

PATOLOGIE NEUROLOGICHE CORRELATE ALL'INFEZIONE DA H.I.V.

INTRODUZIONE

L'interessamento del sistema nervoso, dalla corteccia cerebrale ai muscoli, risulta molto frequente nella malattia da HIV. Manifestazioni neurologiche sono descritte nel 40-50% delle casistiche cliniche, ma raggiungono addirittura l'80-90% in alcune casistiche autoptiche (1, 2).

Il Sistema Nervoso (SN), infatti, rappresenta un bersaglio privilegiato non solo per le infezioni opportunistiche (O.I.) ma anche per il virus HIV stesso, che è stato isolato nel tessuto cerebrale, nel midollo spinale, nel Liquor Cerebro Spinale (LCS), nei nervi periferici (3, 4).

Tuttavia le cellule bersaglio dell'HIV nel SN non sembrano essere i neuroni stessi, come si era supposto sulla base dell'affinità della glicoproteina gp120 per il Galattocerebroside (molecola gangliosidica espressa sulla membrana plasmatica dei neuroni)(5), bensì le cellule della microglia, che sono ritenute essere delle cellule stanziali di derivazione monocito/macrofagica (analoghe agli istiociti di numerosi organi e tessuti) (6, 7).

Non è ancora definitivamente chiarito se il virus HIV infetti direttamente le cellule microgliali proveniente dal sangue attraversando le cellule endoteliali e superando la barriera emato-encefalica, o se invece penetri nel SNC veicolato da monociti e macrofagi infetti (7, 8). E' dimostrato, comunque, che l'infezione del SNC avviene assai precocemente nel corso della malattia da HIV e che talora intercorre un lungo periodo di tempo prima delle manifestazioni cliniche; in questa fase di latenza il SNC può costituire un serbatoio di riserva per il virus, oltre a tutto parzialmente protetto dai farmaci dalla barriera emato-encefalica (9, 10).

L'infezione da HIV porta ad un largo spettro di complicanze neurologiche; alcune intervengono precocemente nella fase "latente" dell'infezione, altre sono associate agli stadi più avanzati dell'infezione e della conseguente immunodeficienza (1).

La maggiore difficoltà per il clinico nel diagnosticare e curare la patologia a carico del SNC è costituita dalla similarità dei quadri clinici e anatomo-radiologici che riconoscono, invece, eziologie estremamente differenti. Alla classificazione eziologica delle diverse patologie neurologiche, utile dal punto di vista didattico, viene attualmente preferita una classificazione sulla base delle immagini ottenibili con TAC e RMN, più utile nell'orientare la diagnosi e la terapia (lesioni con effetto massa o senza, con "ring-enhancement", degenerative).

Dal punto di vista eziologico possiamo distinguere patologie causate dall'HIV stesso, da infezioni opportunistiche (virus, miceti, protozoi, batteri), da neoplasie correlate all'AIDS, da vasculopatie, da stati tossico-dismetabolici (vedi Tab. 1).

Dal punto di vista clinico conviene considerare le diverse eziologie per gruppi in base alla sintomatologia prevalente: meningiti e sindromi meninge, tumori e pseudo-tumori

cerebrali, sindromi demenziali, sindromi midollari, sindromi con prevalente interessamento del Sistema Nervoso Periferico (vedi Tab. 2).

[1] SINDROMI MENINGEE

MENINGITE ASETTICA DA HIV Si presenta con una sintomatologia clinica modesta (cefalea, nausea, vomito, febbre), persistente senza aggravamento; per lo più è associata ad altre manifestazioni neurologiche attribuite all'HIV stesso (neuropatie periferiche, sofferenza dei nn. cranici). Nel LCS si osserva una discreta pleiocitosi ed un lieve aumento delle proteine con glicorrachia normale: la pressione liquorale è leggermente aumentata. La diagnosi differenziale va posta con altre meningiti a liquor limpido (TBC, sifilide, criptococco, linfoma) con test specifici sul LCS (Ag, coltura, colorazione di Zhiel-Nillsen o con inchiostro di china, ELISA o IF). La frequenza varia a seconda delle casistiche dal 5% al 15% circa. Un posto a parte merita la meningite acuta benigna da HIV osservata nel 25% circa dei casi di sieroconversione con sintomatologia simil-mononucleosica (malattia acuta da HIV) (11). In questi casi nel LCS si possono trovare Ag liberi del virus (p24) ed anticorpi IgM diretti contro antigeni virali del core (segno di una sintesi anticorpale intratecale e di una infezione virale localizzata all'interno delle meningi); anche la coltura dell'HIV dal LCS può risultare positiva. L'evoluzione della meningite, per quanto benigna, dura anche diversi mesi; l'effettivo ruolo eziopatogenetico diretto dell'HIV in queste meningiti, tuttavia, è messo in discussione da molti Autori (2).

