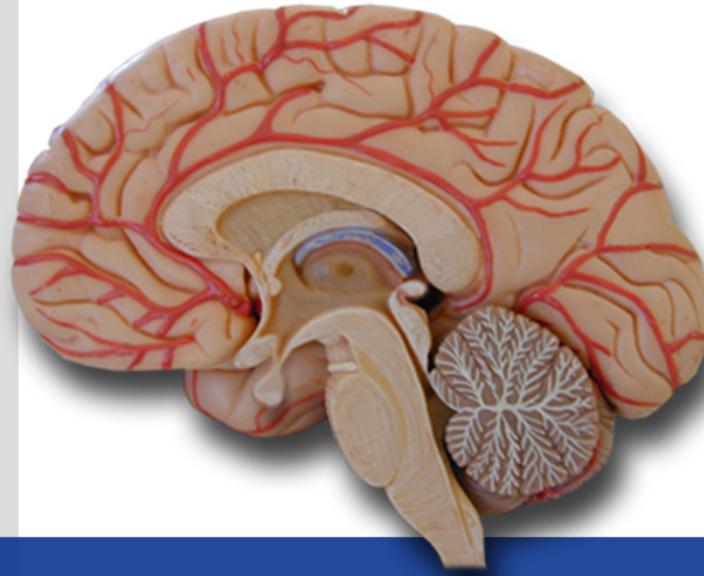


AULA 04



# Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

Programa



Proibido reprodução deste material

SBP - Sociedade Brasileira de Patologia

Parte 1

## **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o SNC**

- **Introdução**
- **Aspectos epidemiológicos**
- **Patogênese**
- **Aspectos clínicos**

**Proibido reprodução deste material**

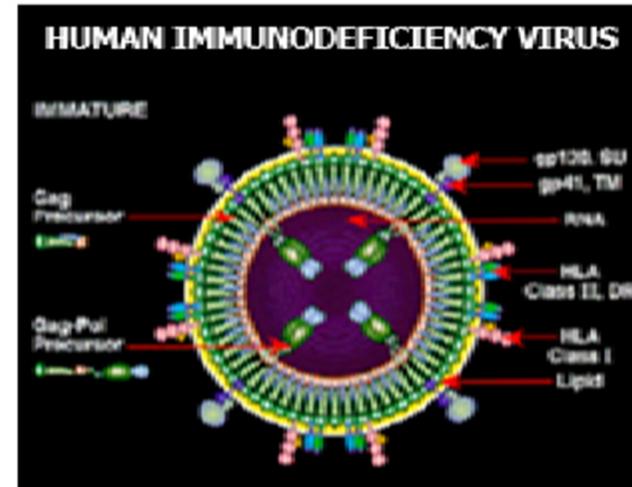
## ■ Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV

