

ARTIGO DE REVISÃO

NEUROPATOLOGIA DA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

Leila Chimelli e Sérgio Rosemberg

O sistema nervoso é freqüentemente comprometido em pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida. As lesões observadas podem decorrer da ação direta do vírus da imunodeficiência humana (HIV), de agentes oportunistas, do aparecimento de neoplasias e de eventuais fatores inespecíficos como alterações circulatórias, metabólicas ou degenerativas. Dentre as alterações diretamente relacionadas à ação do HIV estão a encefalite e a leucoencefalopatia do HIV, a poliodistrofia difusa e a mielopatia vacuolar. A patogenia destas lesões ainda não está plenamente elucidada, sendo que os macrófagos são as principais células infectadas pelo HIV, parecendo que os efeitos citotóxicos sobre as células do sistema nervoso sejam indiretos, talvez a partir de substâncias liberadas pelos macrófagos infectados. Dentre as infecções oportunistas, a mais freqüente é a toxoplasmose, seguida da criptococose e da infecção pelo citomegalovírus, com algumas diferenças nas séries dos vários países. Vários outros agentes já foram observados no sistema nervoso de pacientes com AIDS. Dentre as neoplasias, o linfoma primário de células B é o mais freqüentemente encontrado. É comum o achado de mais de uma infecção ou a associação de infecções e neoplasia no sistema nervoso de pacientes com AIDS.

Palavras-chaves: AIDS. HIV. Neuropatologia.

O envolvimento do sistema nervoso na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS) é extremamente freqüente. Do ponto de vista clínico, mais de 50% dos pacientes apresentam manifestações de disfunções neurológicas, sendo que estas podem iniciar o quadro em mais de 10% dos casos²³⁻³⁵. Anatomopatologicamente, o envolvimento do sistema nervoso é ainda maior^{16-22,29}, sendo que, em trabalho recente, 91,3% dos casos autopsiados apresentavam alterações morfológicas¹⁰.

O comprometimento do sistema nervoso pode decorrer da ação direta do próprio vírus da imunodeficiência humana (HIV), de agentes oportunistas, do aparecimento de neoplasias e de eventuais fatores inespecíficos como alterações circulatórias, metabólicas ou degenerativas.

ALTERAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO DIRETAMENTE RELACIONADOS À AÇÃO DO HIV

No encéfalo, a ação direta do HIV provoca o quadro, hoje bem caracterizado, de **encefalite do HIV**⁷, base anatomopatológica da entidade clínica conhecida como **complexo demencial da AIDS**^{30,31} associada a grau variado de atrofia cerebral. Tratam-se de alterações que comprometem predominantemente a substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelo, que se torna focalmente pálida, esponjosa, sendo sede de proliferação microglial difusa ou nodular. Associadas a estas alterações, sobretudo em situação perivascular, encontram-se as células gigantes multinucleadas (CGM) (Figura 1) que são patognomônicas da encefalite do HIV⁴ e em cuja ausência o diagnóstico, em bases anatomopatológicas, é apenas presumível⁷. Nestas células já foi identificado o HIV, através de diferentes técnicas. Infiltrados linfocitários perivascularares podem, eventualmente, estar presentes. Estas lesões predominam no centro oval dos hemisférios cerebrais, álbum cerebelar, cápsula interna, gânglios da base e tronco cerebral. As lesões

Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP e Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dra. Leila Chimelli, Depto. de Patologia/FMRP/USP. 14049-900 Ribeirão Preto, SP.

Recebido para publicação em 05/03/93.

