

## Síndrome demencial asociado a VIH/sida. A propósito de un paciente

(HIV Associated Dementia, a case report)

Ricardo Boza-Cordero

### Resumen:

El VIH afecta el sistema nervioso produciendo variadas manifestaciones clínicas, siendo las alteraciones neuropsicológicas las más frecuentes. Se pueden encontrar cambios histopatológicos por VIH hasta en el 25% de necropsias. Actualmente se considera que la demencia asociada al VIH (DA-VIH) es la causa más frecuente de demencia en personas menores de 40 años. El diagnóstico de esta entidad es importante porque se considera a la DA-VIH como enfermedad definitoria de sida, su presencia influiría definitivamente en la adherencia al tratamiento y se ha observado que su evolución podría ser revertida con el uso de medicamentos antirretrovirales. El estudio y seguimiento de estos pacientes deberá basarse en las manifestaciones clínicas, análisis neuropsicológicos y el uso de neuroimágenes. Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años que inició con pérdida progresiva de la memoria y temblor fino distal al que se le diagnosticó síndrome demencial asociado a VIH estudiado por medios clínicos, neuropsicológicos y por neuroimágenes. Se hace énfasis en la fisiopatología de este trastorno, la importancia de su diagnóstico adecuado así como del uso del tratamiento antirretroviral.

**Descriptores:** VIH/sida, demencia, demencia asociada a VIH, tratamiento antirretroviral

### Abstract:

HIV affects the nervous system producing different clinical symptoms, being the neuropsychological impairment one of the most common. Histopathological changes due to HIV are found in up to 25% of autopsies. Currently it is considered that HIV-associated dementia is the most common cause of

dementia in people less than 40 years. The diagnosis of this entity is important because it considers the HIV-associated dementia defining illness of AIDS, also its presence definitely influence adherence to treatment and has been observed that the trend could be reversed with the use of antiretroviral drugs. The study and monitoring of these patients should be based on the clinical observation, neuropsychological analysis and the use of neuroimaging. We present the case of a patient with dementia syndrome associated with HIV studied by clinical observation, neuropsychological assessment and neuroimaging. Emphasis is placed on the pathophysiology of this disorder, the importance of proper diagnosis and the use of antiretroviral therapy.

**Key words:** HIV/aids, dementia, HIV associated dementia, HAD, HAART

*Recibido: 24 de julio de 2010 Aceptado: 11 de agosto de 2011*

Los retrovirus y en particular el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) característicamente afectan el sistema inmune y el sistema nervioso con manifestaciones clínicas variadas.<sup>1</sup> Las lesiones del sistema nervioso se pueden dividir en aquellas producidas por enfermedades oportunistas relacionadas con la inmunodeficiencia secundaria a la infección por este virus, como la criptococosis meningea, la toxoplasmosis cerebral, el linfoma no-Hodgkin entre otras; las determinadas por la infección viral misma del tejido nervioso y las relacionadas al tratamiento antirretroviral, como el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.<sup>2</sup>

El VIH es neuroinvasivo (penetra al SNC), neurotrópo (puede vivir en el tejido neural) y neurovirulento (causa enfermedad en el SNC)<sup>2,3</sup> Dado su marcado neurotropismo, es posible identificar la presencia del VIH en cualquier parte de la neuraxis, desde la corteza cerebral hasta la unión neuromuscular; pero el sitio más afectado es el SNC y dentro de éste los cambios son predominantemente subcorticales, incluyendo sustancia blanca profunda y ganglios basales.<sup>2,4</sup>

Desde la descripción de los primeros casos de sida en los años 80, se observó que las principales manifestaciones

Médico Infectólogo. Clínica para Pacientes VIH/sida, hospital San Juan de Dios. Profesor Asociado, Escuela de Medicina UCR

**Abreviaturas:** VIH, virus de inmunodeficiencia humana; DA-VIH, demencia asociada al VIH; SNC, sistema nervioso central; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotones; TARV, terapia antirretroviral;

**Correspondencia:** Ricardo Boza Cordero.  
Correo electrónico: ricardob49@hotmail.com

del compromiso del SNC lo constituían las alteraciones neuropsicológicas.<sup>1,3</sup> Así, la presencia de demencia como efecto fisiopatológico directo de la enfermedad por VIH y como un proceso crónico neurodegenerativo, se demostró con frecuencia variable (15-50%) en las diferentes series publicadas.<sup>2,5</sup>

