

Musabbir M Mian, Jan Henryk Hryniewicz, Janusz Cianciara

ZMIANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM (OUN) U CHORYCH Z AIDS: MATERIAŁ WŁASNY

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej
w Warszawie

Kierownik Kliniki: J. Cianciara

Przeprowadzono analizę zmian w ośrodkowym układzie nerwowym u 95 chorych na AIDS. Przedstawiono również wyniki badań pośmiertnych mózgu u 55 zmarłych z powodu AIDS. Z zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu AIDS stwierdzono u 87% chorych.

WSTĘP

Ludzki wirus upośledzenia odporności HIV (human immunodeficiency virus) jest czynnikiem etiologicznym AIDS (acquired immune deficiency syndrome). HIV jest retrowirusem wykrytym i opisanym po raz pierwszy w latach 1983-84 przez Luca Montagniera i wsp. (1). Jest on zdolny do kodowania odwrotnej transkryptazy, odgrywającej specyficzną rolę w komórce docelowej. Ten swoisty dla retrowirusów enzym umożliwia transkrypcję RNA w DNA. Dalszy cykl namnażania HIV polega na tworzeniu się prowirusowego DNA, który wbudowywany jest w materiał genetyczny komórki docelowej. Jest to uzależnione w dużej mierze od rodzaju tej komórki. W 1985 r. pojawiło się pierwsze doniesienie o obecności DNA-prowirusa HIV w mózgu chorych na AIDS (2). Wykryto również makrofagi i komórki olbrzymie zakażone przez HIV (3). Wyizolowano także tego wirusa z płynu mózgowo-rdzeniowego (4, 5). Według niektórych autorów ośrodkowy układ nerwowy (oun) atakowany jest przez HIV niekiedy równolegle z układem limfoidalnym człowieka (6). Proces chorobowy może zająć dowolną strukturę oun. Objawy kliniczne zależą od typu, lokalizacji i rozległości zmian w oun.

Celem pracy była analiza zmian w oun u 95 chorych z AIDS leczonych w Klinice Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie w latach 1989-1997.

MATERIAŁ I METODY

Obserwacją objęto 95 chorych na AIDS (91 mężczyzn, 4 kobiety; średnia wieku 33,3 lat \pm 14,3) z objawami neurologicznymi, hospitalizowanych w Klinice Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie w latach 1989-97. AIDS rozpoznano według kryteriów CDC z 1993 r. U wszystkich badanych osób wykonano

analizę płynu mózgowo-rdzeniowego (badania ogólne, bakteriologiczne, mykologiczne, wirusologiczne, parazytologiczne oraz cytologiczne w kierunku nowotworów), elektroencefalogram (eeg), tomogram komputerowy (computed tomography - CT) mózgu, a u 15 chorych również rezonans magnetyczny (nuclear magnetic resonance - NMR) mózgu.

Przeanalizowano wyniki sekcji mózgu 55 chorych (53 mężczyzn, 2 kobiety; średnia wieku 41,9 lat) zmarłych z powodu AIDS w latach 1986-97 w tutejszej Klinice (badania pośmiertne oun wykonano w Zakładzie Neuropatologii Instytutu Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Kierownik : Prof. dr hab. M. J. Mossakowski).

WYNIKI I OMÓWIENIE

Spośród 95 chorych z AIDS u 60 stwierdzono nieprawidłowe zapisy eeg (obniżony woltaż, zwolniona czynność, spłaszczenie zapisu, zwiększony wskaźnik fal theta, w pojedynczych przypadkach iglice). U 40 na 60 w tomografii komputerowej mózgu stwierdzono różnego stopnia zaniki mózgu, u 16 na 60 - ropnie spowodowane przez pierwotniaka *Toxoplasma gondii*, a u 4 na 60 ognisko w mózdku niewyjaśnionego pochodzenia. U pozostałych 35 chorych zarówno w eeg jak i w CT nie stwierdzono uchwytanych zmian w oun, natomiast u 22 osób z tej grupy w badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego potwierdzono zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu o różnej etiologii. W naszej Klinice przy dostępnych badaniach diagnostycznych (jak wynika z powyższego zestawienia) u 86,3% (82/95) zbadanych stwierdzono zmiany w oun w przebiegu AIDS. U 17(31%) chorych zmiany w oun miały charakter polietiologiczny. Z analiz wyników badań pośmiertnych mózgow chorych z AIDS można wnioskować, że precyzyjna diagnostyka zmian oun wymaga przyżyciowego badania histopatologicznego.

W tabeli I przedstawiono wyniki badań pośmiertnych 55 osób zmarłych z powodu AIDS.

