

SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

ANÁLISE DAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS EM 44 CASOS

MARZIA PUCCIONI* — ANA CRISTINA FAVORETO** — CHARLES ANDRÉ*
CARLOS A. PEIXOTO*** — SERGIO A. P. NOVIS****

RESUMO — De 280 pacientes com anticorpos anti-HIV, 44 apresentaram manifestações neurológicas centrais. O quadro neurológico foi a manifestação inicial da AIDS em 13,5% dos casos. Déficit motor, cefaléia, sinais meníngeos e alterações do comportamento foram as manifestações mais freqüentes. A toxoplasmose cerebral, as meningites criptocócica e tuberculosa representaram 79,4% das complicações observadas. Os achados do líquido cefalorraquidiano nos pacientes com meningite eram em geral inespecíficos, exceto pelo isolamento do *Cryptococcus neoformans* no exame direto e/ou cultura. A tomografia computadorizada de crânio comumente revelou lesões hipodensas, geralmente múltiplas, sem captação ou com captação anelar de contraste, predominando em regiões hemisféricas profundas. O tempo de doença do SNC foi inferior a 6 meses em 29 casos. Observou-se que 90,4% dos pacientes evoluíram para o óbito e nenhum destes sobreviveu por mais de 12 meses.

Acquired immunodeficiency syndrome: neurologic complications in 44 cases.

SUMMARY — We studied the clinical records of 280 patients admitted to our Hospital between 1985 and 1988, with a positive Elisa test for HIV-related antibodies: 15.71% (44) of these patients exhibited clinical abnormalities related to disease of the CNS. In 6 (13.6%) patients the neurological complication was the first manifestation of HIV-infection. Patients were mainly male homosexuals, in the 30-39 age range. Frequent chief complaints included hemiparesis, headache and behavior disturbances. Cerebral toxoplasmosis was diagnosed in 18 instances. It should be considered the first diagnostic possibility in patients presenting with mass lesions. Meningeal infections were present in 19 cases (cryptococcal in 13, tuberculous in 4, HIV-related in 2). CSF findings in these patients were non specific, except for demonstration of *Cryptococcus neoformans* on direct examination of CSF or culture studies. CT scans frequently displayed unique or multiple hypodense lesions. The lesions exhibited ring-enhancement in 7 instances, and were non-enhancing in 8 others. Cortical and subcortical atrophy with hydrocephalus ex-vacuum were occasionally found, and the CT scans were normal in 8 instances. Time from appearance of the various neurological complications to death or clinical resolution was almost always shorter than 6 months. Death was the most frequent outcome, usually occurring within 6 months. Survival in the most of these patients never reached the end of the first year.

A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) já constitui a primeira grande pandemia da segunda metade do século XX. Primeiramente foi descrita em 1981 pelo Center for Disease Control (CDC) americano. Caracteriza-se pelo estado de imunodeficiência celular resultante da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), na qual se observa redução importante no número de linfócitos CD₄

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ), Serviço de Neurologia e Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias: *Neurologista do HUCFF-UFRJ; **Ex-Residente do INDC-UFRJ; *** Infectologista do HUCFF-UFRJ; **** Professor Titular e Chefe do Serviço de Neurologia do HUCFF-UFRJ. Este artigo constitui parte do trabalho laureado pela Academia Nacional de Medicina: Prêmio Antonio Austregésilo-1988.

circulantes 6,14,16. As manifestações neurológicas no curso da infecção pelo HIV podem ser decorrentes da ação do próprio vírus, que apresenta propriedades neurotrópicas independente da imunodeficiência, da reação imune do hospedeiro à presença do vírus, de infecções oportunistas ou, ainda, do surgimento de processos neoplásicos 3,8.

O objetivo deste estudo é analisar a incidência de complicações neurológicas em pacientes soro-positivos para HIV, estudando de maneira detalhada seus aspectos clínicos, epidemiológicos e tomográficos. A partir deste estudo pode-se avaliar a gravidade do aparecimento do quadro neurológico no curso da AIDS.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revisados 280 prontuários de pacientes soro-positivos para o HIV, internados no HUCFF-UFRJ, no período compreendido entre janeiro de 1985 a janeiro de 1988. Dentre eles, 44 apresentavam complicações neurológicas centrais. Foi elaborado protocolo para estudo retrospectivo desses casos, sendo analisados os seguintes aspectos: idade, sexo, grupo de risco, mortalidade, tempo médio de doença no sistema nervoso central (SNC), classificação segundo o CDC na época do aparecimento do quadro neurológico, sinais e sintomas, alterações do líquido cefalorraquidiano (LCR) e correlação clínico-tomográfica. Estes dados foram arquivados em microcomputador compatível a IBMXT e analisados estatisticamente por programas previamente estabelecidos.

