

# ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

## Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος σε ασθενή με λοίμωξη από τον ιό της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας

Δ. Κολλοβού,<sup>1</sup> Σ. Παπαγεωργίου,<sup>1</sup> Α. Μπονάκης,<sup>1</sup>  
Α. Γιαννακοπούλου,<sup>2</sup> Ε. Λεωνίδου,<sup>2</sup>  
Ν. Καληφάκης,<sup>1</sup> Δ. Βασιλόπουλος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
«Αιγινήτειο» Νοσοκομείο

<sup>2</sup>Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο "Metropolitan",  
Αθήνα

Primary vasculitis of the central nervous system  
in a patient with human immunodeficiency virus  
infection

*Abstract at the end of the article*

**Λέξεις ευρετηρίου:** Ευκαιριακές λοιμώξεις, Ιός επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας, Νεοπλασματική νόσος, Πρωτοπαθής αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος

Ο ιός της επίκτητης ανοσιακής ανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV) απομονώθηκε το 1981 στις ΗΠΑ. Πρόκειται για λεμφοτρόπο ρετροϊό, που αναπαράγεται μέσα στα κύτταρα του ξενιστή με τη βοήθεια της αντίστροφης μεταγραφάσης και ο οποίος μπορεί να μολύνει όλα τα κύτταρα που εκφράζουν το αντιγόνο CD4 και κυρίως το βοηθητικό T-λεμφοκύτταρο.

Η λοίμωξη από τον ιό HIV σταδιοποιείται σε τέσσερα στάδια: Το στάδιο I, που αφορά στην οξεία λοίμωξη ή στο σύνδρομο ορομετατροπής, το στάδιο II, που είναι η περίοδος της ασυμπτωματικής λοίμωξης, το στάδιο III, που χαρακτηρίζεται από την επιμένουσα λεμφαδενοπάθεια, και το στάδιο IV, που είναι η συστηματική νόσος με πυρετό, διάρροιες, απώλεια βάρους >10%, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ευκαιριακές λοιμώξεις και ευκαιρικά νεοπλάσματα. Κάθε περίπτωση αρρώστου με HIV-

λοίμωξη με CD4+ T-λεμφοκύτταρα <200/mm<sup>3</sup> ορίζεται ως AIDS.<sup>1</sup> Ο ιός HIV μπορεί να προσβάλλει μικρογλοιακά και πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), με αποτέλεσμα η HIV-λοίμωξη να προκαλεί ποικίλες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, όπως άσηπτη μηνιγγίτιδα, οξεία εγκεφαλίτιδα, κρανιακή και περιφερική μονονευροπάθεια, οξεία φλεγμονώδη πολυριζονευρίτιδα, προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, σύμπλεγμα AIDS και άνοιας και νεοπλάσματα εγκεφάλου.

Σπάνια εκδήλωση της λοίμωξης από τον ιό είναι η αγγειίτιδα του ΚΝΣ με πρόκληση ισχαιμικών εμφράκτων. Συνήθως συνυπάρχουν παθολογικά ευρήματα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ). Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου και η παθογένεσή της είναι άγνωστη. Μια πιθανή εξήγηση είναι η άμεση τοξική επίδραση του ιού στο ενδοθήλιο των αγγείων του εγκεφάλου, ενώ μια άλλη πιθανότητα είναι να οφείλεται σε αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, που είναι γνωστό ότι συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με AIDS.<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Γυναίκα 49 ετών εισήχθη στη Νευρολογική Κλινική του Αιγινήτειου Νοσοκομείου λόγω επιδείνωσης αιφνιδίως εγκατασταθείσας προ τετραμήνου δυσαρθρίας και αστάθειας βάδισης. Στα παραπάνω είχε προστεθεί οξέως πριν από ένα μήνα αδυναμία στο δεξιό άνω άκρο. Το κληρονομικό αναμνηστικό της ασθενούς ήταν ελεύθερο και από το ατομικό αναμνηστικό αναφερόταν κατάθλιψη από διαιτίας, έρπης ζωστήρας στο αριστερό άνω άκρο πριν από δέκα μήνες και απώλεια βάρους 6 kg τον τελευταίο μήνα.