Z działaniem samego HIV na oun związane są: *AIDS dementia complex*, atypowe aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, mielopatia wodniczkowa. Zmiany w oun u chorych z AIDS są też często wywołane zakażeniami oportunistycznymi np. spowodowanymi przez: *HSV*, *CMV*, *EBV*, *Papovavirusem*, pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*, prątkami gruźlicy i prątkami atypowymi, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* oraz *Aspergillus fumigatus*. Stwierdza się też nowotwory zarówno pierwotne jak i przerzutowe: chłoniaki i mięsaka Kaposiego (7, 8).

Działanie samego HIV na oun nie zostało do końca wyjaśnione. Makrofagi zakażone HIV mogą wydzielać substancję toksyczną, zwaną kwasem chinolinowym. Substancja ta wiąże się z komórką nerwową uśmiercając ją. W mózgu i w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z AIDS stwierdzono podwyższony poziom tego kwasu (9, 10). Poza makrofagami, inne komórki jak: komórki mikrogleju, śródbłonna naczyń krwionośnych oraz astrocyty ulegają zakażeniu HIV. Komórki te, zakażone wirusem, wydzielają w nadmiernych ilościach substancje zwane cytokinami: TNF alfa (*tumor necrosis factor alfa*), gamma i alfa interferon oraz czynnik aktywizujący płytki krwi (PAF - platelet activating factor). Z powodu znacznej produkcji cytokin, powstający stan zapalny powoduje uszkodzenie komórek nerwowych, zaś astrocyty produkujące TNF

Tab e l a I. Wyniki badań pośmiertnych 55 zmarłych z powodu AIDS
 Tab l e I. Autopsy report of 55 patients who had died of AIDS

Zmiany w oun u chorych na AIDS	Chorzy	
	liczba	% ogółu
<i>HIV-encephalitis</i>	14	25,5
<i>Atrophia cerebri</i>	11	20,0
Zakażenie CMV	10	18,2
<i>Cryptococcosis cerebri et leptomeningium</i>	9	16,4
<i>Toxoplasmosis cerebri</i> (ropnie)	7	12,7
Bez zmian	7	12,7
<i>Leucoencephalopathia</i>	6	10,9
<i>Encephalitis micronodularis</i>	4	7,3
<i>Encephalopathia multifocalis progressiva</i>	2	3,6
<i>HIV - encephalopathia</i>	2	3,6
<i>Lymphoma cerebri</i>	2	3,6
<i>Myelopathia vacuolaris</i>	2	3,6
<i>Atrophia granularis corticis cerebelli</i>	1	1,8
<i>Aspergillosis focalis cerebri</i>	1	1,8
<i>Encephalitis toxoplasmica</i>	1	1,8
<i>Leptomeningitis tuberculosa</i>	1	1,8

alfa proliferują w sposób niekontrolowany, częściowo przyczyniając się do śmierci neuronów i demielinizacji. Przypuszcza się, że glikoproteina 120 (*gp120*) może bezpośrednio uszkadzać komórki nerwowe. Obumarcie tych komórek w procesie apoptozy spowodowane jest przez wolnokrażącą *gp120*, która uwalnia się z zakażonych makrofagów/monocytów i komórek mikrogleju. W procesie zapalnym indukowanym przez *gp120* produkowane są m.in: tlenek azotu i kwas arachidonowy. *Gp120* zaburza również normalne stężenie substancji pozakomórkowych, takich jak glutaminian, i aktywizuje kanały receptorowe neuronów NMDA (glutamate N-methyl-D aspartate). Neurony mają specyficzne kanały, które kontrolują przepływy jonów wapnia, potasu, sodu. Jony te umożliwiają komunikację między komórkami poprzez polaryzację i depolaryzację. Otwarcie kanału wapniowego przez dłuższy czas jest bardzo szkodliwe dla neuronów.

W warunkach prawidłowych interakcje pomiędzy komórkami oun tworzą zrównoważony mechanizm, który odpowiada za prawidłowe zjawiska psychoneurologiczne. HIV zakażając makrofagi, komórki mikrogleju, astrocyty i komórki T zmienia mikrośrodowisko oun, prowadząc do uszkodzenia tego układu (11, 12, 13). U wielu chorych zmiany w oun mają charakter polietiologiczny.

Przykład polietiologicznego charakteru zmian w oun w przebiegu AIDS

Pacjentkę lat 45 przyjęto do Kliniki w stanie bardzo ciężkim, nieprzytomną, z objawami oponowymi, reagującą tylko na bodźce bólowe. W badaniu neurologicznym stwierdzono zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu oraz niedowład typu piramidowego lewej kończyny dolnej. W płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto *Cryptococ-*

cus neoformans i *Staphylococcus epidermidis*. Natomiast badania serologiczne w kierunku zakażenia CMV dały rezultat ujemny.

