

Rev. Chil. Pediatr. 64 (4); 259-263, 1993

Manifestaciones neurológicas de la infección por VIH en pediatría

Sandra Serrano V.¹

Neurologic abnormalities in children with HIV infection

Neurologic symptoms are frequently detected in children with HIV infection and some times they are the first evidence of the disease. Nervous system compromise in such patients may be due to a direct action of the HIV on neural tissues or a consequence of the immune deficiency, through secondary viral, bacterial, parasitic or fungal, uncontrolled infections, tumors or cerebrovascular accidents associated with immune vasculitides or thrombocytopenia. The first mechanism is more frequent in children, particularly when they are infected early in life, while the second one is more usual in adults. HIV has neurotropic properties and is able to locate in microglia and macrophage cells of the nervous system, causing acute meningoencephalitis, subacute usually progressive encephalopathy, myelitis, peripheral neuropathy and myopathy. Most important clinical signs and symptoms of HIV encephalopathy in children are psychomotor retardation, lost or absent progression of acquired skills, acquired microcephalus, progressive pyramidal tract signs, and attentional deficit. Treatment with immune globuline and zidovudine offers some favorable possibilities.

(Key words: HIV, AIDS encephalopathy, neuritis, myelitis.)

La frecuencia con que se describen alteraciones neurológicas en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana varía de 30 a 90%; la más baja corresponde a adultos con infección asintomática y la más alta a niños en etapa sintomática. Ellas pueden ser la primera manifestación de la enfermedad en un número no despreciable de casos. Hasta 1984 se creía que las manifestaciones neurológicas relacionadas con el VIH eran debidas a la inmunodeficiencia y, por lo tanto, a infecciones concurrentes o neoplasias, pero ahora se sabe que el VIH es neurotrópico y también es capaz de dañar —por sí mismo— el tejido nervioso, aun antes de que aparezcan manifestaciones de inmunodeficiencia. Hay evidencia clínica y experimental de la presencia activa del virus en el sistema nervioso, que ha sido aislado del líquido cefalorraquídeo (LCR), el cerebro, la médula espinal y nervios periféricos¹⁻⁷.

Afecciones neurológicas por acción directa del VIH

El mecanismo exacto por el cual el virus daña el sistema nervioso, se desconoce. La infección por el VIH está confinada en el cerebro casi exclusivamente a la microglia y los macrófagos⁸. No se ha demostrado en forma consistente en otros tipos de células nerviosas como neuronas u oligodendroglia. El virus induciría una activación relativa de la inmunidad, como consecuencia de la cual se liberarían ciertas sustancias neurotóxicas, entre éstas las citoquinas, la interleuquina 1 y el factor alfa de necrosis tumoral. Esta innoactivación sostenida sería responsable, por lo menos en parte, de daño en la mielina, las neuronas y los otros componentes del encéfalo⁹⁻¹². A continuación se describen algunas de las afecciones neurológicas provocadas por acción directa del virus VIH sobre el sistema nervioso.

La meningoencefalitis aguda ocurre en etapa precoz de la infección, coincidiendo con el viraje serológico. Se presenta como cualquier meningitis aséptica, con fiebre, irritabilidad, rigidez de nuca y alteraciones leves del líquido cefalorraquídeo. Evoluciona hacia la recuperación espontánea pero

1. Departamento de Especialidades, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

puede reaparecer. Se ha descrito también en recién nacidos¹³.

La encefalopatía subaguda es el trastorno neurológico más frecuente. Al comienzo sus manifestaciones pueden ser sutiles y pasar inadvertidas. Los primeros síntomas pueden consistir en alteraciones leves de la memoria, cefaleas, signos de desinhibición frontal, temblor fino, debilidad generalizada e hiperreflexia, para dar paso luego a signos piramidales bien definidos. La afectación de los nervios periféricos y la incontinencia de esfínteres pueden aparecer en cualquier momento. Con el avance de la enfermedad se produce deterioro psíquico y orgánico progresivo.