RESULTADOS

A incidência de complicações neurológicas foi 15,71% (44 casos) dentre 280 pacientes soro-positivos para HIV (Fig. 1). Muitos pacientes apresentavam quadros neurológicos transitórios por distúrbios metabólicos decorrentes de doenças sistêmicas, como insuficiência renal, hepática ou pulmonar, evoluindo rapidamente para o óbito. Estes casos não foram incluídos no presente estudo.

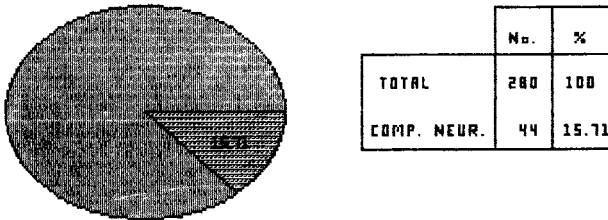


Fig. 1 — Incidência de complicações neurológicas em 280 pacientes com AIDS matriculados no H.U.C.F.F. no período de 1985-1988.

Em relação à distribuição etária houve predominância do grupo entre 30 e 39 anos, com 16 casos (36,6%) (Fig. 2). O principal grupo de risco foi o de homossexuais, com 25 casos (56,82%) e 7 pacientes negavam pertencer a qualquer dos grupos conhecidos (Fig. 2). Foram registrados 41 casos no sexo masculino e apenas três no sexo feminino. Em duas destas pacientes, a infecção era decorrente de transfusão sanguínea, enquanto a outra paciente era parceira sexual de heterossexual infectado.

O tempo de doença do SNC oscilou entre 1 e 6 meses em 14 casos (31,82%) e foi menor que um mês em outros 12 pacientes (27,27%). A maioria evoluiu para o óbito (31 casos) enquanto 10 pacientes (22,7%) apresentaram melhora. Dos três casos (6,82%) que tiveram cura da manifestação neurológica, dois eram homossexuais masculinos. Um teve toxoplasmose cerebral e respondeu favoravelmente ao esquema terapêutico com sulfadiazina e pirimetamina; o outro, com síndrome de mononucleose infecciosa e meningite asséptica, teve regressão espontânea do quadro após alguns dias. O terceiro caso tratava-se de paciente feminina, parceira de heterossexual infectado, que desenvolveu tuberculose pulmonar e meningea evoluindo com desaparecimento das alterações clínicas e do LCR após terapia com rifampicina, hidrazida e pirazinamida. Até o momento estes três pacientes se encontram assintomáticos no que concerne às complicações neurológicas. Na figura 3 é mostrado que a maioria dos pacientes teve sobrevida inferior a 6 meses (29 casos) e nenhum sobreviveu por mais de 12 meses.

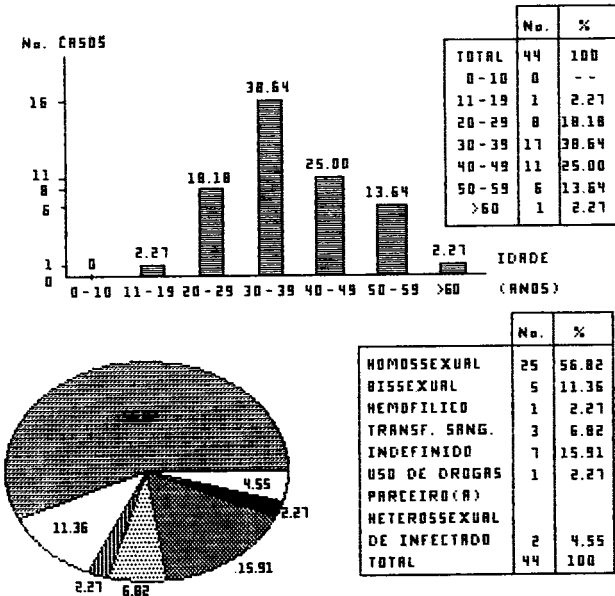


Fig. 2 — Distribuição etária (em cima) e incidência do grupo de risco (em baixo) em 44 casos de AIDS com manifestações neurológicas.