Wynik tomografii komputerowej mózgu: badanie dwufazowe; po stronie lewej w obrębie głowy jądra ogoniastego widoczny hyperdensyjny obszar (przed podaniem środka cieniującego), co świadczy o krwawieniu do tej okolicy; układ komorowy wąski - co sugerowało obrzęk mózgu; ponadto po podaniu środka cieniującego wzmożonemu wysyceniu uległy opony miękkie - co przemawiało za ich zapaleniem. Zmian o charakterze ropni nie wykazano.

Liczba komórek CD4 wynosiła 85 na mikrolitr. Pomimo intensywnego leczenia chora zmarła w 21 dniu pobytu, nie odzyskując przytomności. Badania histopatologiczne mózgu wykazały zmiany wieloetiologiczne: *Cryptococcosis cerebri et leptomeningeum*, *Encephalitis micronodularis cytomegalica*, *HIV - encephalitis gradi minoris*, *Atrophia granularis cortis cerebelli*, *Degeneratio secundaria tractus optici*.

Badania pośmiertne w różnych ośrodkach na świecie wykazały u 70%-80% zmarłych z powodu AIDS makroskopowe i/lub mikroskopowe zmiany w oun związane z zakażeniem HIV i towarzyszącymi chorobami wskaźnikowymi (14). Wyniki analizy własnego materiału (87%) pokrywają się z doniesieniami ze świata. W naszym materiale klinicznym trudności diagnostyczne sprawiły przypadki chorych na AIDS ze zmianami wieloetiologicznymi w oun. Sądzimy, że przyżyciowa biopsja mózgu u chorych z AIDS ze zmianami w oun rozwiąże ten problem.

Z powyższych analiz wynika, że kompleksowe badania ośrodkowego układu nerwowego powinny należeć do badań rutynowych u chorych z AIDS.

MM Mian, JH Hryniewicz, J Cianciara

CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS IN AIDS PATIENTS

SUMMARY

A number of 95 AIDS patients with neurological signs and symptoms hospitalised at the Department of Hepatology and AIDS (in the years 1989 - 97) were analysed. Sixty patients showed abnormal EEG. Computer assisted tomography (CT) revealed organic changes in them. The remaining 35 patients showed no changes in EEG and CT scan but in 22 of them examination of cerebro-spinal fluid revealed meningoencephalitis of different origin. Moreover, central nervous system autopsy of 55 patients (who had died of AIDS in the years 1986-97) showed macroscopic and/or microscopic changes in 48 out of them (87%).

PIŚMIENNICTWO

1. Montagnier L, Gruest J, Chamaret S, i in. Adaptation of Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) to replication in EBV - transformed B lymphoblastoid celi lines. *Science* 1984;225:63-6.
2. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, i in. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985;227:177-9.
3. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, i in. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986;233:1089-93.
4. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, i in. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985;313:1493-7.

5. Levy JA, Shimabukoro J, Hollander H i in. Isolation of AIDS associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 1985;2:586-8.
6. McArthur JC, Cohen BA, Farzadegan H i in. Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual/men with and without neuropsychiatric symptoms. *Ann Neurol* 1988;23(suppl):S34-S7.
7. Casabona J, Sancher E, Graus F, i in. Trends and survival for AIDS patients presenting with indicative neurologic diseases. *Acta Neurol Scand* 1991;84:51-5.
8. Everall IP, Lantos PL. The neuropathology of HIV disease. *International Review of Psychiatry* 1991;3:307-20.
9. Derek L. AIDS Dementia Complex. *Treatment Issues* 1992;6(2):4-6, 8-9.
10. Wiley CA, Achim CL, Schrier RD, i in. Relationship of cerebrospinal fluid immune activation associated factors to HIV encephalitis. *AIDS* 1992;6:1299-1307.
11. Epstein L, Gendelman H. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenic mechanism. *Annals of Neurology* 1993;33(5):429-36.
12. Geldmacher D i in. Evaluation of dementia. *N Eng J Med* 1996;335:330-6.
13. Tyor W i in. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy and sensory neuropathy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1995;9:379-88.
14. Juszczak J, Gładysz A. AIDS. Epidemiologia, patogenez, klinika, zapobieganie, poradnictwo, Wrocław: Wydawnictwo Volumed 1993:75.

Adres autorów:

Musabbir M Mian

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

tel.: 0-prefiks-22 632-06-04