MENINGITE DA CRIPTOCOCCO E' senza dubbio l'infezione meningea più frequente nell'AIDS e la più diffusa a livello mondiale (anche se alcuni AA sostengono vi siano rilevanti differenze regionali): la categoria dei tossico-dipendenti è unanimemente ritenuta la più colpita (12). L'agente eziologico è un fungo ubiquitario, il *Cryptococcus Neoformans*; il polmone sarebbe la porta d'ingresso nell'organismo con successiva disseminazione ematogena al cervello, in cui può provocare una meningite basilare od un ascesso pseudotumorale (da cui il termine "neoformans"). Il quadro clinico più comune, accanto a forme larvate subacute, è caratterizzato da cefalea tenace e ribelle, con febbre moderata od elevata (>50% dei casi), segni di meningismo. Possono associarsi disturbi della coscienza (apatia, torpore, sonnolenza) od iponatremia (secrezione ridotta di ADH). Frequente è l'interessamento dei nn. cranici (VI, VII, VIII). La TAC è normale in oltre il 50% dei casi, oppure mostra idrocefalo da blocco liquorale o lesioni ascessuali (sempre con prevalenza nella base). Il LCS può essere normale, ma per lo più si osserva pleiocitosi linfo-monocitaria, ipoglicorrachia, iper-proteinorrachia (<2 gr/l); la ricerca del Criptococco è positiva nell'80% circa dei casi (colorazione con inchiostro di China), mentre è sempre positiva la ricerca dell'Antigene criptococcico (Cripto-LA ELISA). Talvolta si associano alla meningite lesioni polmonari (nodulari o interstiziali) o uno stato setticemico (positività delle emocolture e della ricerca dell'antigene in sangue ed urine in oltre il 50% dei casi). La terapia si basa attualmente sul Fluconazolo a dosaggi generosi (400-600 mg/die), mentre l'Itraconazolo viene preferito per la profilassi secondaria che deve essere protratta per lunghi periodi (secondo alcuni AA per tutta la vita)(12). Spesso, tuttavia, si deve ricorrere all'associazione Amfotericina B (0.5-0.7 mg/Kg) e Flucitosina (150 mg/Kg) per un periodo minimo di 6 settimane, data la frequente mancanza di risposta al solo trattamento con Fluconazolo; tale associazione per quanto molto efficace dal punto di vista terapeutico,

espone ad effetti tossici non indifferenti (inibizione midollare, insufficienza renale, iponatremia, rash cutanei)(13). Le recidive sono praticamente la regola e spesso assai più difficili da trattare del primo episodio, per sopravvenuta resistenza del micete o per intolleranza del paziente ai farmaci. L'evoluzione clinica della meningite si può monitorizzare con il titolo dell'Ag nel LCS, mentre nel sangue il titolo permane elevato molto più a lungo.

MENINGITE TUBERCOLARE E MICOBATTERICA Non sembra essere molto frequente; può presentarsi come meningite basilare a liquor limpido con o senza interessamento parenchimale (tubercoloma). La diagnosi differenziale va posta con il Criptococco, ma in genere nella TBC la febbre è più elevata, i segni meningei più spiccati e la sintomatologia più acuta; inoltre è frequente il rilievo di un'infezione TBC disseminata (miliare polmonare, LN, milza, sangue). La terapia non differisce da quella usata per i pazienti immunocompetenti (RIF, INH, ETB) se non per la durata, che viene indicata di 12-18 mesi nelle forme disseminate. I **MICOBATTERI ATIPICI** producono più spesso meningoencefaliti, in cui prevalgono i segni del coinvolgimento parenchimale; molto frequente anche l'interessamento dei nn. cranici. I reperti del LCS non differiscono dalla forma tubercolare. La prognosi è più infausta, data la scarsa sensibilità ai farmaci finora utilizzati, oltre a tutto scarsamente diffusibili nel LCS (Clorafazimina, Ansamicina, Dapsone, Claritromicina e Ossichinolonici).

SIFILIDE MENINGO-VASCOLARE Per quanto piuttosto rara, rappresenta un'insolita complicanza precoce della sifilide primaria contemporanea all'infezione da HIV: infatti il SN viene interessato entro pochi mesi dalla comparsa del sifiloma primario se si era attuata una terapia con dosaggi o durata insufficienti. Il quadro clinico è larvato, con cefalea moderata ma molto tenace, sintomi di encefalite (deficit focali modesti, segno di Argyll-Robertson), interessamento dei nn. cranici (VII). Lo studio del LCS non mostra alterazioni rilevanti, ma è spesso positiva la ricerca del Treponema con IF così come la sierologia specifica (FTA-Abs IgM)(14). La TAC può dimostrare l'assunzione di mezzo di contrasto a livello corticale, segno di un danno ischemico (iperafflusso periferico). La terapia si basa sulla somministrazione di Penicillina per almeno tre settimane, anche se esistono pareri discordi sul dosaggio (2.5-20 milioni U./die). In caso di persistenza dei Treponemi nel LCS con IF, si deve proseguire la terapia.

MENINGITI LINFOMATOSE Sono abbastanza rare, secondarie ad infiltrazione delle meningi da parte di un linfoma sistemico, di cui peraltro possono costituire la prima manifestazione. Ad una s. meningea scarsamente febbrile si associa usualmente una estesa compromissione dei nn. cranici e delle radici spinali. L'infiltrazione linfomatosa col tempo può estendersi al parenchima cerebrale, con manifestazioni pseudo-tumorali. L'esame del LCS evidenzia iper-proteinorrachia, ipo-glicorrachia e presenza di cellule linfomatose; la ricerca di altre localizzazioni linfomatose periferiche (adenopatie, milza, midollo osseo) è in genere positiva. La prognosi è infausta e la risposta alla chemioterapia o è assente o è del tutto momentanea.

ALTRE MENINGITI Sono state segnalate anche rare meningo-encefaliti da Listeria Monocytogenes da E. Coli (in genere il LCS è torbido). Sembrano eccezionali le meningiti da Miceti (in genere associate ad ascessi cerebrali) così come le meningo-encefaliti da HSV-2 e da HVZ.

[2] SINDROMI TUMORALI

Le Sindromi Tumorali sono causate da patologie diverse, che si presentano con sintomatologia simile caratterizzata da segni focali, cefalea, presenza alla TAC di lesioni con effetto massa, edema peri-lesionale, assunzione del m.d.c. alla periferia ("ring enhancement").