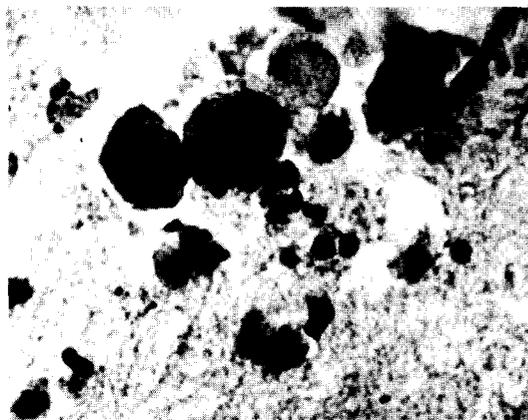


Figura 1 - Células gigantes multinucleadas da encefalite do HIV, mostrando reação positiva para o anticorpo anti-HIV. Inunoperoxidase, 400x.

corticais são mais discretas ou inexistentes. Em alguns casos, são encontradas apenas alterações difusas da substância branca dos hemisférios cerebrais caracterizadas por desmielinização, astrocitose, acúmulo de macrófagos e presença de CGM, sem qualquer atividade inflamatória evidente. Estes casos são caracterizados como **leucoencefalopatia do HIV**^{7,34}. Formas transitórias entre ambos os quadros são também descritas. Um terceiro tipo de alteração encefálica atribuída por alguns autores ao HIV, e de encontro mais raro, é a chamada **poliodistrofia difusa**^{7,18}, caracterizada por perda neuronal cortical difusa (às vezes só constatada através de exames morfométricos), gliose reativa e microgliose. Alterações desse tipo explicariam os eventuais aspectos de atrofia cerebral observados aos exames neuro-radiológicos em alguns pacientes portadores de AIDS⁵. Mais raramente, são observadas vasculites, como angíte granulomatosa³³ e lesões desmielinizantes semelhantes às encontradas na esclerose múltipla¹⁵. A relação destas lesões com o HIV é obscura.

Além das alterações encefálicas, o HIV pode acarretar lesões medulares consubstanciadas pelo quadro de **mielopatia vacuolar**, encontrada em cerca de 30% dos casos, quase sempre associada à encefalite do HIV, e responsável, clinicamente, por paraplegia espástica progressiva⁶. Anatomopatologicamente, os feixes dorsais e laterais da medula são comprometidos, aparecendo desmielinizados, vacuolizados e com proliferação

de macrófagos.

A **neuropatia periférica** que, clinicamente, está presente em cerca de 40% dos pacientes HIV-positivos, não parece estar relacionada diretamente com o HIV, mas decorre, antes, de outros fatores auto-ímmunes, vasculares ou tóxicos, além de agentes oportunistas^{3, 13, 25}.

A patogenia do comprometimento do SNC na AIDS ainda não está plenamente elucidada. Tendo-se em conta que neurônios e células gliais são excepcionalmente - se o são - parasitados diretamente pelo HIV, postula-se mecanismos indiretos responsáveis pela sua disfunção. No SNC, as células parasitadas pelo HIV são macrófagos que, infectados na periferia, migram para o encéfalo onde se tornam verdadeiros reservatórios virais⁵. Aí, sua proliferação parece estar na dependência de agentes infectantes concomitantes que baixam a imunidade do indivíduo. Há evidência de que os efeitos citotóxicos sobre as células do SNC sejam indiretos, sendo diversos mecanismos evocados, não mutuamente exclusivos, como potencial citotóxico do envólucro protéico do HIV, potencial deletério de mediadores imunes como citoquinas e proteases liberados pelos macrófagos, etc^{5, 11}.

ALTERAÇÕES CAUSADAS POR AGENTES OPORTUNISTAS

Protozoários

De todos os germes oportunistas o *Toxoplasma gondii* é o mais comumente responsável por agressão ao sistema nervoso, compreendendo cerca de 1/3 dos casos^{10, 14, 24}. As alterações anatomopatológicas mais comuns correspondem a lesões nodulares de vários tamanhos que podem se disseminar por todo neuro-eixo, mas que comprometem preferencialmente os gânglios da base (Figura 2a) e tálamo. O centro destas lesões é caracterizado por necrose de coagulação rodeada por um halo de células inflamatórias mononucleares. Vasculites e perivasculites linfocitárias são achados praticamente constantes. O encontro de pseudocistos de *T. gondii* (Figura 2b) é geralmente fácil, com exceção dos casos previamente tratados¹⁰, quando, devido sua ausência, faz-se necessário o uso de técnicas imunohistoquímicas para a detecção de formas taquizoítas. A forma encefálica¹⁷ da toxoplasmose