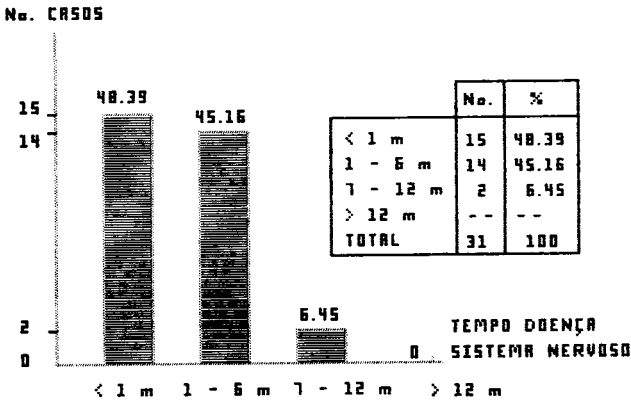


Fig. 3 — Análise de óbitos em 31 casos de AIDS com manifestações neurológicas.

Com base na classificação elaborada em 1982 pelo CDC 4 americano, foram observados 5 pacientes (13,5%) assintomáticos até o aparecimento do quadro neurológico, 19 (51,35%) com alterações prévias indicativas de defeito da imunidade celular como neoplasia ou infecção oportunista e 12 pacientes (42,43%) com distúrbios imunológicos menores, correspondendo ao complexo relacionado ao AIDS (ARC). Na tabela 1 é mostrada a incidência das diversas complicações neurológicas. A mais freqüente foi a toxoplasmose cerebral, observada em 18 casos (40,91%). O diagnóstico baseou-se na correlação clínico-tomográfica e na resposta favorável ao esquema terapêutico com sulfadiazina (1 g, VO, 6/6 h) e pirimetamina (25 mg, VO). A meningite mais comum foi por *Cryptococcus neoformans*, tendo sido isolado o agente etiológico no LCR e/ou no sangue periférico. Nos 5 casos de encefalite, os pacientes evoluíram para o óbito e o diagnóstico não foi esclarecido. Foram registrados dois casos (4,55%) de complexo de demência da AIDS (CDA), tendo sido um dos pacientes internado inicialmente por toxoplasmose cerebral com boa resposta medicamentosa, porém, após alguns meses, evoluiu com demência. A incidência de sinais e sintomas do SNC é mostrada na tabela 2.

Em relação ao LCR constatou-se que nem todos os pacientes com meningite apresentavam pleocitose, mesmo nos casos em que o agente foi isolado (Tabela 3). No que concerne à tomografia computadorizada de crânio (TC), os achados em 28 pacientes foram classificados em 4 grupos, segundo os padrões de captação de contraste observados. Os 8 casos (27,59%) com TC inicial normal, foram incluídos no Grupo I. As imagens observadas nos 18 casos do Grupo II eram de lesões hipodensas, predominando no subgrupo IIA o padrão de reforço (enhancement) anelar, em lesões geralmente únicas, após administração de contraste iodado; no subgrupo IIB não havia reforço pelo contraste, com predomínio de múltiplas lesões. O Grupo III abrangeria pacientes com lesões hiperdensas, porém não se registrou qualquer caso. Atrofia cerebral e/ou dilatação ventricular foram incluídos no Grupo IV (Tabela 4). As análises da correlação clínico-tomográfica dos 28 pacientes estudados e a evolução tomográfica de 8 destes são mostradas nas tabelas 5 e 6.

Complicações neurológicas	Nº	%
Toxoplasmose cerebral	18	40,91
Meningite criptocóica	13	29,55
Outras encefalopatias	5	11,36
Meningite tuberculosa	4	9,09
Meningite asséptica	2	4,55
Complexo demência AIDS	2	4,55
Leucoencef. mult. progress.	1	2,27

Tabela 1 — Complicações neurológicas em 44 pacientes com AIDS.

Sinais e sintomas	Nº	%
Déficit motor	20	45,45
Cefaléia	19	43,18
Confusão mental	12	27,27
Sinais meníngeos	11	25,00
Alteração nível consciência	7	15,91
Distúrbio visual	6	13,64
Convulsão	4	9,09
Distúrbio do comportamento	4	9,09
Distúrbio da cognição	4	9,09
Distúrbio da memória	3	6,82
Apatia	2	4,55
Distúrbio da coordenação	2	4,55

Tabela 2 — Sinais e sintomas neurológicos em 44 pacientes com AIDS.

Alterações LCR	Nº	%
Pleocitose (mono)	12	70,59
Hiperproteínorraquia	7	41,18
Hipoglicorraquia	1	5,88
Exame direto positivo criptococo	8	47,06
Cultura positiva criptococo	8	47,06
Normal	5	29,41

Tabela 3 — Análise das alterações do LCR em 17 pacientes com meningite.