Actualmente se considera que la DA-VIH es la causa más frecuente de demencia en personas menores de 40 años.<sup>5</sup> La clasificación de los trastornos neurocognitivos es compleja, no obstante su demostración con base en las manifestaciones clínicas, estudios neuropsicológicos y de imágenes es importante porque se considera a la DA-VIH como enfermedad definitoria de sida, su presencia influiría definitivamente en la adherencia al tratamiento y se ha observado que su evolución podría ser revertida con el uso de medicamentos antirretrovirales.<sup>5,6</sup>

Se presenta el caso de un paciente portador de VIH/sida, con síndrome demencial diagnosticado por diversas pruebas psicológicas y con alteraciones en el TAC y el SPECT compatibles con atrofia cerebral y con DA-VIH.

## Presentación de caso

Masculino de 39 años, costarricense, vendedor, educación universitaria incompleta. Inició control en la clínica de VIH/sida del hospital San Juan de Dios en 1996. En esa ocasión el conteo de linfocitos TCD4<sup>+</sup> fue de 672 células/mm<sup>3</sup> y fue catalogado como infección asintomática por VIH.

Controles bianuales posteriores hasta julio del 2006 no mostraron cambios significativos en su condición clínica, con conteos de linfocitos T CD4<sup>+</sup> que oscilaron entre 650 células/mm<sup>3</sup> y 550 células/mm<sup>3</sup>, con cargas virales en dos ocasiones (1999 y 2004) <2000 copias de ARN/ml. Sin antecedentes de infecciones de transmisión sexual. VDRL en dos ocasiones no reactivo. Serologías para hepatitis B, C, CMV y virus de Epstein Barr, negativas. A finales del 2006 se quejó de pérdida leve de la memoria reciente y temblor fino de reposo en manos por lo que se le envió TAC de cerebro en febrero del 2007. La tomografía mostró atrofia subcortical difusa de leve a moderada sin lesiones espacio-ocupantes. SPECT de cerebro con 99m-Tc-dímero de etil-cisteinato mostró áreas de hipoperfusión en la corteza cerebral frontal, parietal, temporal y occipital (Figura 1). El conteo de linfocitos TCD4<sup>+</sup> en esa época fue de 680 células/mm<sup>3</sup>. Concentraciones séricas de ácido fólico y vitamina B12 fueron normales.

Una evaluación neuropsicológica en ese mismo mes (realizada en el servicio de Psiquiatría y Salud Mental) utilizando varias pruebas demostró "alteración neuropsicológica significativa en funciones de atención y concentración así como en memoria verbal y viso-espacial, compatibles con cuadro demencial". El estudio en el servicio de Trabajo Social en 2005 y 2007 reveló "débil conciencia crítica sobre su enfermedad y sin redes de apoyo efectivas. Ausencia a citas de control". Al paciente se le propuso el inicio de tratamiento antirretroviral (TARV), el que rechazó. La última evaluación fue en julio del 2009. Se le insistió nuevamente en la necesidad de iniciar TARV a lo que se