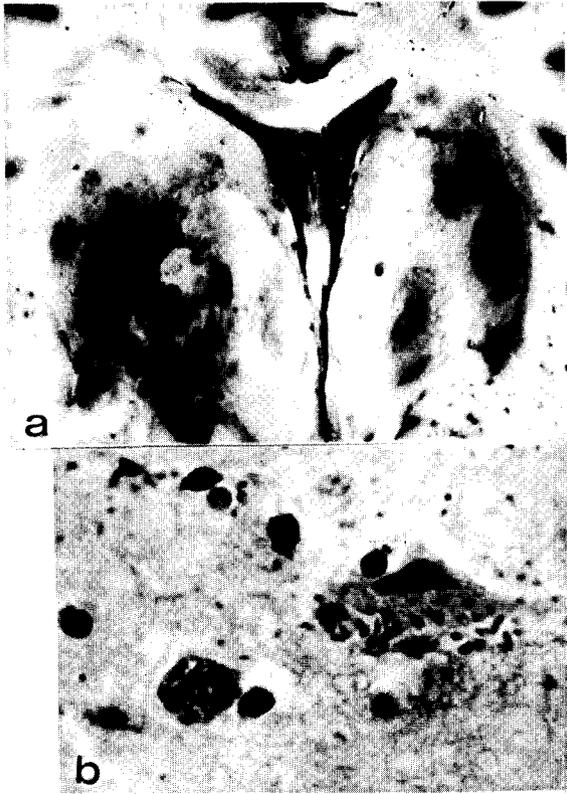


Figura 2 - a) *Toxoplasmose cerebral*. Núcleos da base, mostrando áreas necro-hemorrágicas bilateralmente; b) Pseudocisto e formas livres de *T. gondii*, HE 1000x.

cerebral é caracterizada por nódulos microgliais disseminados. Esta forma comumente se associa às lesões nodulares, mas, em raros casos, pode ser isolada e o diagnóstico, na ausência do encontro de pseudocistos, pode ser problemático.

Recentemente, foram publicados casos de **meningoencefalite chagásica aguda** em pacientes portadores da doença de Chagas crônica e que desenvolveram a AIDS³².

Há ainda relatos esparsos de infecção por amebas de vida livre causando meningoencefalite necrosante e granulomatosa^{1 37}.

Fungos

A infecção pelo *Cryptococcus neoformans*²¹⁰ é, de longe, a mais comum, sendo a segunda infecção oportunista mais freqüente na AIDS. Pode causar

uma meningite pura ou, mais comumente, uma meningoencefalite. Nas meninges, a intensidade da reação inflamatória é variável, podendo ser virtualmente ausente até um processo proliferativo mononuclear exuberante com células gigantes tipo Langhans (Figura 3). A formação de granulomas

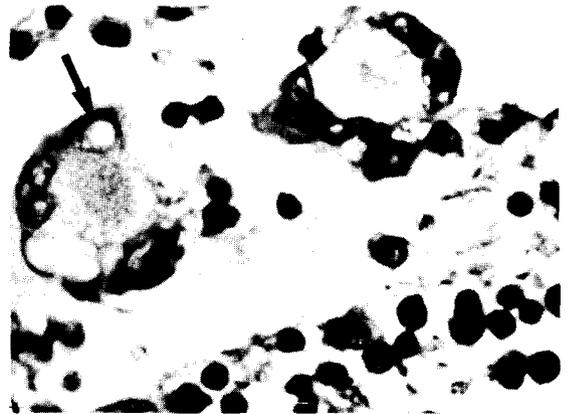


Figura 3 - Meningite por criptococose. Células gigantes multinucleadas contendo fungos no citoplasma (seta). HE 400x.

epitelióides bem diferenciados é rara. No parênquima cerebral, as lesões, praticamente patognômicas, são caracterizadas por lise do tecido com conseqüente formação de cistos confluentes repletos de germes, usualmente sem qualquer reação do tecido adjacente. Estas lesões, quando macroscopicamente visíveis, são comparadas a favos de mel, tendendo a se situar nos núcleos da base e no córtex cerebral.