TOXOPLASMOSI CEREBRALE Si tratta della più comune O.I. dopo la pneumocistosi ed è responsabile di almeno il 50% delle manifestazioni neurologiche nell'AIDS (1). Attualmente si consiglia come metodologia di approccio di trattare come Toxoplasmosi ogni manifestazione neurologica in corso di infezione da HIV, salvo dimostrazione di altra eziologia o di mancanza di risposta al trattamento. Dal punto di vista anatomo-patologico la Toxoplasmosi è un'infezione acuta, caratterizzata dalla presenza di granulomi necrotici con una moderata reazione cellulare circostante i vasi sanguigni ("manicotti") ed alla periferia delle aree di necrosi. Nel contesto della lesione il parassita può ritrovarsi sotto forma di cisti (trofozoiti) o libero (tachizoiti). Frequentemente le lesioni assumono un aspetto cistico, anche in assenza di reazione infiammatoria cellulare, ma con costante vasculite. Gli AA. americani sostengono una differente incidenza della toxoplasmosi in base all'origine etnica (Haitiani) o geografica (Florida); in Europa questa parassitosi sembra essere molto più diffusa che in USA nella popolazione generale (15). Ci si può domandare se la toxoplasmosi cerebrale in AIDS sia dovuta ad una prima infezione od al riaccendersi di focolai latenti: l'osservazione della presenza di cisti protozoarie (forme di latenza) ed il rilievo costante di titoli anticorpali IgG anti-toxoplasma fa ritenere trattarsi quasi esclusivamente di forme secondarie. La mancanza di IgM specifiche non deve fuorviare la diagnosi, essendo ben noto che gli immuno-depressi da HIV non riescono quasi mai a produrre tale tipo di anticorpi per il deficitario intervento dei linfociti CD4 in tale processo; invece il titolo delle IgG può essere un valido indicatore di infezione, qualora subisca rapidi incrementi, ed al contrario l'assenza di IgG specifiche secondo molti AA. deve far escludere l'eziologia toxoplasmica. Spesso la toxoplasmosi cerebrale è la prima O.I. nei pazienti sieropositivi, e talvolta la prima manifestazione in assoluto dell'infezione da HIV: pertanto questa eziologia va sempre attentamente considerata quando ci si trova di fronte ad una sindrome tumorale ad evoluzione rapida. I segni clinici dello sviluppo rapido di una o più lesioni sono stereotipati: febbre moderata, cefalea tenace, segni focali (75% dei casi), crisi epilettiche (25% dei casi), confusione mentale, coma ed eccezionalmente meningite. La TAC va sempre eseguita d'urgenza e mostra costantemente lesioni di aspetto tipico (anche se sono stati descritti casi accertati con TAC negativa). L'immagine TAC mostra lesioni multiple (70% dei casi), sopra o sotto-tentoriali, ipodense che assumono il m.d.c. alla periferia "ad anello", spesso con una protuberanza laterale "a sonaglio"; l'ipodensità peri-lesionale (edema) è spesso molto estesa, realizzando un importante "effetto massa" (spostamento dei ventricoli). La localizzazione delle lesioni è spesso emisferica e juxta-corticale; frequente è l'interessamento dei nuclei grigi centrali e del cervelletto, con la possibilità di un idro-cefalo (parziale o totale) che aggrava il quadro clinico. La TAC, talora, può fornire immagini non caratteristiche come l'assunzione del m.d.c. in forma nodulare/solida (15% dei casi), o in forma eterogenea o addirittura

mancanza completa di assunzione con ipodensità diffusa della sostanza bianca (rarissime forme encefalitiche "pure"). Il LCS non presenta solitamente alterazioni, oppure modesta pleiocitosi linfocitaria ed aumento della proteinorachia con glicorrachia normale. La diagnosi, oltre che sulle caratteristiche immagini TAC, si basa sulla risposta al trattamento antitoxoplasmico od eventualmente sulla biopsia cerebrale in stereotassi, indicata solo in caso di mancata risposta alla terapia. La terapia si basa sull'associazione Sulfadiazina (4 g/die) e Pirimetamina (50 mg/die); data la tossicità sul midollo osseo (granulocitopenia, piastrinopenia) è consigliabile associare sempre l'acido folico (10-50 mg/die) che in certa misura previene e limita la mieloinibizione. Purtroppo le recidive sono frequentissime, per cui va attuata una profilassi farmacologica secondaria; in caso di intolleranza (rush, prurito) o di mieloinibizione si può sostituire la sulfadiazina con la Clindamicina (1800-3600 mg/die), mentre meno efficaci sembrano essere Dapsone e Trimetoprim/Sulfametossazolo. La prognosi della toxoplasmosi è legata essenzialmente alla tolleranza ai farmaci per i lunghi periodi di mantenimento; in caso di parziale risposta alla terapia, bisogna escludere l'eventualità di altre patologie del SNC associate, che possono confondere il quadro clinico. In caso di crisi epilettiche, bisogna instaurare una terapia di mantenimento con farmaci anticonvulsivanti (Gardenale 50-100 mg/die).