En la mielitis los síntomas más frecuentes son paraparesia e incontinencia de esfínteres de instalación subaguda. En el examen físico, además de paraparesia espástica, suelen encontrarse deficiencias en la sensibilidad profunda y vibratoria. Las lesiones anatomopatológicas se han descrito especialmente en la médula torácica media e inferior, siendo posible en algunos casos aislar el virus VIH. El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras afecciones medulares susceptibles de tratamiento quirúrgico o antiviral.

Como en el caso de la encefalitis y la mielitis, la neuritis periférica puede ser la primera manifestación de la infección por VIH. Su espectro es muy amplio, incluye las de distribución sensorial, sensoriomotriz y autonómica. Se ha descrito una forma de neuropatía motora progresiva en pacientes adultos con infección por VIH, con características clínicas y electrofisiológicas similares al síndrome de Guillain Barré, en todos los cuales la recuperación fue total⁹. Recientemente se describió un caso de polineuropatía inflamatoria desmielinizante en un niño de cinco años con infección sintomática por VIH, con recuperación motora casi completa a los 8 meses de seguimiento¹⁴. La miopatía asociada a la infección por VIH se caracteriza por debilidad motora proximal y alteraciones electromiográficas propias de daño miopático.

Afecciones neurológicas derivadas del estado de inmunodeficiencia

Las afecciones neurológicas derivadas del estado de inmunodeficiencia pueden ser causadas por infecciones, trastornos vasculares o neoplasias.

Entre los agentes que con mayor frecuencia provocan infecciones en los pacientes de SIDA están los virus (citomegalovirus, varicela zoster, papova virus), bacterias (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Escherichia coli*), parásitos (*Toxoplasma gondii*, *Tenia solium*), hongos (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*).

Los virus provocan encefalitis o mielitis. Las bacterias por lo general producen meningitis, siendo poco frecuentes los abscesos. El *Treponema pallidum* puede afectar al encéfalo, las meninges o la médula espinal. Los parásitos suelen ocasionar encefalitis o abscesos cerebrales. El *T. gondii* puede causar encefalitis subaguda progresiva o bien abscesos. En pacientes inmunocompetentes el toxoplasma produce áreas necróticas rodeadas de intensa reacción inflamatoria mononuclear; en cambio en el inmunodeficiente, en quien la letalidad es de 70%, la reacción mononuclear es escasa, lo que podría explicar la persistencia de la infección y las lesiones necróticas difusas.

Los hongos que con mayor frecuencia producen infecciones del sistema nervioso en pacientes con sida son los mencionados previamente. El *Cryptococcus neoformans* suele producir meningitis, aunque también puede causar abscesos cerebrales únicos o múltiples. La meningitis se caracteriza por fiebre, cefalea y confusión mental; sin embargo, los signos meníngeos son escasos y las alteraciones del líquido cefalorraquídeo suelen ser mínimas. El diagnóstico se hace observando el hongo en el líquido cerebroespinal mediante tinción con tinta china o por detección de antígenos con una prueba de látex. La infección del sistema nervioso por *Candida albicans* suele presentarse como abscesos en que el hongo es el único agente infectante o bien en asociación con *T. gondii* o *Staphylococcus epidermidis*. El diagnóstico se basa en la identificación del hongo en el líquido cerebroespinal.

Las causas vasculares de afectación del sistema nervioso en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida tienen su origen en fenómenos de vasculitis o de trombocitopenia autoinmune en asociación con los cuales se producen accidentes vasculares hemorrágicos o isquémicos.

Entre las neoplasias del sistema nervioso en pacientes con infección por VIH destacan los

linfomas y el sarcoma de Kaposi. Los linfomas pueden ser primarios del encéfalo o metástasis de linfomas sistémicos.

Manifestaciones neurológicas en los niños con infección por VIH

Las manifestaciones neurológicas en los niños con infección por VIH son diferentes, según la edad en que ésta se adquiere. Si ello ocurre en un escolar o adolescente, son parecidas a las del adulto y predominan las causadas por el estado de inmunodeficiencia; en cambio, cuando suceden en los primeros años de vida obedecen en su gran mayoría a encefalopatía subaguda provocada por acción directa del virus VIH sobre el sistema nervioso central. Las complicaciones derivadas del estado de inmunodeficiencia, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, son más raras. Así, pues, los accidentes vasculares y las neoplasias se presentan con frecuencias que no superan 5%^{3-5, 7, 15}.