- Grupo VI (ssRNA-RT)
- Gênero: Lentivírus
- Família: Retrovírus

- Espécies

HIV-1

HIV-2

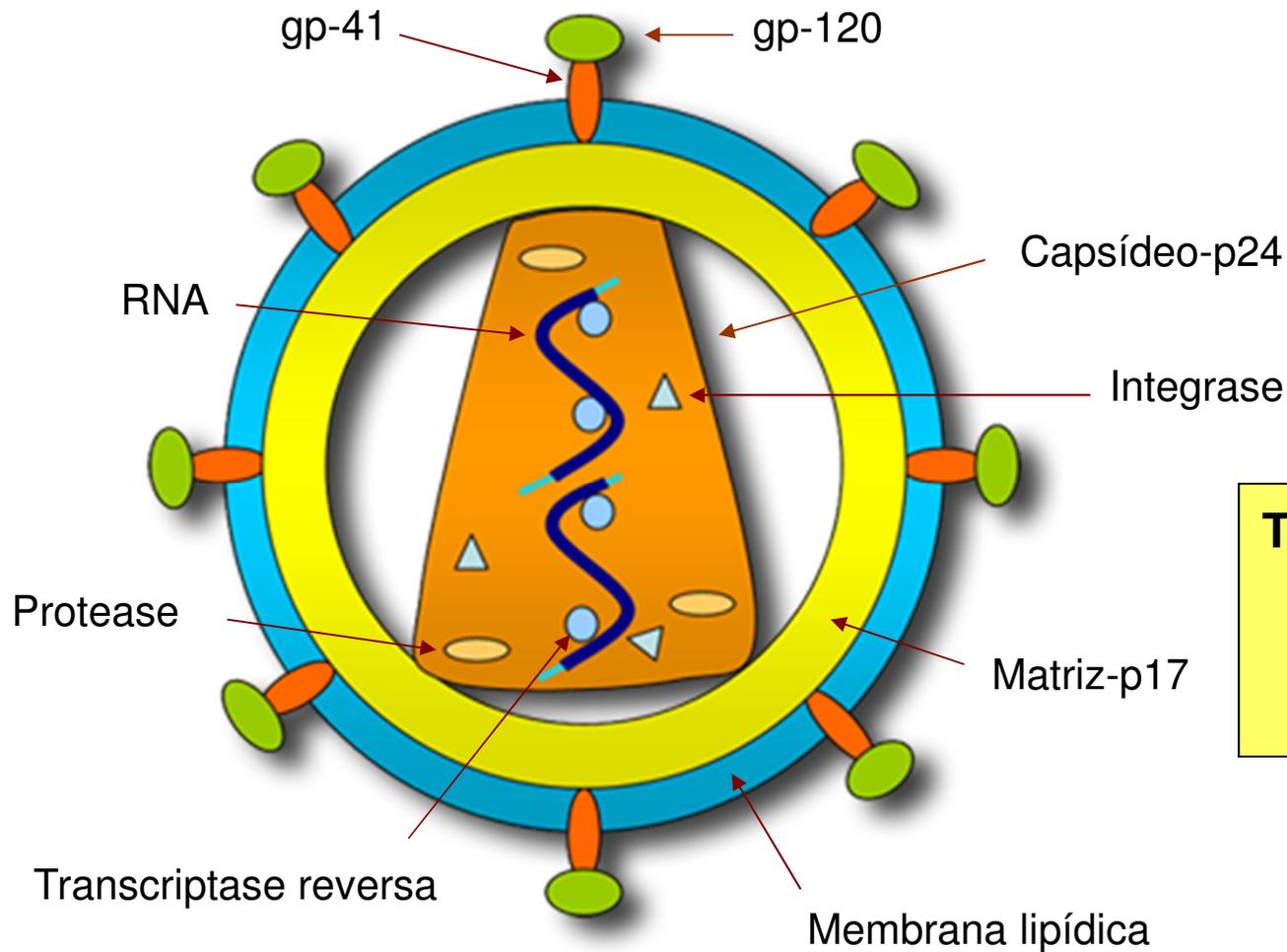


### Nomenclatura

- LAV (*Barré-Sinoussi et al., 1983*)
- HTLVIII (*Gallo et al., 1983*)
- HIV (*Coffin et al., 1986*)