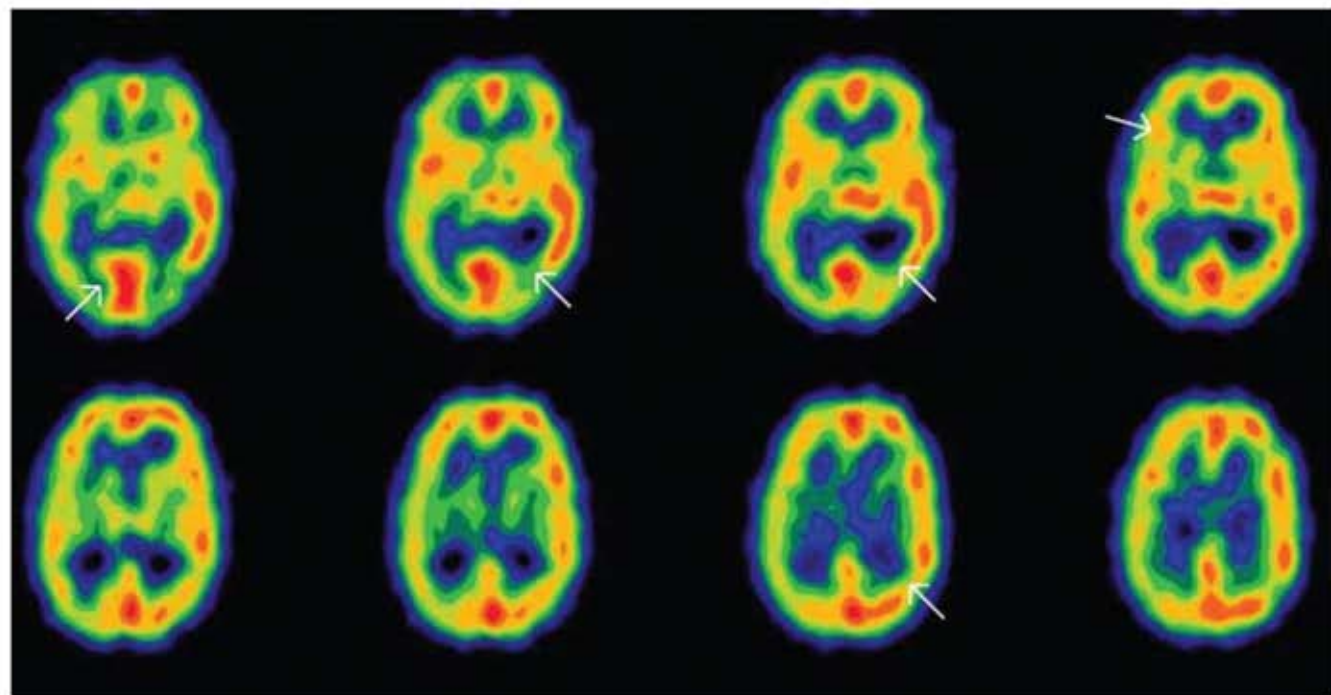


Figura 1. Demencia Asociada a VIH. SPECT de cerebro con 99m-Tc-dímero de etil-cisteinato; corte transaxial reorientado al plano temporal. Se observan áreas de hipoperfusión en la corteza cerebral frontal, parietal, temporal y occipital (flechas)



negó. Continuaba con pérdida importante de la memoria reciente y pasada, con mucha dificultad para reconocer a familiares y recordar sus nombres y el temblor distal en manos persistía.

## Discusión

Existe evidencia suficiente de que el VIH afecta de forma temprana el sistema nervioso central, al punto de que se puede identificar su presencia dentro de las primeras dos semanas luego de la infección inicial.<sup>4</sup> El ingreso a este tejido lo hace siguiendo el modelo del "caballo de Troya" ya que inicialmente infecta los monocitos circulantes quienes al atravesar la barrera hemato-encefálica, llevan en su genoma las proteínas virales.<sup>4,7</sup>

No hay evidencia de infección directa de las neuronas por el VIH.<sup>1,4</sup> Así, los mecanismos en la neuropatogénesis están dados por la lesión de las células de soporte anteriormente citadas y por citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral, los radicales libres, el factor activador de plaquetas, la interleuquina-1 y el interferón- $\gamma$  generadas por algunas de estas células y que tienen acción autocrina, paracrina y endocrina).<sup>7,8</sup> Además proteínas derivadas del VIH, como la gp 120, son tóxicas para las neuronas circundantes y el resto de las células de la glía.<sup>4</sup>

Se ha identificado el VIH predominantemente en los ganglios basales y el hipocampo.<sup>8-10</sup> Se tiene reportes de que las mayores concentraciones se alcanzan en globus pallidus, el núcleo caudado y la sustancia blanca profunda.<sup>4,7</sup> De hecho, se le atribuye al compromiso del núcleo caudado un papel preponderante en el desarrollo de los trastornos neurocognitivos.<sup>10</sup> Se pueden encontrar cambios histopatológicos por VIH hasta en el 25% de necropsias de manera que el compromiso del SNC es el segundo en frecuencia, solamente superado por el pulmonar.<sup>2,4</sup>

La manifestación más común de la infección por VIH en el sistema nervioso central es un trastorno crónico neurodegenerativo caracterizado por anormalidades cognitivas, motoras y del comportamiento, manifestándose principalmente como déficit en la atención/concentración, en la memoria, el aprendizaje y en la velocidad psicomotora.<sup>2,3,6</sup> Estos trastornos neuropsicológicos pueden asociarse frecuentemente con manifestaciones del sistema motor piramidal y extrapiramidal (temblor distal, ataxia, descoordinación).<sup>2</sup>

La Academia Americana de Neurología ha establecido recientemente una nosología con el fin de clasificar estas patologías.<sup>6</sup> Brevemente, los trastornos neurocognitivos pueden ser 1. asintomáticos 2. menores 3. DA-VIH. Para ampliar información al respecto ver la referencias 3,5 y6. En general estas entidades evolucionan progresivamente al igual que el VIH/sida. El diagnóstico es de exclusión al eliminar el delirio y otras causas de demencia como depresión, tumores, enfermedad cerebrovascular o infecciones.