LINFOMI CEREBRALI PRIMITIVI Dopo la toxoplasmosi, costituiscono la più frequente patologia espansiva del SNC in corso di infezione da HIV (5% circa)(1). Sul piano anatomico patologico si tratta di una proliferazione di immunoblasti anomali, spesso contenenti una IgM/kappa monoclonale; queste cellule danno luogo allo sviluppo di una o più formazioni espansive, con infiltrazione vascolare e, talvolta, subependimale o leptomeningeale. Queste neoformazioni sono circondate alla periferia da una proliferazione astro-gliale (reattiva), per cui spesso ad un esame istologico superficiale vengono scambiate per astrocitomi. In rari casi questi linfomi assumono uno sviluppo emisferico, a carattere infiltrativo diffuso. La patogenesi dei linfomi cerebrali primitivi viene attualmente fatta risalire allo sviluppo di B-linfociti anomali a carattere monoclonale; si cerca ancora di chiarire i rapporti tra EBV (che sembra provocare un'infezione cronica dei B-linfociti integrato nel loro genoma) e questo tipo di tumore (16, 17).

Il quadro clinico è quello di un tumore a sviluppo sub-acuto, con presenza di segni focali e di ipertensione endocranica; le crisi epilettiche sono meno frequenti che nella toxoplasmosi, mentre possono essere presenti turbe della memoria e del comportamento, che riflettono il coinvolgimento di strutture emisferiche profonde, cefalea e paralisi dei nn. cranici. Diversamente dai linfomi cerebrali primitivi non legati all'AIDS, non si osservano mai l'uveite posteriore, quale prodromo della malattia, né meningite né febbre. La TAC fornisce delle immagini abbastanza caratteristiche: lesioni non numerose, isodense o lievemente ipodense, per lo più in sede emisferica. L'assunzione del m.d.c. è intensa e mal delimitata alla periferia, talvolta disomogenea; la zona di edema perilesionale è meno estesa che nella toxoplasmosi, e l'effetto massa sulle strutture ventricolari è di regola nettamente inferiore a quanto ci si aspetterebbe in base al volume del tumore. A livello subependimale il m.d.c. si deposita a disegnare il contorno dei ventricoli o i giri corticali; alcune forme diffuse non assumono per niente il m.d.c. La localizzazione del tumore è profonda (nuclei grigi centrali), raro è l'interessamento cerebellare; le forme multicentriche (30% circa) spesso realizzano delle immagini simmetriche speculari. L'esame del LCS può evidenziare pleiocitosi (90% dei casi) con presenza di cellule atipiche (linfociti B contenenti una paraproteina monoclonale), iperproteinorachia (50% dei casi), raramente

ipoglicorrachia (che può simulare una localizzazione di un linfoma sistemico). La rachicentesi, tuttavia, va evitata per la quasi costante presenza di ipertensione endocranica e limitata ai soli casi con diagnosi differenziale dubbia. Uno studio sistemico del paz. deve escludere la presenza di altre localizzazioni linfomatose sistemiche; la diagnosi definitiva andrebbe posta con la biopsia in stereotassi. Il trattamento si basa sulla radioterapia ad alti dosaggi (40 grays) seguita da chemioterapia intratecale nei casi con localizzazione rachidea (LCS); la terapia corticosteroidea determina miglioramenti clamorosi, ma del tutto momentanei, mentre non sembra avere utilità l'Acyclovir. La prognosi è sempre negativa, anche se la maggior parte dei pazienti, data la lenta evoluzione del tumore, giunge a morte per altre patologie opportunistiche.

ALTRI TUMORI CEREBRALI Spesso determinano una sindrome tumorale altri processi infettivi del SNC, talvolta nell'ambito di manifestazioni meningee od extra-neurologiche che orientano la diagnosi, oppure isolatamente. Si tratta di ascessi senza meningite da *Nocardia*, da *Candida*, da *Aspergillus*, tubercolomi, criptococchi, oppure di localizzazioni metastatiche di Sarcoma di Kaposi o di un linfoma sistemico oppure, infine, di quadri di LMP senza deterioramento intellettuale. In questi casi, solitamente, dopo il fallimento di una terapia anti-toxoplasmica si arriva alla diagnosi con una biopsia cerebrale in stereotassi.

[3] SINDROMI DEMENZIALI

Il quadro neurologico di gran lunga più frequente nell'AIDS è quello della demenza, causata dal virus HIV (Dementia Complex) o da altri virus (CMV, Papova JC); la maggior parte delle O.I. del SNC, tuttavia, può simulare una demenza, ma questo termine viene generalmente usato per indicare quegli stati di decadimento cerebrale marcato associati a segni focali (Papova) o no (CMV, HIV).

LEUCOENCEFALITE MULTIFOCALE PROGRESSIVA Si tratta di un'affezione demielinizzante causata dal Papovavirus JC (18). Le lesioni cerebrali sono caratterizzate da focolai confluenti di demielinizzazione che interessano la sostanza bianca sottocorticale, con una certa predilezione per le regioni parietali ed occipitali. Le cellule gliali si presentano alterate (astrociti voluminosi, oligodendrociti con inclusioni intranucleari eosinofile). Il quadro clinico si presenta con demenza progressiva, associata a segni di deficit focali (cecità corticale, afasia, aprassia, emiparesi), talora con interessamento cerebellare (atassia). La sindrome demenziale non è costante e può comparire tardivamente rispetto ai segni focali. La TAC dimostra la presenza di una o più zone di ipodensità limitate alla sostanza bianca, che non assumono m.d.c. e senza effetto massa; spesso vi è discrepanza tra la limitatezza delle lesioni visualizzate e l'imponenza del quadro clinico (talvolta TAC normale). La RMN dimostra sempre la presenza di lesioni della sostanza bianca (iperintensità in T2). L'EEG mostra rallentamento del ritmo di fondo e focolai lenti; il LCS è normale o con modesto aumento della proteinorrachia. La diagnosi si basa sulla biopsia cerebrale in stereotassi. La terapia con Acyclovir e Citarabina si è

dimostrata inconcludente ed al momento non esistono possibilità di cura. La prognosi è infausta a medio termine (5-6 mesi).