Η αντικειμενική νευρολογική εξέταση ανέδειξε σύνδρομο σκώληκα και ημισφαιρίων παρεγκεφαλίδας άμφω (διαπιστώθηκε κορμική αταξία και αταξία βάδισης, δυσμετρία σε άνω και κάτω άκρα, σκοντάπτουσα ομιλία και κάθετος νυσταγμός) και δεξιά πυραμιδική συνδρομή.

Στο γενικό αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο διαπιστώθηκαν λευκοπενία-λεμφοπενία και μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων. Ο ανοσολογικός έλεγχος ανέδειξε πολυκλωνική αύξηση των ανοσοσφαιρινών, ενώ ο λοιπός έλεγχος (ANA, αντι-ds-DNA, αντι-ENA, c-ANCA, p-ANCA, συμπλήρωμα, αντι-καρδιολιπινικά αντισώματα, κρυσταλλίνες ορού) ήταν αρνητικός. Η αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου ανέδειξε υπόπυκνες εστίες στο ύψος της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους

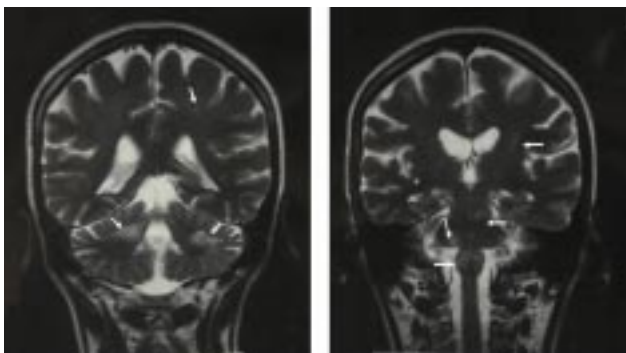
και η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου εστίες παθολογικής έντασης σήματος στα ημισφαίρια και κυρίως στην παρεγκεφαλίδα και το στέλεχος, συμβατές με μικτές χρόνιες και οξείες ισχαιμικές αλλοιώσεις (εικ. 1).

Με βάση τα παραπάνω απεικονιστικά ευρήματα η διερεύνηση κατευθύνθηκε σε αίτια αγγειακών βλαβών στον εγκέφαλο και για το λόγο αυτόν η ασθενής υποβλήθηκε σε μαγνητική αρτηριογραφία (MRA) εγκεφάλου, triplex αγγείων τραχήλου, υπερηχογράφημα καρδιάς, Holter ρυθμού και έλεγχο θρομβοφιλίας, που δεν ανέδειξαν παθολογικά ευρήματα. Η ασθενής δεν υποβλήθηκε σε ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) εγκεφάλου λόγω άρνησής της. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση δεν υπήρξαν παθολογικά ευρήματα (γενική ENY: χωρίς κύτταρα, φυσιολογικό λευκωμα και σάκχαρο, ιολογικός έλεγχος αρνητικός, VDRL αρνητική και ολιγοκλωνικά αντισώματα αρνητικά). Από τον έλεγχο για λοιμώδη αίτια ανευρέθηκαν στον ορό IgM αντισώματα έναντι του ιού του έρπητα τύπου 1 (HSV-1) και αντισώματα έναντι του ιού HIV με ELISA, που επιβεβαιώθηκε με Western blot.

Με το παραπάνω εύρημα και με αρνητικό το λοιπό έλεγχο τέθηκε η διάγνωση της πιθανής αγγειίτιδας ΚΝΣ λόγω λοίμωξης από τον ιό HIV και η ασθενής διακομίστηκε σε ειδικό κέντρο, όπου τέθηκε σε τετραπλό σχήμα με αντιρετροϊκά φάρμακα (HAART: lopinavir, ritonavir, AZT και lamivudine) και διπλό σχήμα αντιβίωσης με αζιθρομυκίνη και κοτριμοξαζόλη. Παρουσίασε βελτίωση της κλινικής εικόνας και αύξηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων από 35/dL σε 110/dL, ενώ το ιικό φορτίο ήταν 100.000 αντίγραφα/mL.