Los niños infectados por el VIH en el útero o poco después de nacer pueden permanecer sin síntomas neurológicos por meses o aun por varios años (en algunos casos, las primeras manifestaciones neurológicas han aparecido a los 5 años de edad); sin embargo, en la mayoría de los casos la evidencia de encefalopatía ya está presente a los 18 meses de edad. Una de las más precoces puede ser retraso en el desarrollo psicomotor¹⁵. La interpretación de éste debe ser cuidadosa, pues si bien puede obedecer a encefalopatía en evolución, puede también ser consecuencia de la suma de varios factores, como exposición a drogas en el útero, infecciones maternas repetidas y un ambiente social desfavorable. Más tarde los primeros síntomas suelen expresarse como deterioro en el juego, enlentecimiento en la adquisición y luego pérdida de habilidades psicomotoras, especialmente las relacionadas con funciones cognitivas y de lenguaje. Paralelamente, el perímetro de cráneo deja de aumentar o lo hace más lentamente que lo normal, dando origen a microcefalia. Precocemente o en el curso de la evolución aparece alteración motora piramidal, bilateral, progresiva. Al comienzo puede manifestarse sólo como hiperreflexia con clonus aquiliano, pero luego da paso a paraparesia o tetraparesia espástica. Los signos piramidales han sido descritos hasta en 85% de los pacientes pediátri-

cos con encefalopatía por VIH. A medida que la enfermedad avanza, la mayoría sufre afectación de las cuatro extremidades, asociada en algunos casos a disfagia, disartria, ataxia o rigidez extrapiramidal. El déficit atencional hiperactivo no es infrecuente en niños con infección VIH en edad escolar. Las convulsiones son infrecuentes, ocurren en no más de 10% de los pacientes, la mayoría en relación a cuadros febriles. En dos de 20 niños con encefalopatía progresiva se han descrito contracciones mioclónicas no asociadas a descargas paroxísticas o periódicas en el electroencefalograma. La encefalopatía progresiva puede seguir un curso rápido, lento —pasando por períodos de estabilización variables, en los cuales el niño no adquiere ni pierde habilidades— o estático. Excepcionalmente se ha observado discreta mejoría espontánea de la condición neurológica. La forma más frecuente de evolución espontánea es la progresiva, con o sin períodos estables, siendo ésta la de peor pronóstico vital. Si se reúnen dos de las series publicadas, de 68 y 36 niños, respectivamente, 70% de los que tenían encefalopatía siguieron un curso progresivo y 52% de ellos fallecieron 1 a 23 meses después de comenzar las manifestaciones de progresión. Por el contrario, hasta el término de ambos estudios, ninguno de los niños con curso estable o sin síntomas neurológicos había muerto. En general hay una relación directa entre la afección neurológica y la severidad de la inmunodeficiencia; sin embargo, puede haber daño neurológico progresivo en niños con síntomas inmunológicos mínimos o sin ellos y una asociación significativa entre encefalopatía progresiva y ausencia de anticuerpos séricos neutralizantes^{4, 5}.

El líquido cefalorraquídeo se encontró alterado en 6 a 38% de los casos afectados en dos series de niños con encefalopatía progresiva. Las alteraciones consistieron en discreto aumento de la albúmina (52 a 80 mg/dl) y pleocitosis de predominio linfocitario, no mayor de 52 elementos. Los títulos de anticuerpos VIH en LCR pueden duplicar los séricos en algunos pacientes con encefalopatía progresiva y aun en niños sin síntomas neurológicos, sugiriendo síntesis de anticuerpos contra la barrera hematoencefálica^{4, 5}. La detección de secuencias provirales, mediante reacción de polimerasa en cadena, en células nucleadas de líquido cefalorraquídeo de pacientes VIH positivos, muestra clara correlación con la

presencia de enfermedad neurológica, de cuya existencia informaría de manera precoz, rápida y directa¹⁶.