ENCEFALITE DA CMV Il CMV si ritrova frequentemente (fino al 26%) nel cervello di soggetti deceduti con AIDS, ma solo in un ristretto numero di casi determina un'encefalite subacuta (1). Le lesioni prediligono la sostanza grigia e le regioni subependimali; il virus infetta gli astrociti, i neuroni e le cellule subependimali. Istologicamente si osserva la presenza di noduli microgliali; la presenza del CMV è dimostrata dalle tipiche inclusioni nucleari (cellule ad occhio di civetta), o con l'immunoperossidasi o con la microscopia elettronica. Dal punto di vista clinico l'encefalite si manifesta con una demenza progressiva senza segni focali, che in poche settimane porta all'infermità totale ed alla morte. Possono coesistere segni di infezione da CMV in altri organi (retinite, gastrite, miocardite) senza una precisa correlazione con il quadro neurologico; la ricerca del virus, comunque, deve essere praticata a tutti i livelli (polmoni, fegato, sangue ed urine), non solo con la biopsia cerebrale che va attentamente discussa caso per caso, data la difficoltà di localizzare lesioni significative. Il LCS è in genere normale e la sierologia per CMV è scarsamente significativa. La TAC mostra in genere un quadro di atrofia corticale diffusa con dilatazione dei ventricoli (ex vacuo), talvolta con assunzione del m.d.c. juxta-ventricolare. La RMN può mostrare iperintensità del segnale in T2, che disegna i contorni dei ventricoli. La terapia si basa sul Ganciclovir (DHPG), il cui effetto terapeutico è talvolta notevole; in caso di intolleranza si può tentare l'uso del Foscarnet, la cui indicazione principale resta tuttavia la retinite da CMV. Recentemente è stato suggerito di associare la somministrazione di Immunoglobuline umane anti-CMV. Poiché sono stati descritti casi di associazione tra CMV ed HSV-1 nelle lesioni encefaliche, alcuni AA. suggeriscono di associare anche l'Acyclovir al DHPG, pur essendo quest'ultimo attivo in linea teorica anche sugli HSV.

ENCEFALITE SUBACUTA DA HIV (DEMENTIA COMPLEX) Nelle casistiche autoptiche rappresenta la lesione più frequente del SNC (28-90% a seconda degli AA. e dei metodi diagnostici)(21). Pur non essendo una O.I., il suo riconoscimento clinico è criterio sufficiente per la diagnosi di AIDS conclamato; spesso rappresenta l'esordio dell'immuno-deficienza ed il sintomo prevalente, se non addirittura l'unico. Le lesioni cerebrali sono caratterizzate da intensa atrofia corticale e da pallore della sostanza bianca (mielina); istologicamente si osservano sia nella sostanza grigia che in quella bianca gliosi diffusa, piccoli focolai di necrosi, noduli microgliali, focolai di demielinizzazione, infiltrati infiammatori perivascolari e cellule giganti multinucleate, il cui numero tende ad aumentare con la gravità ed il progredire dell'encefalite. Sono colpiti prevalentemente gli emisferi cerebrali e cerebellari, ma a volte anche il tronco cerebrale ed il midollo spinale. Il virus HIV può essere evidenziato sia nei macrofagi che nelle cellule giganti; finora non è stato dimostrato nei neuroni o nelle cellule gliali, nonostante sia dimostrata una certa perdita neuronale (19). La genesi delle disfunzioni neurologiche non è ancora definitivamente chiarita: tra le ipotesi più accreditate quelle che chiamano in causa alterazioni dell'azione dei neuromodulatori (interleuchine, VIP) secondarie alla presenza degli Ag virali. Nuovi aspetti della patogenesi del danno virus-mediato sono legati alla dimostrazione che il Nef sembrerebbe essere presente più frequentemente nel tessuto cerebrale di pazienti con ADC più grave, mentre il gene Tat sembrerebbe dotato, almeno "in vitro", di potere neurotossico. La presenza di Acido Chinolonico nel LCS sembra essere correlata con il grado di disfunzione cognitiva (10, 20, 21).