Su diagnóstico es clínico, mediante pruebas psicológicas y el empleo de neuroimágenes.<sup>1,5</sup> Recientemente, se ha desarrollado una prueba sencilla la cual puede ser utilizada por el personal de salud con el fin de tamizar a los pacientes con VIH/sida y referir a los psiquiatras y psicólogos a aquellos pacientes con puntajes bajos.<sup>11</sup> Se considera que pruebas como el mini-mental tienen poco valor en estos casos. En este paciente, las pruebas neuropsicológicas realizadas comprobaron el diagnóstico de DA-VIH.<sup>5</sup>

Diversos estudios han demostrado una prevalencia variable (15-50%) de estas entidades clínicas.<sup>2</sup> Se han establecido como factores de riesgo altas cargas virales, bajos conteos de linfocitos TCD4<sup>+</sup>, anemia, edad >50 años, uso de drogas endovenosas, sexo femenino entre otros.<sup>3</sup> Si bien la DA-VIH es más frecuente en pacientes con conteos de linfocitos T CD4+ <200 células/mm<sup>3</sup> constituyéndose en una enfermedad definitoria de sida, puede observarse en pacientes con conteos de linfocitos TCD4<sup>+</sup> >de 350 células/mm<sup>3</sup> como sucedió en el caso que nos ocupa.<sup>1,3</sup>

En Costa Rica, en el hospital San Juan de Dios, Quesada C y colaboradores (datos no publicados) en un análisis de 31 pacientes portadores de VIH/sida de reciente diagnóstico y utilizando la prueba internacional para DA-VIH, encontraron que 24 de ellos presentaban algún grado de deterioro cognitivo (77.42%). En siete (22.6%) no se demostró alguna causa secundaria para ese trastorno, catalogándose como DA-VIH.

La mayoría eran hombres y el conteo de linfocitos TCD4<sup>+</sup> fue < de 200 células/mm<sup>3</sup> en todos ellos.

Desde la introducción de la TARV en 1996, muchos pacientes con VIH/sida han tenido una mejoría clínica, virológica e inmunológica sustancial. Estos medicamentos han demostrado supresión tanto de la carga viral plasmática como en el SNC,<sup>12</sup> observándose una disminución importante en las complicaciones asociadas a esta patología de tal forma que la incidencia de DA-VIH ha disminuido en más de 50% desde entonces.<sup>2,3,5</sup>

Robertson y colaboradores<sup>13</sup> en un estudio de 1160 pacientes con TARV, 26% presentaron algún trastorno neurocognitivo en la evaluación inicial. En su seguimiento, se demostró que 44% mejoraron con el TARV. Similares resultados han sido publicados por otros autores.<sup>5</sup> Es preocupante que un porcentaje importante de sujetos persisten con trastornos neurocognitivos a pesar de TARV. Las razones son múltiples entre las cuales están la adherencia al tratamiento, la severidad de la patología inicial, la penetración de los medicamentos al SNC, la duración del seguimiento entre otras.<sup>12</sup>

Con respecto al uso de neuroimágenes para el manejo de estos trastornos neurocognitivos, se han empleado TAC, SPECT y resonancia magnética nuclear principalmente la de tipo funcional, tanto para su diagnóstico como para el

seguimiento de la TARV,<sup>14-18</sup> SPECT ha sido de utilidad porque permite también diferenciarlos de otros tipos de demencia<sup>15,16</sup> y en casos específicos éste tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones encefálicas que el TAC y el electroencefalograma.<sup>17</sup> El uso de TAC, RMN o SPECT en la evaluación de estos pacientes tiene la desventaja de realizarse en “reposo” con respecto a la actividad cerebral. Recientemente, estudios como diversos tipos de RMN funcional evalúan morfológica y funcionalmente el SNC en sujetos con actividad cerebral específica, encontrándose anomalías aún en aquellos pacientes infectados con VIH sin alteraciones neurocognitivas.<sup>9,10,18</sup>