Meningites, meningoencefalites, granulomas e abscessos cerebrais podem, eventualmente, ser decorrentes de outras infecções fúngicas como **candidíase, aspergilose, coccidioidomicose e histoplasmose**^{10 16}.

Bactérias

Meningoencefalite tuberculosa é pouco freqüente em relação ao elevado número de portadores da AIDS que desenvolvem tuberculose sistêmica¹⁰. Trata-se, mais comumente, de uma meningite basal que, histologicamente, pode assumir o aspecto supurativo, sem células gigantes, onde bacilos álcool-ácido resistentes são abundantes.

A infecção pelo *Mycobacterium avium cellulare* provoca uma meningite mononuclear, sendo que os

bacilos, que se coram melhor pelo PAS que pelo método de Ziehl-Neelsen, encontram-se em geral, no citoplasma de macrófagos perivascular¹⁶.

Infeções piogênicas²⁸ são raras, sendo mais comumente encontradas em crianças. Podem provocar meningites purulentas, micro-abscessos múltiplos ("encefalite metastática") ou abscessos únicos ou múltiplos.

Vírus

O citomegalovírus (CMV)^{21 26 36} é o agente viral oportunista mais freqüente na AIDS. Provoca um quadro encefalítico clássico, com formação de nódulos microgliais densos que têm nítida predileção pelas estruturas cinzentas, em particular o córtex cerebral. Lesões necróticas das camadas ventricular e subventricular são também extremamente freqüentes, sendo que as características células de inclusão são as melhor visualizadas (Figura 4a). Eventualmente, o CMV pode causar mielorradiculite lombar (Figura 4b), determinando uma síndrome da cauda equina⁹. O CMV, ainda, provavelmente é o agente responsável pela assim chamada **encefalite nodular**^{10 22}, caracterizada unicamente por nódulos microgliais, sem que qualquer agente infeccioso possa ser detectado. Na maior parte destes casos, há infecção sistêmica pelo CMV.

O vírus JC e SV-40 (grupo papova vírus) são responsáveis em indivíduos imunodeprimidos, e, conseqüentemente, em pacientes portadores da AIDS, pela entidade anátomo-clínica denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva⁸, caracterizada por lesões necróticas múltiplas, às vezes confluentes, da substância branca dos hemisférios cerebrais, tronco cerebral e cerebelo. Microscopicamente, há desmielinização e necrose do tecido, com intensa proliferação macrófagica, gliose reativa, com elementos com formas bizarras, e inclusões anfófilas nos núcleos das células oligodendrogliais, características da doença.

Outros vírus, como *Herpes simplex* e *Varicela zoster* são causa muito mais rara de encefalites em pacientes com AIDS^{16 19}.

NEOPLASIAS

Pacientes portadores da AIDS podem apresentar neoplasias cerebrais primárias que são, quase