El hallazgo más frecuente en la tomografía axial computadorizada de cráneo es la atrofia cerebral, con aumento secundario del espacio subaracnoideo y ventricular, que se observa en casi todos los niños con encefalopatía progresiva, en 60% de los con curso estable y puede preceder las manifestaciones neurológicas. Otro hallazgo frecuente en estos pacientes son las calcificaciones bilaterales y simétricas en los núcleos basales y la sustancia blanca periventricular⁵. La resonancia nuclear magnética, en general, no ofrece ventajas significativas sobre la tomografía axial de cráneo^{17, 18}, ya que, si bien permite evaluar mejor las alteraciones de mielinización, la tomografía muestra mejor las calcificaciones.

En adultos sintomáticos sin manifestaciones neurológicas, que no eran bebedores crónicos, se encontraron alteraciones significativas en los potenciales evocados de tronco cerebral, por lo que se ha propuesto que este examen podría detectar precozmente el compromiso nervioso¹⁹.

Los hallazgos neuropatológicos característicos de la encefalopatía por VIH son disminución del peso cerebral en relación a la edad; infiltrado de células inflamatorias con células gigantes multinucleadas; astrocitosis difusa de la sustancia blanca; inflamación y calcificaciones vasculares a nivel de los ganglios basales y sustancia blanca periventricular, corresponden a las calcificaciones que se ven en la tomografía axial. En la médula espinal se observa, en algunos casos, degeneración de los tractos corticoespinales^{5, 20, 21, 23}. En 15 niños fallecidos por SIDA, 14 con marcados signos de compromiso piramidal de duración e intensidad variable, el examen de la médula espinal mostró cambios patológicos de los tractos corticoespinales en 10 casos; en cuatro de tipo axonopatía con compromiso del axón y la mielina; en los restantes la mielinización era pobre, con preservación del axón. Estos últimos podrían corresponder a retraso en la mielinización, o bien a injuria -posiblemente mediada por citoquinas- sobre la mielina recién formada, ya que los tractos corticoespinales son los últimos en mielinizarse en la médula espinal. En estos pacientes no se encontró mielopatía vacuolar, como la observada en adultos con SIDA²².

En lo que respecta al tratamiento, por lo general se ha observado una respuesta favorable, a veces muy notoria, a la gammaglobulina y la zidovudina. Se han mostrado aumentos significativos en las calificaciones obtenidas en pruebas cognoscitivas en niños con enfermedad avanzada por VIH tratados con zidovudina oral y por infusión continua. Los niños menores de 30 meses, examinados con las escalas de Bayley, mostraron los cambios más importantes en las primeras seis semanas de tratamiento²⁴⁻²⁶. Mejorías comparables se han observado también en adultos con enfermedad avanzada. La mejoría podría deberse a un efecto directo de la zidovudina sobre el sistema nervioso central o bien ser el resultado de un mejoramiento en el estado general. Existe un estudio con dideoxynosina cuyos resultados son difíciles de interpretar²⁷.

Resumen

Hasta 90% de los niños con infección sintomática por VIH pueden tener manifestaciones de daño neurológico, las que en ciertos casos son la primera expresión de la enfermedad. Ellas pueden ser causadas directamente por el virus o como consecuencia de la deficiencia inmune que produce, caso en el cual los responsables son otros agentes infecciosos, tumores o accidentes vasculares debidos a vasculitis o trombocitopenia. El virus se ubica en la microglia y en los macrófagos del sistema nervioso, causando meningoencefalitis aguda, encefalopatía subaguda de curso frecuentemente progresivo, mielitis, neuropatía periférica y miopatía. Las manifestaciones clínicas más importantes de encefalopatía por VIH son el retraso psicomotor, la pérdida o falta de progresión de habilidades adquiridas, microcefalia adquirida, síntomas progresivos piramidales y déficit atencional. En los niños más pequeños, a diferencia de lo que ocurre en adultos y adolescentes, el compromiso neurológico secundario al estado de deficiencia de la inmunidad es menos frecuente que el causado por efecto directo del VIH. El tratamiento con gammaglobulina y especialmente la zidovudina ofrece algunas perspectivas favorables.