En pacientes con algún grado de déficit cognitivo y con conteos de linfocitos T CD4+ <200 células/ml los hallazgos descritos con mayor frecuencia en el TAC y el SPECT son la atrofia cerebral y anomalías de la sustancia blanca, que incluyen áreas focales de alta intensidad de señal, disminución del volumen y palidez, cuya severidad es proporcional a la concentración regional del virus<sup>16,17</sup> como fue observado en este paciente. Las alteraciones de la sustancia blanca se incrementan con la severidad de la enfermedad; sin embargo no se encuentran en todos los pacientes sintomáticos o con defectos cognitivos.<sup>16</sup>

En un estudio multicéntrico<sup>14</sup> se llegó a la conclusión de que no hay evidencia suficiente para establecer relación entre atrofia cortical y defectos cognitivos y probablemente se necesite gran sensibilidad en los estudios para encontrar alguna relación. Sin embargo, la atrofia del núcleo caudado sí se correlacionó con alteraciones neuropsicológicas y se atribuyó a la atrofia cortical y subcortical un papel contributorio, pero en grado desconocido. De hecho, por estudios funcionales, se demostró que el diagnóstico de DA-VIH debe hacerse a través del hallazgo de la atrofia del núcleo caudado y no en relación con el volumen de sustancia blanca.<sup>10</sup> Así, la presencia de atrofia cortical o subcortical no implica demencia por VIH.

Desde el punto de vista de las neuroimágenes, algunos estudios han demostrado mejoría con el TARV. Sin embargo, la presencia de alteraciones a pesar de TARV no debe interpretarse como falla terapéutica ya que el fenómeno inflamatorio en el SNC asociado al uso de estos medicamentos es frecuente.<sup>12</sup> Asimismo, la atrofia cerebral no siempre tiene repercusiones clínicas ni neuropsicológicas.<sup>15</sup>

En resumen, la correlación con diversos métodos diagnósticos por imágenes es de utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la terapia antirretroviral.

La correlación clínica entre diversas pruebas psicológicas con los estudios por imágenes y con las lesiones anatomopatológicas, han permitido una mejor comprensión de esta entidad. El diagnóstico de DA-VIH es de exclusión como se hizo en este paciente y su abordaje además del farmacológico debe incluir el manejo por el equipo

### Cuadro 1: Protocolo para Investigación de Demencia por VIH/sida. Hospital San Juan de Dios

1. Historia clínica: énfasis en alteraciones en la memoria a corto plazo. Trastornos de aprendizaje. Apatía, irritabilidad, depresión, ansiedad. Tremor fino distal. Uso drogas lícitas e ilícitas.
2. Examen físico: énfasis en conciencia, juicio, pares craneales, ROT, praxias.
3. Exámenes de laboratorio: linfocitos TCD4+, carga viral para VIH, TSH, pruebas de función hepática, hemograma, niveles séricos de ácido fólico y vitamina B12, VDRL, serología para CMV, monostest, serología hepatitis B y C, tóxicos en orina.
4. TAC, EEG
5. Exclusión de otras etiologías
6. Escala Internacional para la Demencia Asociada a VIH

La Escala Internacional cuenta con tres subtests, cuyos puntajes se asignan de 0 a 4, siendo 0 el peor:

1. Prueba de golpear los dedos de la mano: se instruye al paciente para que abra y cierre, con la mayor velocidad posible, la distancia entre los primeros dos dedos de la mano no dominante. Se cuenta cuántas veces lo hace en 5 segundos y se asigna un puntaje predeterminado. Puntaje de 0 a 4

2. Prueba de secuencia de alternancia en las manos: se instruye al paciente para que realice una secuencia específica de movimientos con la mano no dominante, a la mayor brevedad posible y se cuantifica durante 10 segundos cuántas repeticiones logra. La secuencia es:

- a. Cerrar la mano en un puño, sobre una superficie plana.
- b. Poner la mano sobre la superficie, con la palma hacia abajo.
- c. Poner la mano perpendicular a la superficie plana, apoyada sobre el borde cubital

Una vez que se explica el procedimiento y el examinador lo realiza por sí mismo, se le da al paciente dos oportunidades para practicarlo. Posteriormente se pide que lo realice tantas veces como pueda, durante 10 segundos. Puntaje de cero a cuatro.