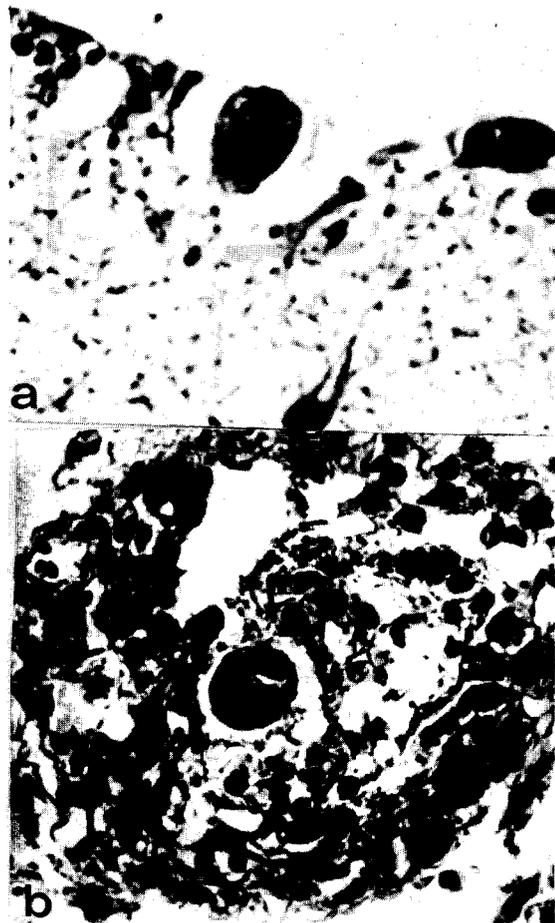


Figura 4 - a) Encefalite pelo citomegalovírus. Células grandes contendo inclusão viral intranuclear, no revestimento ependimário, b) Mielorradiculite pelo CMV. Inclusão viral em raiz nervosa. HE 400x.

sempre, **linfomas primários de células B**^{20 27}. São lesões nodulares, únicas ou múltiplas, sem localização preferencial ao longo do neuro-eixo. Caracteristicamente, infiltram o parênquima cerebral adjacente ao longo dos espaços perivascular^{es} de Virchow-Robin, podendo simular um aspecto encefalítico. As colorações especiais mostram um arranjo perivascular concêntrico das fibras de reticulina. Disseminação secundária de linfoma sistêmico ou de linfoma de Burkitt é pouco freqüente, e, quando ocorre, é limitada ao espaço subaracnóide.

As poucas observações de **sarcoma de Kaposi** no sistema nervoso devem se referir, provavelmente, a metástases, uma vez que estas lesões são sempre acompanhadas de focos pulmonares da neoplasia¹⁶.

ALTERAÇÕES INESPECÍFICAS

Uma certa proporção de exames neuropatológicos na AIDS revela alterações inespecíficas como distúrbios circulatórios consubstanciados por enfartos ou hemorragias cerebrais, encefalopatia de Wernicke, encefalopatia hepática e sinais de hipoxemia difusa. Estas alterações podem estar associadas à encefalite do HIV ou a infecções oportunistas, podendo ser conseqüentes, ou refletir alguma doença de base agravada pela AIDS^{10 16}.

Não é incomum o achado de múltiplas infecções e/ou neoplasias no encéfalo de pacientes com AIDS^{10 16}.

No sistema nervoso central de pacientes com **AIDS congênita**, observa-se encefalopatia progressiva pelo HIV¹², sendo caracterizada por microcefalia, atrofia, gliose de substância branca, nódulos microgliais, focos de necrose com ou sem infiltrado inflamatório, perda de mielina, calcificação vascular e parenquimatosa e, às vezes, células gigantes com localização perivascular. Microrganismos oportunistas são muito menos freqüentes que na AIDS do adulto.

Numa grande série de necrópsias de pacientes brasileiros com AIDS, as lesões no sistema nervoso central foram também muito freqüentes e morfologicamente semelhantes às de outras grandes séries¹⁰. No entanto, a mais alta incidência de toxoplasmose e criptococose, a baixa incidência de lesões virais oportunistas e de lesões associadas com o HIV (em geral de aparecimento mais tardio) e a presença de lesões mais raras como a histoplasmose e a encefalite chagásica diferem das outras séries e podem refletir fatores geográficos e/ou sócio-econômicos que poderiam interferir na evolução da síndrome. Uma alta incidência de infecções oportunistas ainda é mantida, num nível semelhante àquele observado no início da epidemia em países desenvolvidos.