Sul piano clinico la diagnosi differenziale è difficile nelle fasi iniziali, soprattutto per un'eventuale sindrome depressiva. I sintomi funzionali come turbe della memoria, difficoltà di concentrazione, alterazioni del carattere, disinteresse per il lavoro e le relazioni sociali sono spesso molto precoci, riconosciuti più dai parenti e dagli amici che dai pazienti stessi che soffrono anche di anosognosia (mancanza di senso critico dell'Io). L'esordio è in genere subdolo e progressivo, ma talvolta può essere acuto di tipo psichiatrico, con delirio, allucinazioni, violenza, oppure con crisi epilettiche importanti; in questi casi si ipotizza un episodio di ipossia acuta scatenante. In queste fasi iniziali si possono già osservare modeste alterazioni motorie, che diventano poi importanti, come incertezza nella marcia e nell'equilibrio, difficoltà nei gesti fini (scrittura, manipolazione), aprassia dinamica (turbe nell'esecuzione di serie gestuali o grafiche, ad es. abbottonare il colletto o scrivere la propria firma), tremori e disartria. Si possono anche instaurare segni piramidali a livello degli arti inferiori e turbe degli sfinteri (talvolta legati a mielopatia vacuolare). L'esame neuro-psicologico è assai importante per stabilire l'organicità delle lesioni e la loro successiva evoluzione (10, 20). Il LCS mostra una meningite linfocitaria nel 20% circa dei casi; è possibile dosare l'RNA virale dell'HIV con la tecnica PCR (Polymerase Chain Reaction). L'EEG evidenzia un rallentamento diffuso senza focalizzazione. La TAC evidenzia un'atrofia corticale e sottocorticale più severa dell'entità dei sintomi; la RMN conferma l'atrofia e può evidenziare iperintensità aspecifica a livello della sostanza bianca in T2. L'evoluzione è progressiva e di rapidità variabile; nella fase di stato il quadro clinico è quello di una demenza sub-corticale con importante acinesia ma senza paralisi. L'apragmatismo e l'afasia realizzano uno stato di mutismo acinetico; si ha incontinenza urinaria e fecale, con segni piramidali delle estremità superiori ed inferiori (riflesso naso-palpebrale inarrestabile, automatismi, talora "grasping"), a volte con crisi epilettiche o mioclonie. Lo stato di vigilanza è conservato fino alle fasi terminali. L'unica terapia possibile si basa sull'AZT, che ha mostrato di poter rallentare l'evoluzione del deterioramento psichico e neurologico, senza poterlo tuttavia arrestare, anche se l'associazione con gli Inibitori delle proteasi virali sembra potenziarne l'azione fino ad ottenere una riduzione nettissima dell'RNA virale nel LCS.

[4] SINDROMI MIDOLLARI

Sono in genere più rare rispetto a quelle del cervello e dei nervi periferici; tra di esse predomina la **MIELOPATIA VACUOLARE**. Nel 90% dei casi si associa all'encefalite subacuta; controversa è la sua eziologia (tossica, metabolica, infettiva). Le lesioni colpiscono i cordoni posteriori e laterali del midollo dorsale, con vacuolizzazione della sostanza bianca legata ad edema mielinico. Il quadro clinico è quello di una sclerosi combinata del midollo spinale, analoga a quella determinata dalla carenza di vit. B12 e folati (che però in questi paz. sono normali). Si osserva una paraparesi con segni piramidali e turbe sfinteriche, disturbi della sensibilità propriocettiva con atassia e talora dolori folgoranti. Il possibile ruolo eziopatogenetico dell'HIV impone un tentativo terapeutico con l'AZT; risultati mediocri si ottengono con la somministrazione di vit. B12 e folati ad alti dosaggi (22).

MIELOPATIE ERPETICHE Sono state descritte mieliti ascendenti da HSV-2 e mieliti

necrotizzanti da HVZ. Solitamente si associano ad altre manifestazioni cliniche determinate da questi virus. Non soddisfacenti i risultati terapeutici ottenuti con l'Acyclovir, fatto che fa dubitare dell'esclusiva eziologia erpetica di queste mieliti. **COMPRESSIONI MIDOLLARI** Non sono frequenti. Vengono diagnosticate soprattutto per le immagini (TAC, RMN); sono dovute a cause tumorali (linfomi) od infettive (spondilodiscite batterica o micotica). La diagnosi non è agevole, la terapia è eziologica.

[5] LESIONI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Manifestazioni cliniche di neuropatia periferica si osservano in circa il 15% di tutti i sieropositivi nel corso dell'evoluzione della malattia; tale percentuale è più elevata (50%) quando si ricorre ad indagini elettrofisiologiche sistematiche (23). Si tratta di una delle manifestazioni neurologiche più frequenti nei pazienti non ancora colpiti da AIDS (stadi III e IV). I quadri clinici sono diversi, ma alquanto costante il riscontro nel LCS di una meningite linfocitaria e la presenza di un infiltrato infiammatorio peri-vascolare nel nervo periferico colpito.

POLIRADICOLONEVRITE INFIAMMATORIA ACUTA Clinicamente simile alla **S. di Guillain-Barré**, si osserva prevalentemente nella sierconversione sintomatica (malattia acuta da HIV) (14, 23). Il LCS mostra pleiocitosi (dissociazione albumino citologica). Nel nervo periferico, all'interno delle cellule di Schwann, è possibile riconoscere delle inclusioni nucleari, che hanno fatto sospettare un ruolo eziopatogenetico del CMV (peraltro mai sufficientemente dimostrato); anche l'HIV stesso, presente nei macrofagi degli infiltrati infiammatori ma non nelle cellule di Schwann o nei neuroni, è stato chiamato in causa. Secondo alcuni AA. avrebbe un ruolo eziopatogenetico importante la reazione immunitaria post-infettiva, con sviluppo di lesioni a carattere autoimmune; ma tale teoria non è sufficientemente dimostrata. Il deficit neurologico regredisce in poche settimane senza terapia.

POLIRADICOLONEVRITE INFIAMMATORIA CRONICA E' l'affezione più comune nei soggetti sieropositivi per HIV non-AIDS; è una neuropatia sensitivo-motoria progressiva (predomina la componente motoria). Si instaura lentamente (1-2 mesi), è associata ad una meningite linfocitaria ed a lesioni demielinizzanti segmentarie, dimostrabili con biopsia, con infiltrato infiammatorio peri-, epi- ed endo-neurale costituito da linfociti CD8 e macrofagi, con fenomeni vasculitici. L'EMG mostra un rallentamento della velocità di conduzione motoria e sensitiva. L'evoluzione può essere spontaneamente favorevole, ma talvolta si ha un aggravamento progressivo; in tal caso una terapia corticosteroidica o la plasmateresi danno buoni risultati, mentre invece è dubbia l'utilità dell'AZT, data la probabile genesi autoimmune. Vanno considerate a parte le meningo-radicolonevriti infiammatorie che colpiscono le radici della cauda equina, con predominanza di turbe degli sfinteri e paraparesi flaccida asimmetrica. Il LCS presenta caratteri infiammatori asettici, l'EMG e la biopsia dei nervi non differiscono dalle altre poliradicolonevriti, ma i pazienti colpiti sono in genere già affetti da AIDS e l'evoluzione clinica è assai più sfavorevole. Sembra essere più frequente il riscontro di inclusioni nucleari simili a quelle