## ΣΧΟΛΙΟ

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ είναι ασυνήθης νόσος, όπου το ΚΝΣ αποτελεί το μόνο όργανο-στόχο,



**Εικόνα 1.** Στην T2 ακολουθία ελέγχονται γεωγραφικές περιοχές αυξημένης έντασης σήματος στο ύψος του στελέχους και στις γέφυρες της παρεγκεφαλίδας, ιδίως δεξιά. Επίσης, απεικονίζονται μικρών διαστάσεων εστίες αυξημένης έντασης σήματος στο ύψος του αριστερού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, που παρουσιάζουν πρόσληψη μετά από ενδοφλέβια έγχυση παραμαγνητικής ουσίας. Δεν διακρίνεται εικόνα εγκεφαλικής ή παρεγκεφαλιδικής ατροφίας.

και αφορά σε προσβολή μικρού και μέσου μεγέθους αρτηριών του φλοιού και των λεπτομηνίγγων και λιγότερο συχνά φλεβών και φλεβιδίων.<sup>3</sup> Η αγγειίτιδα του ΚΝΣ έχει αναφερθεί σε ασθενείς με AIDS συνήθως ως αποτέλεσμα ευκαιριακών λοιμώξεων (από βακτήρια, ιούς, μύκητες, παράσιτα), νεοπλασματικής νόσου (πρωτοπαθές λέμφωμα από Β-κύτταρα, μη-Hodgkin λέμφωμα),<sup>4</sup> χρήσης τοξικών ουσιών ή συνυπάρχοντος ρευματικού νοσήματος.<sup>5,6</sup> Συνηθέστερα αίτια είναι οι λοιμώξεις από VZV,<sup>7</sup> EBV, ηπατίτιδα Β, ενώ έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά μετά από λοίμωξη από *Candida*<sup>8</sup> και αμοιβάδα.<sup>9</sup>

Σπανιότατα, ο ίδιος ο ιός HIV έχει ενοχοποιηθεί, αφού προηγουμένως έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια αγγειίτιδας. Αναφέρονται αρκετές πιθανές ερμηνείες για τη συσχέτιση της HIV-λοίμωξης με την αγγειακή νόσο. Πρώτον, η HIV-λοίμωξη εμφανίζει ομοιότητες με αυτοάνοσες νόσους: Υπάρχει πολυκλωνική έκφραση και ενεργοποίηση των Β-κυττάρων, που σχετίζεται με παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα αγγεία, ενώ αντιγόνα HIV έχουν ανιχνευτεί μέσα στα αγγεία σε πολλές περιπτώσεις νεκρωτικής αγγειίτιδας. Δεύτερον, η HIV-λοίμωξη φαίνεται ότι οδηγεί σε υπερδραστικότητα του ανοσιακού συστήματος, με παρουσία αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ενεργοποιημένων CD4+ και CD8+ T-κυττάρων, που μπορεί να προκαλέσει ιστική καταστροφή γύρω και μέσα στο τοίχωμα των αγγείων.<sup>4</sup>

Στη βιβλιογραφία, στα περιστατικά όπου έγινε αποδεκτή η διάγνωση της αγγειίτιδας λόγω HIV-λοίμωξης αρχικά αποκλείστηκαν άλλα λοιμώδη αίτια. Απεικονιστικά, η MRI εγκεφάλου αναδεικνύει περιοχές χαμηλής έντασης σήματος στην T1 και υψηλής έντασης σήματος στην T2 ακολουθία στα ημισφαίρια, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία, στα βασικά γάγγλια και στο στέλεχος, ευρήματα συμβατά με αγγειακού τύπου βλάβες. Συνηθέστερες περιοχές ανάπτυξης εμφράκτων είναι τα βασικά γάγγλια και λιγότερο το στέλεχος και η παρεγκεφαλίδα.<sup>10</sup> Η DSA εγκεφάλου μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, αναδεικνύοντας διάχυτη τμηματική στένωση πολλών μέσου και μικρού μεγέθους εγκεφαλικών αρτηριών. Η βιοψία εγκεφάλου μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση, αν ανιχνευθεί γενετικό υλικό του ιού, εύρημα σπάνιο στα περιστατικά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Συνήθως η βιοψία εγκεφάλου αναδεικνύει πάχυνση των μηνίγγων στη βάση του εγκεφάλου και την παρεγκεφαλίδα, λεμφοκυτταρική διήθηση και εστιακή ινιδοειδή εκφύλιση στα αγγεία των μηνίγγων και του εγκεφαλικού παρεγχύματος, ιδίως στη βάση του εγκε-