SUMMARY

The nervous system is frequently involved in patients with AIDS. The lesions can be due to the human immunodeficiency virus (HIV), to opportunistic agents, to the development of tumours, and to occasional nonspecific factors, such as circulatory, metabolic and degenerative changes. The changes directly related to

the presence of the HIV include the HIV encephalitis and leucoencephalopathy, the diffuse poliodystrophy and the vacuolar myelopathy. The pathogenesis of these lesions is not yet completely clear. Macrophages are the main cells infected by the HIV, and it seems that the cytotoxic effects on the nervous tissue are indirect, may be due to the release of substances by infected macrophages. Among the opportunistic infections, the most frequent is toxoplasmosis followed by cryptococcosis and cytomegalovirus infection, with some differences in series from various countries. Many other agents have been observed in the brain of patients with AIDS. B cell lymphoma is the most frequent tumour found in the brain and it is not uncommon the association of infections and/or tumours.

Key-words: AIDS. HIV. Neuropathology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anzil AP, Rao C, Wrzolek MA, Visvesvara GS, Sher JH, Kozlowski PB. Amebic meningoencephalitis in a patient with AIDS caused by a newly recognized opportunistic pathogen: leptomyxid ameba. Archives of Pathology and Laboratory Medicine 115:21-25, 1991.
2. Bahls F, Sumi SM. Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 49:328-330, 1986.
3. Behar R, Wiley C, McCutchan JA. Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. Neurology 37:557-561, 1987.
4. Budka H. Multinucleated Giant Cells in Brain: A Hallmark of the Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Acta Neuropathologica 69:253-258, 1986.
5. Budka H. Human immunodeficiency virus (HIV) - induced disease of the central nervous system: pathology and implications for pathogenesis. Acta Neuropathologica 77:225-236, 1989.
6. Budka H, Maier H, Pohl P. Human immunodeficiency virus in vacuolar myelopathy of the acquired immunodeficiency syndrome. New England Journal of Medicine 319:1667-1668, 1988.
7. Budka H, Wiley CA, Kleihues P, Artigas J, Asbury AK, Cho E-S, Cornblath DR, Dal Canto MC, DeGirolami U, Dickson D, Epstein LG, Esiri MM, Giangaspero F, Gosztanyi G, Gray F, Griffin JW, Hénin D, Iwasaaki Y, Yanssen RS, Johnson RT, Lantos PL, Lyman WD, McArthur JC, Nagashima K, Peress N, Petito CK, Price RW, Rhodes RH, Rosenblum M, Said G, Scaravilli F, Sharer LR, Vinters HV. HIV-associated disease of the nervous