Classificação da tomografia computadorizada de crânio		Nº	%
Simples		Com contraste	
Grupo I	Normal	Normal	8 27,59
Grupo II	Hipodensa	A — com reforço	7 25,00
		B — sem reforço	11 39,29
Grupo III	Hiperdensa	Hiperdensa	0 0
Grupo IV	Atrofia cerebral e dilatação ventricular	Atrofia cerebral e dilatação ventricular	2 6,88

Tabela 4 — Aspectos tomográficos observados.

	Grupo I	Grupo IIA	Grupo IIB	Grupo IV
Toxoplasmose cerebral	1 (3,45%)	7 (24,14%)	8 (27,59%)	—
Complexo demência AIDS	—	—	—	2 (20,68%)
Meningite tuberculosa	2 (6,90%)	—	—	—
Meningite criptocócica	4 (13,79%)	—	2 (6,90%)	—
Meningite asséptica	1 (3,45%)	—	—	—
Leucoenc. mult. progress.	—	—	1 (3,45%)	—

Tabela 5 — Correlação clínico-tomográfica em 28 pacientes com AIDS.

Diagnóstico neurológico	TC inicial	TC controle	Evolução
1. Toxoplasmose	II A	IV	melhora clínica
2. Toxoplasmose	II A	I	melhora clínica
3. Toxoplasmose	II A	II A	óbito
4. Toxoplasmose	II A	II B	melhora in. → óbito
5. Leucoenc. multif. progress.	I	II B	óbito
6. Complexo demência AIDS	I	IV	óbito
7. Meningite criptocócica	I	I	melhora in. → óbito
8. Meningite tuberculosa	I	II A	óbito

Tabela 6 — Evolução tomográfica de 8 pacientes com AIDS.

COMENTARIOS

Em nosso estudo apenas 15,8% dos pacientes soro-positivos para HIV apresentavam complicações neurológicas e estas constituíram a manifestação inicial em 13,5% dos casos. Um estudo retrospectivo da Universidade da Califórnia mostrou que 39% dos pacientes com AIDS ou ARC apresentavam sintomas referentes ao SN e, em pelo menos 10% de todos os casos analisados, estes eram a forma de apresentação inicial da doença⁸. A menor incidência registrada em nosso hospital se justifica, pois muitos casos com quadros neurológicos transitórios por distúrbios metabólicos não foram incluídos na casuística. Por outro lado, os pacientes analisados já encontravam-se internados no momento da avaliação, de maneira que não se pode detectar precocemente as alterações neurológicas.

A distribuição etária predominante foi nos períodos entre 30 e 49 anos (60%). Este dado tem grande importância para a economia de um país em desenvolvimento,

pois esta afecção atinge a população num período de maior produtividade sócio-econômico-cultural. O principal grupo de risco foi o de homossexuais e bissexuais masculinos (68,18%), lembrando que em nosso meio a maior fonte de transmissão da doença se dá pelo contato sexual. A taxa de mortalidade foi de 70,45% e 93,55% destes pacientes tiveram sobrevida inferior a 6 meses, indicando a gravidade do aparecimento do quadro neurológico.

A toxoplasmose cerebral predominou entre as complicações neurológicas observadas, divergindo das publicações americanas em que o CDA constitui o diagnóstico mais frequente. Talvez esta discrepância se justifique, pois a toxoplasmose cerebral ocorre pela reativação de infecção endógena adquirida no passado. Em nosso meio, a maior incidência de toxoplasmose do SNC reflete provavelmente a maior prevalência da infecção prévia pelo parasita. A partir de estudo americano, com base na prevalência dos títulos séricos de imunoglobulinas para toxoplasmose inicialmente elevadas, em população soro-positiva para HIV, pode-se prever que o risco de desenvolver esta complicação chegava a atingir até 30% dos indivíduos estudados^{11,13}.

Algumas publicações mostraram que cerca de metade dos pacientes com CDA apresentavam inicialmente distúrbios discretos da cognição, que eram muitas vezes atribuídos a doenças sistêmicas ou psiquiátricas. Nesta fase, os testes neuropsicológicos podiam identificar distúrbios motores finos e intelectuais não encontrados no exame do estado mental ou neurológico de rotina. Além disso, já foi observada a presença de atrofia cortical, evidenciada pela TC e/ou ressonância nuclear magnética, precedendo a instalação do quadro clínico, sugerindo que o processo patológico que causa demência requer algum tempo para ter expressão clínica^{3,8,9-11}. Parece provável, portanto, que a utilização rotineira dos testes psicológicos especializados e o recurso precoce a métodos neurorradiológicos sofisticados poderiam elevar grandemente o número de casos de CDA reconhecidos em nosso meio.