(Palabras clave: VIH, SIDA, encefalopatía, neuropatía, mielitis, líquido cerebroespinal.)

Referencias

1. Koppel B, Wormser G, Tuchman A, et al.: Central nervous system involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 337-353.
2. Levy R, Bredesen D, Rosenblum M: Neurologic manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-495.
3. Berger J: Neurologic complications of human immunodeficiency virus infection. *Postgraduate Medicine* 1987; 81: 72-79.
4. Epstein L, Sharer L, Oleske J, et al.: Neurologic manifestation of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-687.
5. Belman A, Diamond G, Dickson D, et al.: Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. Neurologic syndromes. *Am J Dis Child* 1988; 142: 29-35.
6. Cogo A: The european collaborative study. Neurologic signs in young children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 402-406.
7. Schmidt B, Seeger J, Kreuz W, et al.: Central nervous system involvement of children with HIV infection. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 535-540.
8. Birkmann R, Schwinn A, Narayan O, et al.: Human immunodeficiency virus infection in microglia: Correlation between cells infected and cells cultured from infectious brain tissue. *Ann Neurol* 1992; 31: 361-365.
9. Tyor W, Glass J, Griffin J, et al.: Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1992; 31: 349-360.
10. Gallo P, Laverda A, De Rossi A, et al.: Immunological markers in the cerebrospinal fluid of HIV-1 infected children. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 659-666.
11. Grimaldi L, Martino G, Franciotta D, et al.: Elevated alpha-tumor necrosis factor levels in spinal fluid from HIV-1-infected patients with central nervous system involvement. *Ann Neurol* 1991; 29: 1068-1072.
12. Heyes M, Brew B, Martin A, et al.: Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 1991; 29: 202-208.
13. Sirugo I, Wittek A, Israel B, and Brunell P: Meningoencephalitis in a neonate congenitally infected with HIV-1. *J Pediatr* 1992; 120: 93-95.
14. Raphael S, Price M, Lischner H, et al.: Inflammatory demyelinating polyneuropathy in a child with symptomatic HIV infection. *J Pediatr* 1991; 118: 242-245.
15. Butler C, Hittelman J, Hauger S: Approach to neurodevelopment and neurologic complications in pediatric HIV infection. *J Pediatr* 1991; 119: 541-546.
16. Shaunak S, Albright R, Klotman M, et al.: Amplification of HIV-1 provirus from cerebrospinal fluid and its correlation with neurologic disease. *J Infect Dis* 1990; 161: 1068-1072.
17. Barber C, Rowlands P, McCarthy M, et al.: Clinical utility of cranial CT in HIV positive and SIDA patients with neurological disease. *Clin Radiol* 1990; 42: 174-165.
18. Chamberlain M: Pediatric AIDS: comparative cranial MRI and CT scans. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 357-362.
19. Pagano M, Cahn P, Garau M, et al.: BAEPs in HIV seropositives patients with and without SIDA. *Arch Neurol* 1992; 49: 166-169.
20. Tovo P, Gabiano C, Jung S, et al.: Brain atrophy with intracranial calcification following congenital HIV infection. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 776-779.
21. Kure K, Liena J, Lyman W, et al.: Human immunodeficiency virus 1 infection of the nervous system: an autopsy study of 268 adult, pediatric and fetal brains. *Hum Pathol* 1991; 22: 700-710.
22. Dickson D, Belman A, Kim T, et al.: Spinal cord pathology in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Neurology* 1989; 39: 227-235.
23. Epstein L, Di Carlo P, Joshi V, et al.: Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988; 82: 355-363.
24. Pizzo P, Eddy J, Falcon J, et al.: Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319: 889-896.
25. Matthens J, Walker L, Watson J, et al.: AIDS encephalopathy with response to treatment. *Arch Dis Child* 1988; 63: 545-547.
26. McKinney R, Maha M, Connor E, et al.: A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1018-1025.
27. Butler K, Husson R, Balis F, et al.: Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 137-144.