- system: Review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathology* 1:143-152, 1991.
8. Chaisson RE, Griffin DE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of the American Medical Academy* 264:79-81, 1990.
 9. Chimelli L, Freitas MRG, Bazin AR, Mhiri C, Scaravilli F, Gray F. Encéphalo-myelo-radiculite à cytomégalo-virus au cours du syndrome d'immuno-déficience acquise. *Revue Neurologique (Paris)* 146:354-360, 1990.
 10. Chimelli L, Rosenberg S, Hahn MD, Lopes MBS, Barretto Netto M. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 18:478-488, 1992.
 11. Chiodi F, Fenyo EM. Neurotropism of human immunodeficiency virus. *Brain Pathology* 1:185-191, 1991.
 12. Curless RG. Congenital AIDS: review of neurologic problems. *Child's Nervous System* 5:9-11, 1989.
 13. Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Annals of Neurology* 23(suppl):S38-S48, 1988.
 14. Grant IH, Gold JWM, Rosenblum M, Niedzwiecki D, Armstrong D. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS* 4:519-521, 1990.
 15. Gray F, Chimelli L, Mohr M, Clavelou P, Scaravilli F, Poirier J. Fulminating multiple sclerosis-like leukoencephalopathy revealing human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 41:105-109, 1991.
 16. Gray F, Gherardi R, Scaravilli F. The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Brain* 111:245-266, 1988.
 17. Gray F, Gherardi R, Wingate E, Wingate J, Fenelon G, Gaston A, Sobel A, Poirier J. Difuse "encephalitic" cerebral toxoplasmosis in AIDS. Report of four cases. *Journal of Neurology* 236:273-277, 1989.
 18. Gray F, Haug H, Chimelli L, Geny C, Gaston A, Scaravilli F, Budka H. Prominent cortical atrophy with neuronal loss as correlate of human immunodeficiency virus encephalopathy. *Acta Neuropathologica* 82:229-233, 1991.
 19. Gray F, Mohr M, Rozenberg F, Belec L, Leses MC, Dournon E, Sinclair E, Scaravilli F. Varicella-zoster virus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome: report of four cases. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 18:502-514, 1992.
 20. Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W, Maya M, Wahl S. Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas. *Human Pathology* 22:659-673, 1991.
 21. Klatt EC, Shibatta D. Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical and autopsy findings. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 112:540-544, 1988.
 22. Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Probst A, Schaffner T, Gessaga E, Kleihues P. Neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. *Acta Neuropathologica (Berlin)* 77:379-390, 1989.
 23. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *Journal of Neurosurgery* 62:475-495, 1985.
 24. Luft BJ, Hafner R. Toxoplasmic encephalitis. *AIDS* 4:593-595, 1990.
 25. Mah V, Vartavarian L, Akers M-A, Vinters H. Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Annals of Neurology* 24:713-717, 1988.
 26. Morgello S, Cho ES, Nielsen S, Devinsky O, Petito CK. Cytomegalovirus encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy study of 30 cases and a review of the literature. *Human Pathology* 18:289-297, 1987.
 27. Morgello S, Petito CK, Mouradian JA. Central nervous system lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Neuropathology* 9:205-215, 1990.
 28. Nichols L, Balogh K, Silverman M. Bacterial infections in the acquired immune deficiency syndrome. Clinicopathologic complications in a series of autopsy cases. *American Journal of Clinical Pathology* 92:787-790, 1989.
 29. Petito CK, Cho E-S, Lemann W, Navia BA, Price RW. Neuropathology of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): an autopsy review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 45:635-646, 1986.
 30. Price RW, Brew BJ, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: Central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 239:586-592, 1988.
 31. Price RW, Sidtis JJ, Brew BJ. AIDS-dementia complex and HIV-1 infection: a view from the clinic. *Brain Pathology* 1:155-162, 1991.
 32. Rosenberg S, Chaves CS, Higushi ML, Lopes MBS, Castro LHM, Machado LR. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *T. cruzi* in a patient with AIDS. *Neurology* 42:640-

- 642, 1992.
33. Scaravilli F, Daniel SE, Harcourt-Webster N, Guiloff RJ. Chronic Basal Meningitis and Vasculitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. A possible role for Human Immunodeficiency Virus. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 13:192-195, 1989.
 34. Schmidbauer M, Huemer M, Cristina S, Trabattoni GR, Budka H. Morphological spectrum, distribution and clinical correlation of white matter lesions in AIDS brains. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 18:489-501, 1992.
 35. Posner JB. Neurological Complications of Acquired Immune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 patients. *Annals of Neurology* 14:403-418, 1983.
 36. Wiley CA, Nelson JA. Role of Human Immunodeficiency Virus and Cytomegalovirus in AIDS Encephalitis. *American Journal of Pathology* 133:73-81, 1988.
 37. Wiley CA, Safrin RE, Davis CE, Lampert PW, Braude AI, Martinez AJ, Visvesvara GS. Acanthamoeba Meningoencephalitis in a Patient with AIDS. *Journal of Infectious Diseases* 155:130-133, 1987.