φάλλου και στο στέλεχος, και εστίες νέκρωσης με άφθονα μακροφάγα και γλοιώση.<sup>3</sup>

Στην ασθενή που περιγράφεται, η διάγνωση στηρίχθηκε στην κλινική εκδήλωση της νόσου (αιφνίδια εγκατάσταση-επαναλαμβανόμενα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια), στα απεικονιστικά ευρήματα, που ήταν συμβατά με αγγειακού τύπου βλάβες, στον αποκλεισμό με ανοσολογικές μεθόδους λοιμώδους ή άλλου αιτίου και στον αποκλεισμό νεοπλασματικών αιτίων και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας με βάση τα απεικονιστικά και τα κλινικά ευρήματα.

Συμπερασματικά, κατά τη διερεύνηση επαναλαμβανόμενων αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε έδαφος πιθανής αγγειίτιδας θα πρέπει να μην παραλείπεται ο ορολογικός έλεγχος για HIV-λοίωξη, ιδίως όταν συυπάρχουν συστηματικές εκδηλώσεις (απώλεια βάρους, ευκαιριακές λοιμώξεις, λευκοπενία) και παθολογικά ευρήματα από το ΕΝΥ.

#### ABSTRACT

##### Primary vasculitis of the central nervous system in a patient with human immunodeficiency virus infection

D. KOLOVOU,<sup>1</sup> S. PAPAGEORGIOU,<sup>1</sup> A. BONAKIS,<sup>1</sup> A. GIANNAKOPOULOU,<sup>2</sup> H. LEONIDOU,<sup>2</sup> N. KALFAKIS,<sup>1</sup> D. VASSILOPOULOS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Athens, "Eginition" Hospital, Athens, <sup>2</sup>Department of Neurology, "Metropolitan" Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):600–602*

Primary vasculitis of the central nervous system (CNS) is a rare manifestation of AIDS. CNS vasculitis is usually related to opportunistic infections or neoplastic disease and the human immunodeficiency virus (HIV) itself is a very rare cause. The disease should be suspected when a patient has recurrent strokes, after ruling out other causes. CSF and MRI play an important role in the diagnosis, which is confirmed by brain biopsy.

**Key words:** AIDS, Human immunodeficiency virus (HIV), Neoplastic disease, Opportunistic infections, Primary vasculitis of CNS

#### Βιβλιογραφία

1. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ ΙΣ. *Εσωτερική Παθολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1994:93–106
2. CONNOR MD, LAMMIE GA, BELL JE, WALOW CP, SIMMONDS P, BRETTE RD. Cerebral infarction in adult AIDS patients: Observations from the Edinburgh HIV autopsy cohort. *Stroke* 2000, 31:2117–2126
3. NOGUERAS C, SALA M, SASAL M, VINAS J, GARCIA N, BELLA MR ET AL. Recurrent stroke as a manifestation of primary angitis of the central nervous system in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 2002, 59:468–473
4. GARCIA-GARCIA JA, MACIAS J, CASTELLANOS V, FERNANDEZ-RIVERA J, GUTIERREZ FL, RIVERA JM ET AL. Necrotizing granulomatous vasculitis in advanced HIV infection. *J Infect* 2003, 47:333–335
5. REVELLE JD. The changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 30:147–166
6. ZANDMAN-GODDAR G, SHOENFELD Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002, 1:329–337
7. GRAY F, BELEC L, LESCS MC, CHRETIEN F, CIARDI A, HASSINE D ET AL. Varicella-zoster virus infection of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *Brain* 1994, 117:987–999
8. RABAH R, KUPSKY WJ, HAAS JE. Arteritis and fatal subarachnoid hemorrhage complicating occult *Candida* meningitis: Unusual presentation in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1998, 122:1030–1033
9. MARTINEZ AJ, TAMAYO JG, GONZALEZ-ALFONZO JE. Granulomatous amebic encephalitis: A review and report of a spontaneous case from Venezuela. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994, 87:430–434
10. GILLAMS AR, ALLEN E, HRIEB K, VENNA N, CRAVEN D, CARTER AP. Cerebral infarction in patients with AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997, 18:1581–1585

*Corresponding author:*

D. Kolovou, 68 Agias Lavras street, GR-111 41 Ano Patisia, Athens, Greece  
e-mail: dimitra.kolovou@hotmail.com