERALD, D LENNIST, K L ELKINS, et al. Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 335: 639-641, 1988.
- BREW B J. Central and peripheral nervous system abnormalities. *Med Clin N A* 76:63-81, 1992.
- BRITTON C B, LCOTE, LALTSTEIL. Cerebrospinal fluid biogenic amino metabolites in patients with AIDS. *Neurology* 39 (Suppl 1): 380, 1989.
- BROUWERS P, E MOHR, M HENDRICKS, D I BARON. The use of discriminant analysis to differentiate the neuropsychological profile of HIV patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 11: 35, 1989.
- BUDKA H. Human immunodeficiency virus (HIV) induced disease of the central nervous system: pathology and implications for pathogenesis. *Acta Neuropathol (Berl)* 77: 225-236, 1989.
- BUDKA H, G COSTANZI, S CRISTINA, A LECCHIC

- PARRAVICINI, et al. Brain pathology induced by infection with human immunodeficiency virus HIV. A histological, immunocytochemical and electron microscopical study of 100 autopsy cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 75: 185-198, 1987.
12. BYRNE G I, L K LEHMANN, J G KIRSCHBAUM, E C BORDEN, C M LEE, et al. Induction of tryptophan degradation in vitro and in vivo: A g-interferon-stimulated activity. *J Interferon Res* 6: 389-396, 1986.
13. CUMMINGS J L and F BENSON. Subcortical dementia: review of an emerging concept. *Arch Neurol* 41: 874-879, 1984.
14. DE LA MONTE S M, D D HO, R T SCHOOLEY, M S HIRSCH and E P J RICHARDSON. Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 37: 562-9, 1987.
15. DE LA PAZ R and DENZEMANN. Neuroradiology of acquired immunodeficiency syndrome, in AIDS and the Nervous System. M L Rosemblum, R M Levy and D E Brodesen, Editores, Raven Press, New York, 121-153, 1988.
16. DOURNON E, W ROZENBAUM, C MICHON, C PERRONE, P DE TRUCHIS, et al. Effects of the Zidovudine in 365 consecutive patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* ii: 1297-1302, 1988.
17. DREYER E B, P K KAISER and J T OFFERMANN. HIV-1 coat protein neurotoxicity prevented by calcium channel antagonists. *Science* 248: 364-367, 1990.
18. EKHLOM S, and J H SIMON. Magnetic resonance imaging and the acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Acta Radiol* 29: 227-30, 1988.
19. ENGSTROM J W, D H LOWENSTEIN and D E BREDESEN. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 86: 528-32, 1989.
20. FERNANDEZ F, JK LEVY and H GALIZZI. Response of HIV-related depression to psychostimulants: Case reports. *Hosp Comm Psychiatr* 39: 628-631, 1988.
21. FREESE A, K J SWARTZ, M J DURING and J B MARTIN. Kynurenone metabolites of tryptophan: Implications for neurologic diseases. *Neurology* 40: 691-695, 1990.
22. FUCHS D, A A MOLLER, G REIBNEGGER, E STOCKLE, E R WERNER, et al. Decreased serum tryptophan in patients with HIV-1 infection correlates with increased serum neopterin and with neurologic/psychiatric symptoms. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 873-6, 1990.
23. GABUZDA D H and M S HIRSCH. Neurologic manifestation of infection with human immunodeficiency virus. *Ann Intern Med* 107: 383-391, 1987.
24. GENDELMAN H E, J M ORENSTEIN, L M BACA, B WEISER, H BURGER, et al. The macrophage in the persistence and pathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1989: 475-495, 1989.
25. GOLD J W M. HIV-1 infection: Diagnosis and management. *Clin Med N A* 76: 1-18, 1992.
26. GOLDSTICK L, T MANDYBUR and R BODE. Spinal cord degeneration in AIDS. *Neurology* 35: 103-106, 1985.
27. GRANTI. The neuropsychiatry of human immunodeficiency virus. *Seminars in Neurology* 10: 267-275, 1990.
28. GRANT I, J H ATKINSON, J R HESSELINK, C J KENNEDY, D D RICHMAN, et al. Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and other human immunodeficiency virus (HIV) infections. Studies with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging. *Ann Int Med* 107(6): 828-36, 1987.
29. GRAY F, R GHERARDI and F SCARAVELLI. The neuropathology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Brain* 111: 245-266, 1988.
30. GURNEY M E, B R APATOFF, G T SPEAR, M J BAUMEL, J P ANTEL, et al. Neuroleukin: A lymphokine product of lectin stimulated T cells. *Science* 234: 574-581, 1986.
31. HELWEG-LARSEN S, J JAKOBSEN, F BOESEN, S P ARlien, B BRUN, et al. Myopathy in AIDS. A clinical and electrophysiological study of 23 Danish patients. *Acta Neurol Scand* 77: 64-73, 1988.
32. HELWEG-LARSEN S, J JAKOBSEN, F BOESEN and P ARLIENT-SOBORG. Neurological complications and concomitants of AIDS. *Acta Neurol Scand* 74: 467-474, 1986.
33. HEYES M, D RUBINOW, C LANE and S MARKEY. Cerebrospinal fluid quinolinic acid are increased in acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 26: 275-277, 1989.
34. HEYES M P, B J BREW, A MARTIN, R W PRICE, A M SALAZAR, et al. Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 29: 202-209, 1991.
35. HEYES M P, B J BREW, R W PRICE and S P MARKEY. Cerebrospinal Fluid quinolinic Acid and Kynurenic in HIV-1 Infection, in *Neurotoxicity of Excitatory Amino Acids*, A Guidotti, Editor, Raven Press Ltd: New York, 217-221, 1990.
36. HO D D, D E BREDESEN, H V VINTERS, E S DAAR. Acquired immune deficiency syndrome dementia complex. *Ann Int Med* 111: 400-410, 1989.
37. HO D D, R J POMERANTZ and J C KAPLAN.

- Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 317: 278-286, 1987.
38. HOLLANDER H and S STRINGARI. Human immunodeficiency virus-associated meningitis. *Am J Med* 83: 813-816, 1987.
  39. HOLMES V F, F FERNANDEZ and J K LEVY. Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. *J Clin Psychiatr* 50: 5-8, 1989.
  40. IMBERCIADORI G, N PIERSANTELLI, A BO, S CALDERISI, F EMANUELLI, et al. Study of beta-2 microglobulin and neopterin in serum and cerebrospinal fluid of HIV-infected patients. *Acta Neurol* 12: 58-61, 1990.
  41. JAKOBSEN J, C GYLLENSTED, B BRUN, P BRUHN, L S HELWEG, et al. Cerebral ventricular enlargement relates to neuropsychological measures in unselected AIDS patients. *Acta Neurol Scand* 79: 59-62, 1989.
  42. JANSEN R S, A J SAYKIN, L CANNON, J CAMPBELL, P F PINSKY, et al. Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-1 infection: association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-1 infection. *Ann Neural* 26: 592-600, 1989.
  43. JARVIK J G, J R HESSELINK, C KENNEDY, R TESCHKE, C WILEY, et al. Acquired immunodeficiency syndrome. Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol* 45: 731-6, 1988.
  44. JOHNSON R, J MC ARTHUR and O NARAYAN. The neurobiology of human immunodeficiency virus infections. *FASEB J* 2: 2970-2981, 1988.
  45. KIEBURTZ K and R B SCHIFFER. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Neurologic Clinics* 7: 447-468, 1989.
  46. KOPPEL B S, G P WORMSER, A J TUCHMAN, S MAAYAN, D HEWLETT, et al. Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Acta Neurol Scand* 71: 337-353, 1985.
  47. KRAMER A, S Z WIKTOR, D FUCHS, S MILSTEIN M H GAIL, et al. Neopterin: a predictive marker of acquired immune deficiency syndrome in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2: 291-296, 1989.
  48. KRAMER E L and J J SANGER. Brain Imaging in acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Seminars Nuclear Med* XX: 353-363, 1990.
  49. LEVY J A, J SHIMABUKURO, H HOLLANDER, J MILLS and L KAMINSKY. Isolation of AIDS-associated retrovirus from CSF and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 11 Sept. 14: 586-588, 1985.
  50. LEVY R M and D E BREDESEN. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acq Immun Def Synd* 1: 41-64, 1988.
  51. LEVY R M, D E BREDESEN and M L ROSENBLUM. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 62: 475-495, 1985.
  52. LEVY R M, C M MILLS, J P POSIN, S G MOORE, M L ROSENBLUM, et al. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: A prospective CT/MRI study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 461-471, 1990.
  53. LIPTON S A. HIV-Related neurotoxicity. *Brain Pathol* 1: 193-199, 1991.
  54. LUER W, S POSER, T WEBER, S JURGENS, D EICHENLAUB, et al. Chronic HIV Encephalitis I. Cerebrospinal fluid diagnosis. *Klin Wochenschr* 66: 21-25, 1988.
  55. MAJ M. Organic mental disorders in HIV-1 Infection. *AIDS* 4: 831-840, 1990.
  56. MARSHALL D W, R L BREY, W T CAHILL, R W HOUK, R A ZAJAC, et al. Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of HIV infection. *Arch Neurol* 45: 945-958, 1988.
  57. MARTIN A, A SALAZAR, J WILLIAMS, W LAW, T ROLLER, et al. The Walter Reed study on the neurobehavioral consequences of HIV infection. In workshop on the diagnosis and prognosis of retrovirus infections, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D C, March 27, 1989.
  58. MCARTHUR J. Neurologic manifestation of AIDS Medicine 66: 407-437, 1987.
  59. MOLLER A A, and H BACKMUND. CT findings in different stages of HIV infection: a prospective study. *J Neurol* 237: 94-97, 1990.
  60. MORONI F, G LOMBARDI, V CARLA, S LAL, P ETIENNE, et al. Increase in the content of quinolinic acid in cerebrospinal fluid and frontal cortex of patients with hepatic failure. *J Neurochem* 47: 1667-1671, 1986.
  61. MOSKOWITZ L B, G T HENSLEY, J C CHAN, J GREGORIOS and F K CONLEY. The neuropathology of acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108: 867-872, 1984.
  62. NAVIA B and R PRICE. The acquired immunodeficiency dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 44: 65-69, 1987.
  63. NAVIA B A, C E S, C K PETITO and R W PRICE. The AIDS dementia complex. II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19: 525-535, 1986.
  64. NAVIA B A, A HAHN, T PUMAROLA-SUNE and R W PRICE. Acholine acetyl transferase activity is