citomegaliche nelle cellule di Schwann, per cui si suppone una più probabile genesi da CMV. **MONONEVRITI MULTIPLE** Possono svilupparsi nello stadio IV dell'infezione da HIV, con interessamento dei nn. cranici, toraco-addominali o degli arti. L'EMG dimostra la presenza di lesioni multiple con compromissione assonica o denervazione (23, 24); la biopsia del nervo evidenzia lesioni multifocali con degenerazione assonica, infiltrati endoneurali e vasculite necrotizzante. Si può avere una evoluzione spontanea favorevole od il peggioramento con quadri di polineuropatia sensitivo-motoria. La diagnosi differenziale riguarda le nevriti da h. zoster, l'interessamento radicolare o tronculare da infiltrazioni linfomatose, le plessopatie tumorali o da CMV. Appare utile la terapia corticosteroidea.

ASSONOPATIE DISTALI Sono quasi esclusivamente sensitive, con carattere distale e simmetrico, causano dolore, parestesie ed areflessia ed hanno evoluzione subacuta o cronica. L'EMG dimostra l'assenza dei potenziali sensitivi e la denervazione distale (23, 24). La biopsia evidenzia perdita assonica che riguarda tutte le fibre; di norma è assente l'infiammazione. Sulla base dei reperti istologici si suppone una genesi neurotossica o l'azione diretta dell'HIV; la somministrazione di AZT in alcuni casi è efficace, in altri bisogna ricorrere ad antidolorifici, carbamazepina o clomipramina.

NEUROPATIE DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO Sono state descritte sulla base di criteri clinici (turbe del ritmo cardiaco, ipotensione ortostatica ecc.) ma la loro esistenza è estremamente controversa.

POLIMIOSITI Sono alquanto rare, insorgono nelle fasi iniziali della malattia da HIV. Il quadro clinico è in genere banale (deficit muscolare prossimale), ma sono stati segnalati casi di interessamento delle logge posteriori degli arti inferiori. Gli enzimi muscolari sono sempre aumentati e la biopsia mostra infiltrati infiammatori con necrosi delle fibre muscolari. Ancora controversa la fisiopatologia di queste miositi; sembra efficace la terapia corticosteroidea. Vanno distinte le miositi delle fibre di tipo II, secondarie a cachessia e lunga permanenza a letto, e le miositi causate dall'AZT (red ragged myositis).

Tab. 1 Patologie neurologiche correlate alla malattia da HIV, classificate in base all'eziologia.

DA HIV	<ul style="list-style-type: none">  Encefalite acuta (benigna, sierconversione)  Meningite asettica (sierconversione, benigna)  Encefalite sub-acuta (Dementia Complex)  Mielopatia vacuolare degenerativa  Neuropatie (nn. cranici e spinali, mono-neuropatie multiple, neuropatia sensitiva distale simmetrica, poli-neuropatia sensitivo-motoria sub-acuta, poli-radicolonevrite)  Miopatie primitive (polimiosite)
DA INFEZIONI OPPORTUNISTICHE VIRALI	<ul style="list-style-type: none">  CMV (encefaliti, mielo-radicolonevriti, retiniti)  Papova JC (Leucoencefalite multifocale progressiva)  Herpes Simplex 1 e 2 (encefalite, meningite, mielite)  Herpes V-Z (encefalite, mielite, radicolonevrite)
DA INFEZIONI OPPORTUNISTICHE NON VIRALI	<ul style="list-style-type: none">  Toxoplasma (20-50% encefaliti, + freq. in Europa)  Criptococco (meningite, ascessi con "effetto massa")  Mycobatteri TB o Atip (meningiti, ascessi, "TBColomi")  Batteri (Nocardia, Stafilococco ecc.)

	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Aspergillus e Candida (ascessi)
DA NEOPLASIE	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Sarcoma di Kaposi (localizzazione secondaria) ☀ Linfoma NH (localizzazioni secondarie) ☀ Linfoma cerebrale primitivo
DA CEREBRO-VASCULOPATIE	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Ischemia, emorragia, vasculite
DA ENCEFALOPATIE TOSSICO-DISMETABOLICHE	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Insufficienza Renale ☀ Cachessia terminale

Tab. 2 *Patologie neurologiche correlate all'infezione da HIV, classificate in base alla sintomatologia clinica prevalente.*

SINDROMI MENINGEE	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Meningite asettica da HIV ☀ Meningite tubercolare ☀ Meningite da Micobatteri Atipici ☀ Sifilide Meningo-Vascolare ☀ Altre Meningiti
SINDROMI TUMORALI	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Toxoplasmosi cerebrale ☀ Linfomi Cerebrali Primitivi ☀ Ascessi Cerebrali (batterici o micotici)
SINDROMI DEMENZIALI	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Leucoencefalite Multifocale Progressiva ☀ Encefalite subacuta da CMV ☀ Encefalite da HIV (Dementia Complex)
SINDROMI MIDOLLARI	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Mielopatia vacuolare degenerativa ☀ Mielopatie erpetiche ☀ Compressioni midollari
SINDROMI NEUROPATICHE PERIFERICHE	<ul style="list-style-type: none"> ☀ Poliradicolonevrite infiammatoria acuta ☀ Poliradicolonevrite infiammatoria cronica ☀ Mononevriti multiple ☀ Assonopatie distali ☀ Polimiositi ☀ Neuropatie Sistema Nervoso Autonomo