**Proibido reprodução deste material**

■ **Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV**



**Tempo de incubação**  
**Infeccção lenta**  
**Progressiva**

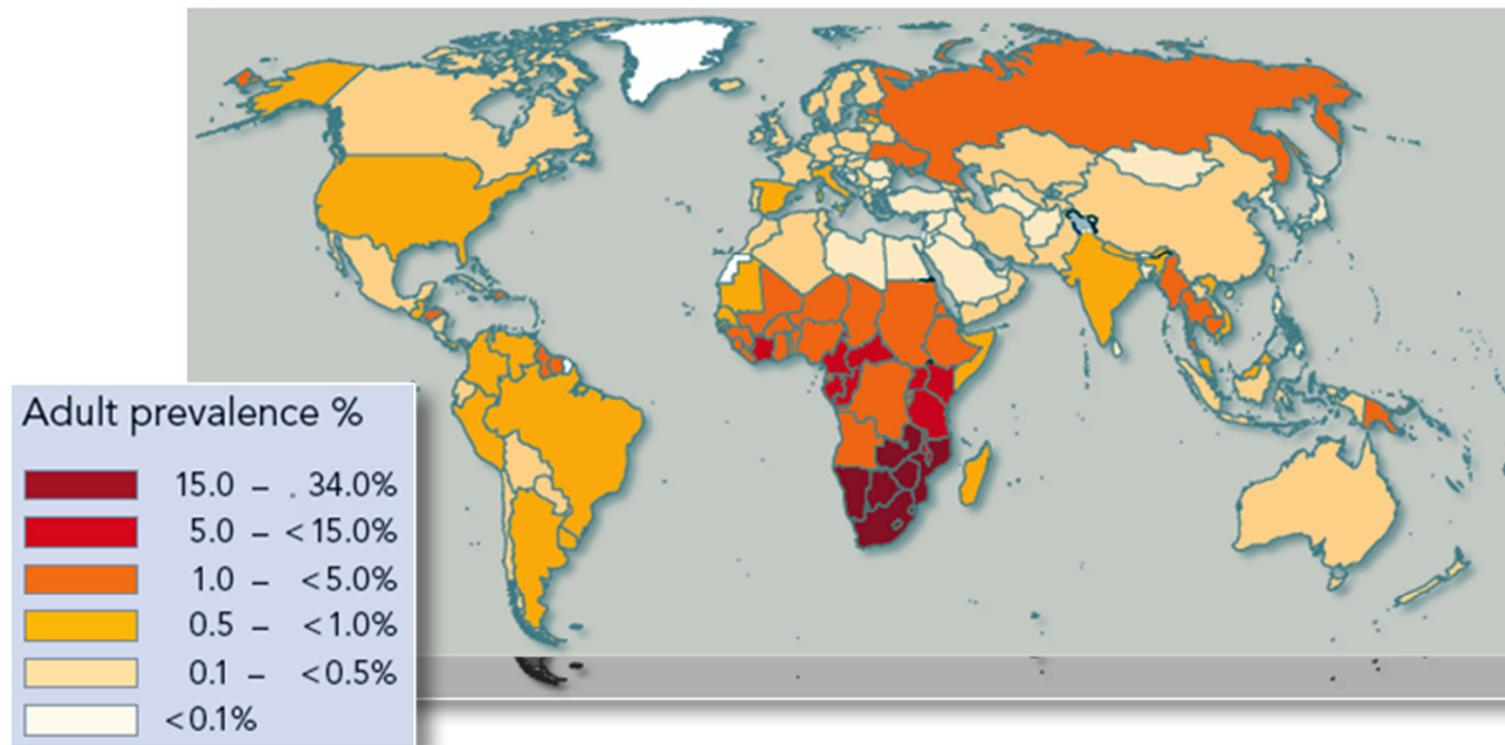
Parte 1

## **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o SNC**

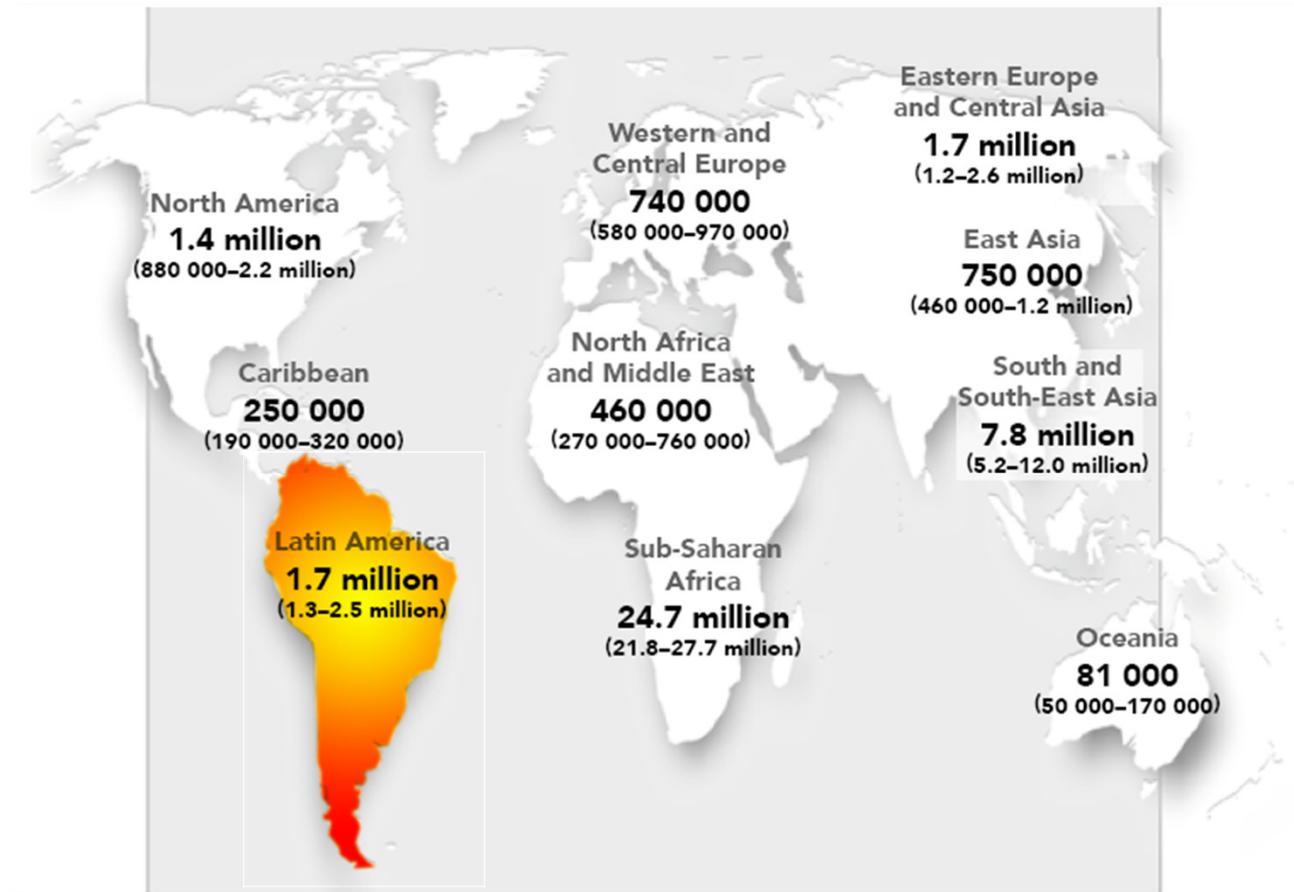
- **Introdução**
- **Aspectos epidemiológicos**
- **Patogênese**
- **Aspectos clínicos**