- reduced in AIDS Dementia Complex. Ann Neurol 20: 142, 1986b.
65. NAVIA BA, B D JORDAN and R W PRICE. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol 19: 517-524, 1986a.
  66. NELSON J A, C R REYNOLDS-KOHLER, M B A OLDSSTONE and C A WILEY. HIV and CMV coinfect brain cells in patients with AIDS. Virology 165: 286-290, 1988.
  67. NIELSEN S, C K PETITO, C D URMACHER and J B POSNER. Subacute encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome: a postmortem study. Am J Clin Pathol 82: 678-82, 1984.
  68. OLSEN W L, F M LONGO, C M MILLS and D NORMAN. White matter disease in AIDS: findings at MR imaging. Radiology 169: 445-448, 1988.
  69. PERRY S, and R F MAROTTA. AIDS Dementia: A Review of the literature. Alzheimer Dis Assoc Dis 1: 221-235, 1987.
  70. PERT C B, C C SMITH, M R RUFF and J M HILL. AIDS and its dementia as a neuropeptide disorder: role of VIP receptor blockade by human immunodeficiency virus envelope. Ann Neurol 23 (suppl): s71-s73, 1988.
  71. PETITO C K, E S CHO, W LEMANN, B A NAVIA and R W PRINCE. Neuropathology of AIDS: An autopsy review. J Neuropath Exp Neurol 45: 635-646, 1986.
  72. PETITO C K, B A NAVIA, C E-S, B D JORDAN, D C GEORGE, et al. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 312: 874-879, 1985.
  73. PETO T E A. A Critical analysis of recent data on zidovudine therapy. Use in asymptomatic HIV infection and early HIV disease, dosing and resistance issues. AIDS 4 (Suppl) 1: s187-s191, 1990.
  74. PORTEGIES P, G J DE, J M LANGE, M M DERIX, H SPEELMAN, et al. Declining incidence of AIDS dementia complex after introduction of zidovudine treatment. BMJ 299: 819-821, 1989.
  75. PRICE R, J SIDTIS, B NAVIA, T PUMAROLA-SUNE and D ORNITZ. The AIDS Dementia Complex, in AIDS and the Nervous System, M. Rosemblum, R Levy and D Bredesen, Editores, Raven Press: New York 203-219, 1988.
  76. PRICE R W and B J BREW. The AIDS dementia complex. J Infect Dis 158: 1114-1121, 1988.
  77. PRICE R W, J SIDTIS and M ROSENBLUM. The AIDS Dementia Complex: Some current questions. Ann Neurol 23 (Suppl): s27-s33, 1988.
  78. PRICE R W, J SIDTIS and B J BREW. AIDS Dementia complex and HIV-1 infection: a View from the clinic. Brain Pathol 1: 155-162, 1991.
  79. RATNER L. Measurement of human immunodeficiency virus load and its relations to disease progression. AIDS Res Hum Retroviruses 5: 115-119, 1989.
  80. SCHMITT F A, J W BIGLEY, P E LOGUE, R W EVANS, J L DUCKER, et al. Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. N Engl J Med 319: 1573-1578, 1988.
  81. SCHWARCZ R, W O J WHETSELL and R M MANGANO. Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon sparing lesions in the rat brain. Science 219: 316-318, 1983.
  82. SMITH T W, U DEGIROLAMI, D HENIN, F BOLGERT and J J HAUW. Human immunodeficiency virus (HIV) leukoencephalopathy and the microcirculation. Neuropathol Exper Neurol 49: 357-70, 1990.
  83. SNIDER W D, D M SIMPSON, S NELSON, J W M GOLD, C METROKA, et al. Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol 14: 403-18, 1983.
  84. SONNERBORG A B, L V VON STEDINGK, L O HANSSON and O O, STRANNEGARD. Elevated neopterin and beta-2-microglobulin levels in blood and cerebrospinal fluid occur in early in HIV-1 infection. AIDS 3: 277-283, 1989.
  85. TINUPER P, DE CAROLIS, M GALEOTTI, A BALDRATI, F M GRITTI, et al. Electroencephalogram and HIV infection: a prospective study in 100 patients. Clin Electroencephalogr 21: 145-50, 1990.
  86. TOURTELLOTTE WW, K SYNDULKO, E SINGER, B FAHY-CHANDON, P SIGNER, et al. Cerebrospinal fluid and neuro-performance findings in HIV-infected individuals with and without neurological deficits: preliminary findings of a prospective study, in Proceedings, 1st Satellite conference on Neurological & Neuropsychological Complications of HIV Infection, Quebec, Canada, 1989 b.
  87. WERNER E R, G BITTERLICH, D FUCHS, A HAUSEN, G REIBNEGGER, et al. Human macrophages degrade tryptophan upon induction by interferon-gamma. Life Sci 41: 273-280, 1987.
  88. WERNER E R, D FUCHS, A HAUSEN, H JAEGER, G REIBNEGGER, et al. Tryptophan degradation in patients infected by human immunodeficiency virus. Biol Chem Hoppe-Seyler 369: 337-340, 1988.
  89. WIGDAHL B, and C KUNSCH. Role of HIV in human nervous system dysfunction. AIDS Res Hum Retroviruses 5: 369-374, 1989.
  90. WOLFENSBERGER M, U AMSLER, M CUENOD, A C FOSTER, W O J WHETSELL, et al. Identification of quinolinic acid in rat and human brain tissue. Neurosci 41: 247-252, 1983.
  91. Working Group of the Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definition.