3. Prueba de recordar cuatro palabras luego de dos minutos: previo a la primera prueba del test, se le da al paciente cuatro palabras que debe recordar: rojo, perro, sombrero, frijol. Se le dicen durante un segundo cada una e inmediatamente se le dice que las repita; si no lo consigue se le dicen nuevamente, hasta que las pueda repetir satisfactoriamente. Se hace saber al paciente que más tarde se le pedirá que las diga otra vez. En el tercer punto de la prueba, se le pide al paciente que diga las palabras dadas al inicio. Para aquellas que no acierte, prontamente se le da una referencia semántica, como: color (para rojo), animal (para perro), pieza de ropa (para sombrero) y vegetal (para frijol). Se asigna un punto por cada acierto y medio punto por cada acierto con clave. Máximo cuatro puntos.

Al final del test completo, el mayor puntaje que se puede obtener es doce y todo paciente con un puntaje menor o igual a diez, debe ser valorado por demencia. Con este punto de corte, la prueba tiene una sensibilidad de 80% con especificidad de 55%

7. Referencia a Psiquiatría



interdisciplinario donde psiquiatra, psicólogo y trabajador social tengan una participación efectiva ya que es una patología compleja dentro de la complejidad del VIH/sida mismo.

## Referencias:

1. Korálnik IJ Neurologic Diseases Caused by HIV tipe 1 and Opportunistic Infections In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7<sup>th</sup> edition Philadelphia, PA Churchill Livingstone 2010;1737-1743.
2. Singer EJ Valdes-Sueiras M Commins D Neurologic Presentations of AIDS *Neurol Clin* 2010;28:253-275.
3. McArthur JC Brew BJ Nath A Neurologic complications of HIV infection *Lancet Neurol* 2005;4:543.
4. Levy JA HIV and the Pathogenesis of AIDS 2d edition Washington DC ASM Press 2007;183-200.
5. Goodkin K Aronow A Baldwin G HIV-1 Associated Neurocognitive Disorders in the HAART Era In Goodkin K Shapshak P Verma A The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders First Edition Washington DC ASM Press 2009; 3-27.
6. Antinori A Arendt G Becker JT Brew BJ Byrd DA Cherner M et al Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders *Neurology* 2007;69:1789-1799.
7. Eggert D Anderson E Zheng J Chemokines and the Neuropathogenesis of HIV-1 Infection In Goodkin K Shapshak P Verma A The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders First Edition Washington DC ASM Press 2009;151-171.
8. Wang Z Trillo-Pazos C Kim SY Effects of human immunodeficiency virus type 1 on astrocyte gene expression and function: potential role in neuropathogenesis. *J Neurovirol* 2004; 10 (suppl 1):25-32.
9. Maki PM Cohen MH Weber K Little DM Fornelli D Rubin LH et al Impairments in memory and hippocampal function in HIV-positive vs HIV-negative women. *Neurology* 2009;72:1661-1668.
10. Ances BM Roc AC Wang J Korczykowsky M Okawa J Stern J et al Caudate blood flow and volume are reduced in HIV + neurocognitively impaired patients *Neurology* 2006;66:862-866
11. Sacktor NC Wong M Matthew N Skolasky N Richard L Selnes O et al The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005 ;19:1367-1374.
12. Marra CM Zhao Y Clifford DB Letendre S Evans S Henry K et al Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance *AIDS* 2009;23:1359-1366.
13. Robertson KR Smurzynski M Parsons TD Wu K Bosch R Wu J et al The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era *AIDS* 2007;21:1915-1921.
14. Thurner MM Post JD The Uses of Structural Neuroimaging in the Brain in HIV-1 Infected Patients In Goodkin K Shapshak P Verma A The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders First Edition Washington DC ASM Press 2009;247-272.
15. Thurner MM Post JD Neuroimaging in the Brain in HIV-1- Infected Patients *Neuroimag Clin N Am* 2007; 18:93-117.
16. Schwartz RB Komaroff AL Garada B Gleit M Doolittle TH Bates DW et al SPECT Imaging of the Brain: Comparison of Findings in Patients with Chronic Fatigue Syndrome, AIDS Dementia Complex and Major Unipolar Depression *AJR* 1993;162:943-951.
17. Camargo EE Brain SPECT in Neurology and Psychiatry *J Nucl Med* 2001;42:611-623.
18. Ernst T Tomasi D Chang L Functional Magnetic Resonance Imaging in HIV-Associated Dementia In Goodkin K Shapshak P Verma A The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders First Edition Washington DC ASM Press 2009;273-280.