## ■ Dados globais da infecção pelo HIV

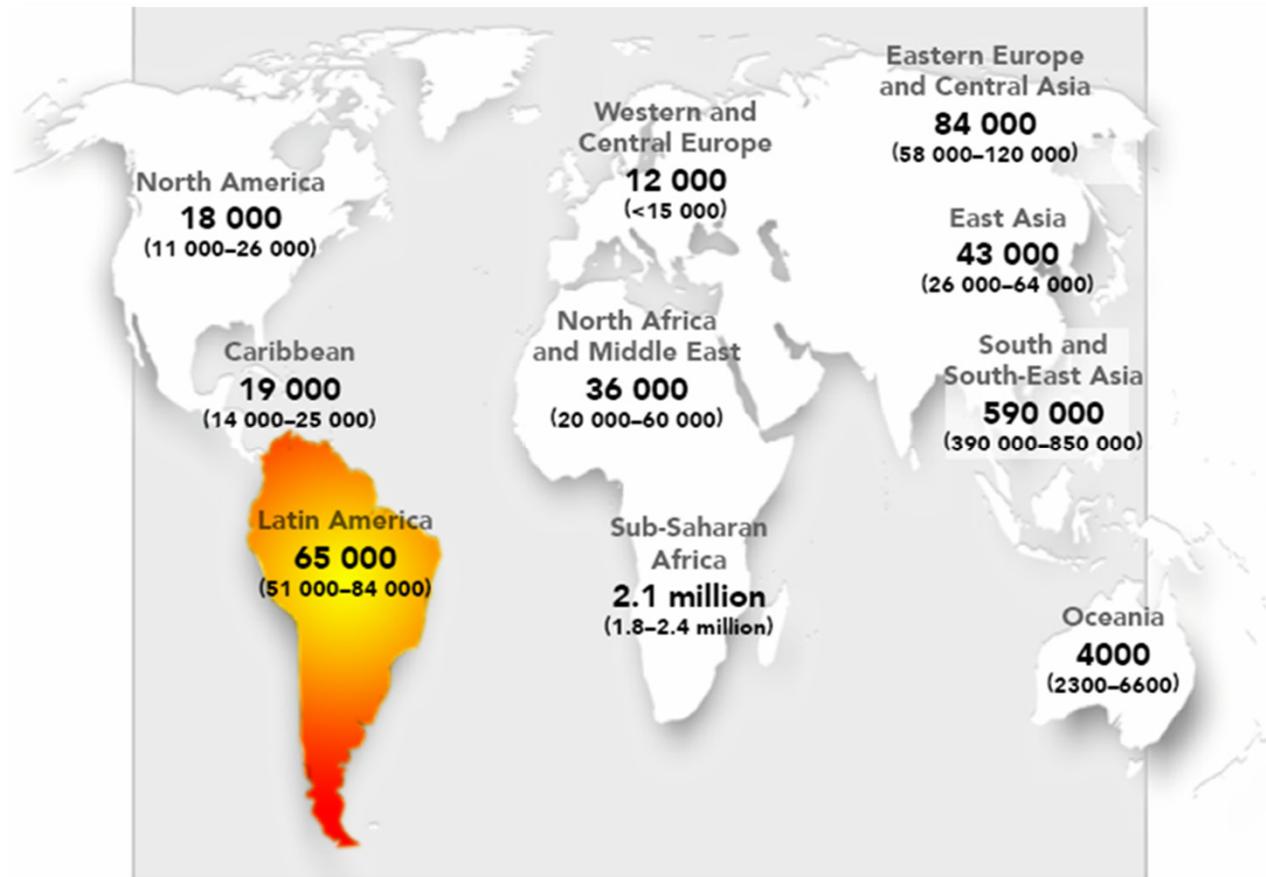
39.5 milhões de pessoas [33.4 - 46.0 milhões] com HIV, 2006