- tions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 41: 778-785, 1991.
92. YANKNER B A, P R SKOLNIK, G A SHOUKIMAS, D H GABUZDA, RA SOBEL, et al. Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T-lymphotropic virus type III from the central nervous system. *Ann Neurol* 20: 362-364, 1986.
93. YARCHOAN R, R V THOMAS, J GRAFMAN, A WICHMAN, M DALAKAS, et al. Long-term administration of 3'-azido-2',3'-dideoxythymidine to patients with AIDS-related neurological disease. *Ann Neurol* 23 (suppl): s82-s87, 1988.

Dirección Postal

Dr. Jorge Nogales-Gaete

Unidad de Neurología

División Occidente Facultad de Medicina

Universidad de Chile

Casilla 33052

Santiago, Chile

## TERCER CONGRESO LATINOAMERICANO DE NEUROPSICOLOGIA

Este 3<sup>er</sup> Congreso se realizará en octubre de 1993 en Montevideo, Uruguay, y será presidido por Fernando Dalmás. En el Comité Científico participan J. L. Nespolos (Francia), J. Lorenzo (Uruguay), A. I. Ansaldi (Argentina), D. Pineda (Colombia) y N. Rodríguez (Brasil).

Informes: L. E. Fontán (Secretario), Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas, Av. Italia S.N. CP 11.600, Montevideo, Uruguay. Fax (5982) 808423.

Correspondencia: Dr. Archibaldo Donoso, Depto. de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, U. de Chile, o Servicio de Neurología, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile, Fax: 562 378088.