BIBLIOGRAFIA

1. Levy R.M., Bredesen D.E., Rosenblum M.L.: Neurological manifestations of the Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. J NEUROSURG 62: 475-95, 1985
2. Portegies P., Brew B.J.: Update on HIV related neurological illness. AIDS 5 (suppl. 2): S211-17, 1991

3. Brew B.J., Sidtis J., Petito C.K., Price R.W.: The neurological complications of AIDS and human immunodeficiency virus infections. in: "Advances in contemporary Neurology": pp. 1-49 Edited by Plum F., Philadelphia: F.A. Davis Co, 1988
4. Wolinsky S.: HIV-1 sequence variation between simultaneously obtained blood and brain isolations. Proceedings of the Neuroscience of HIV infection - SATELLITE CONFERENCE, Padova (Italy) June 1991 (p. 17)
5. Harouse J.M., Bhat S., Laughlin M. et al.: Galactocerebroside mediates entry of HIV-1 in neural cell lines. VII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS [abs. ThA4] Florence (Italy), June 1991
6. Evans L., Hurrain L., Mooney J. et al.: The correlation between AIDS Dementia Complex and the presence of macrophage tropic viruses in the cerebrospinal fluid of patients infected with HIV-1. VII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS [abs. MB2131] Florence (Italy), June 1991
7. Ranki A., Ovod V., Haitia M. et al.: High expression of NEF protein in HIV infected brain astrocytes associated with rapidly progressing CNS disease. VII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS [abs. TuA10] Florence (Italy), June 1991
8. Poland S., Costello P., Dekaban G., Rice G.: In vitro infection of brain microvascular endothelium by HIV-1. Proceedings of the Neuroscience of HIV infection - SATELLITE CONFERENCE, Padova (Italy) June 1991 (p. 51)
9. Gray F., Gherardi R., Lescs M.C. et al.: Early brain changes in HIV infection: neuropathologic study of 11 HIV-seropositives, non AIDS asymptomatic cases. Proceedings of the Neuroscience of HIV infection - SATELLITE CONFERENCE, Padova (Italy) June 1991 (p. 35)
10. Grant I., Atkinson J., Hesselink J.R. et al.: Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency virus (HIV) infections: studies with neuropsychologic testing and magnetic resonance imaging. ANN INTERN MED 107: 828-36, 1987
11. Brew B.J., Perdices M., Darveniza P. et al.: The neurological features of early and 'latent' human immunodeficiency virus infection. AUST N Z J MED 19: 700-705, 1989
12. Saag M.S., Powderly W.G., Cloud G.A. et al.: Comparison of Amphotericin B with Fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N ENGL J MED 326: 83-89, 1992
13. Bozette S.A., Larsen R.A., Chiu J. et al.: A placebo-controlled trial on maintenance therapy after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N ENGL J MED 324: 580-84, 1991
14. Davis L.E.: Neurosyphilis in the patient infected with human immunodeficiency virus. ANN NEUROL 27: 211-12, 1990
15. Grunewald T., Koppen S., Ruf B., Pohle H.D.: Risk of neurotoxoplasmosis in AIDS patients with aerosolized pentamidine prophylaxis in endemic areas. Changing spectrum of opportunistic infections and implications for prophylaxis. Proceedings of the Neuroscience of HIV infection - SATELLITE CONFERENCE, Padova (Italy) June 1991 (p. 112)
16. Birx D.L., Redfield R.R., Tosato G.: Defective regulation of Epstein-Barr virus in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related disorders. N ENGL J MED 314: 874-79, 1986
17. Subar M., Neri A., Inghirami G. et al.: Frequent c-myc oncogene activation and infrequent presence of Epstein-Barr virus genome in AIDS-associated lymphoma. BLOOD 72: 667-71, 1988
18. Telenti A., Aksamit J., Proper A.J., Smith T.F.: Detection of JC virus DNA by polymerase chain reaction in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. J INFECT DIS 162: 858-61, 1990
19. Everall I.P., Luthert P.J., Lantos P.L.: Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. LANCET 337: 1119-21, 1991
20. Wilkie F.L., Eisdorfe C., Morgan R. et al.: Cognition in early human immunodeficiency virus infection. ARCH NEUROL 47: 433-40, 1990
21. Navia B., Jordan B.D., Price R.W.: The AIDS Dementia Complex. 1: Clinical features. ANN NEUROL 19: 517-24, 1986
22. Galgani S., Gerace C., Meccia A. et al.: Myelopathy in HIV infection and Zidovudine therapy. VII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS [abs. MB2043] Florence (Italy), June 1991
23. Comi G., Medaglini S., Nemni R. et al.: Peripheral nervous system involvement in AIDS and HIV patients: a comparative neurophysiologic and morphologic study. VII INTERNATIONAL CONFERENCE ON AIDS [abs. MB2120] Florence (Italy), June 1991
24. Hall C.D., Snyder C.R., Messenheimer J.A. et al.: Peripheral nerve function in HIV-infected subjects. Proceedings of the Neuroscience of HIV infection - SATELLITE CONFERENCE, Padova (Italy) June 1991 (p. 38)

LYCOS Guarda la pubblicità 

LYCOS

 tripod

Cerchi incontri divertenti e stuzzicanti? Love@Lycos! 