O diagnóstico de toxoplasmose cerebral deve-se basear na correlação clínico-tomográfica e na resposta ao esquema terapêutico com sulfadiazina e pirimetamina^{11,13}. Quando após três semanas ocorre falha da terapia em induzir melhora clínica e/ou tomográfica, a biópsia cerebral é então recomendada. Esta deve ser realizada na tentativa de se fazer diagnóstico diferencial com outras lesões cerebrais focais, como: linfomas primários do SNC, sarcoma de Kaposi, granulomas por fungos ou micobactérias e abscessos por *Candida albicans*. A biópsia deve ser sempre indicada com muita cautela, pelo potencial de morbidade em pacientes imunodeprimidos e pelos inúmeros resultados falso-negativos para toxoplasmose e erros diagnósticos, como já demonstrado em várias publicações^{12,15,17-19}.

Como as provas sorológicas comumente realizadas foram em geral negativas, mesmo em vigência de infecção e como a maioria dos achados de LCR foram inespecíficos, a TC foi o método de diagnóstico não invasivo mais útil. Os achados tomográficos possivelmente refletiram a interação entre a resposta imune do hospedeiro, o agente infectante e os vários graus de dano à barreira hêmato-encefálica, pois a imagem determinada pelo mesmo organismo apresentou diferentes padrões. Em alguns estudos tem sido demonstrado que um dos aspectos de interação agente infeccioso-hospedeiro é o padrão de captação anelar do contraste, o qual não representa necessariamente a cápsula de um abscesso. Indica ele apenas que a infecção é localizada e que alguns pacientes imunocomprometidos conseguem mobilizar suas defesas, impedindo a propagação do processo infeccioso. Portanto, nos indivíduos com AIDS, a resposta imune inadequada reflete-se no padrão tomográfico alterado^{1,2,5,7}.

REFERÊNCIAS

1. Brun B, Boesen F, Gerstoft J, Nielsen JO, Prestholm J — Cerebral computed tomography in men with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Radiol Diagn* 27:385, 1986.
2. Bursztyl EM, Lee BCP, Bauman J — CT of acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Neuroradiol* 5:711, 1984.
3. Carne CA, Adle MW — Neurological manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Br Med J* 293:462, 1986.
4. Centers For Disease Control — Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) update: United States. *MMWR* 32:309, 1983.

5. Ensmann DR, Zawadki BM, Britt RH — CT of central nervous system infections in immunocompromised patients. *Am J Radiol* 135:263, 1980.
6. Gallo RC — The AIDS virus. *Scientific Am* 256:38, 1987.
7. Kelly MW, Zawadzki BM — Acquired immunodeficiency syndrome: neuroradiologic findings. *Radiology* 149:485, 1983.
8. McArthur CJ — Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 66:407, 1987.
9. Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW — The AIDS dementia complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol* 19:525, 1986.
10. Navia BA, Jordan BD, Price RW — The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 19:517, 1986.
11. Navia BA, Petito CK, Gold JWM, Cho ES, Jordan BD, Price RW — Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann Neurol* 19:224, 1986.
12. Pitchenik AE, Fischl MA, Walls KW — Evaluation of cerebral mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 308:1055, 1983.
13. Puccioni M, Favoreto AC, Peixoto CAM, Gomes VR, Novis SP — Oftalmoplegia por toxoplasmose em pacientes com AIDS: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Neurol* 24:21, 1988.
14. Seligmann M, Pinching AJ, Rosen FS, Fahey JL, Khaitov RM, Klatzmann D, Koenig S, Luo N, Ngu J, Riethmüller G, Spira FJ — Immunology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 107:234, 1987.
15. Snow RB, Lavyne MH — Intracranial space-occupying lesions in acquired immunodeficiency syndrome patients. *Neurosurgery* 16:148, 1985.
16. Vergara TRC, Carvalho JFF, Oliveira CAB, Gonçalves AJR — Manifestações neurológicas da síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Bras Med* 60:173, 1986.
17. Whelan MA, Hilal SK — Computed tomography: a guide in the diagnosis and follow-up of brain abscess. *Radiology* 135:663, 1980.
17. Whelan MA, Kricheff L, Handler M, Ho V, Crystal K, Gopinathan G, Laubenstein L — Acquired immunodeficiency syndrome: cerebral computer tomographic manifestations. *Radiology* 149:477, 1983.
16. Whelan MA, Stern J, de Napoli S, Robert A — The computed tomographic spectrum of intracranial mycosis: correlation with histopathology. *Radiology* 141:703, 1981.