■ **Prevalência do HIV – Dezembro, 2006**



■ **Óbitos por HIV – Dezembro, 2006**



■ **AIDS – Estatísticas regionais, 2006**

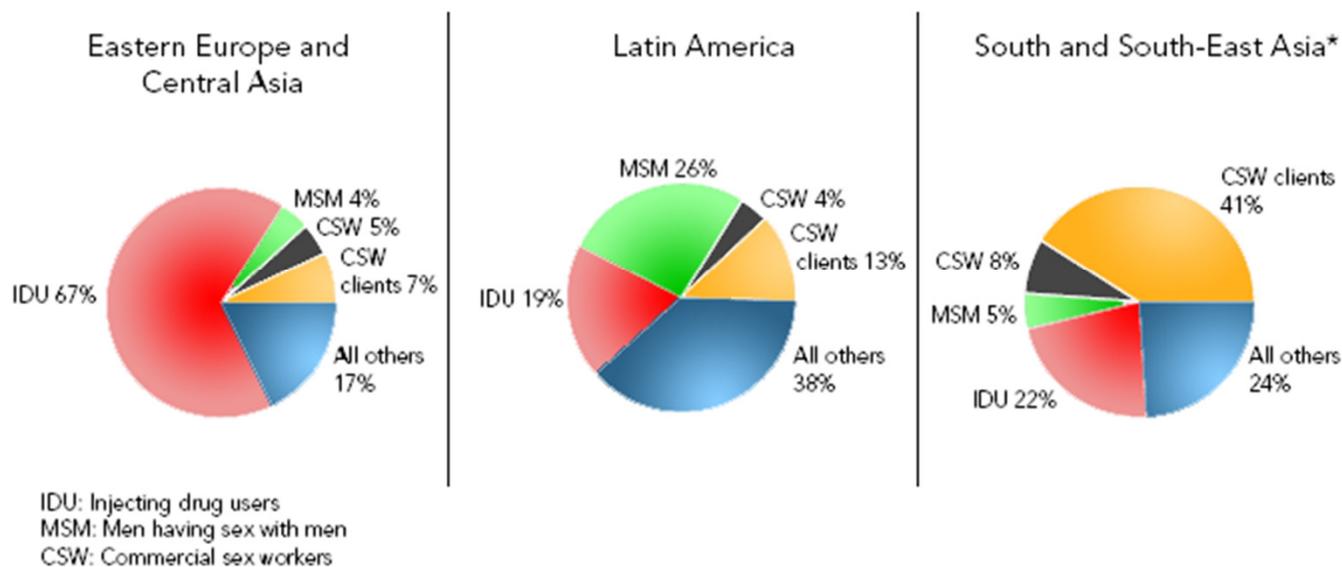
Regional Statistics

	People living with HIV	New infections 2006	AIDS deaths 2006	Adult prevalence %
Sub-Saharan Africa	24.7 million	2.8 million	2.1 million	5.9%
South and South East Asia	7.8 million	860,000	590,000	0.6%
East Asia	750 000	100,000	43,000	0.1%
<b>Latin America</b>	<b>1.7 million</b>	<b>140,000</b>	<b>65,000</b>	<b>0.5%</b>
North America	1.4 million	43,000	18,000	0.8%
Western & Central Europe	740 000	22,000	12,000	0.3%
Eastern Europe & Central Asia	1.7 million	270,000	84,000	0.9%
Middle-East & North Africa	460,000	68,000	36,000	0.2%
Caribbean	250,000	27,000	19,000	1.2%
Oceania	81,000	7,100	4,000	0.4%
<b>Total</b>	<b>39.5 million</b>	<b>4.3 million</b>	<b>2.9 million</b>	<b>1%</b>



## Dados globais da infecção pelo HIV

Proportions of HIV infections in different population groups by region, 2005



\* India was omitted from this analysis because the scale of its HIV epidemic (which is largely heterosexual) masks the extent to which other at-risk populations feature in the region's epidemics.

## ■ Aspectos epidemiológicos

- **Brasil: 620.000 portadores do HIV**
- **1/3 dos casos da América Latina**
- **Terapia Anti-Retroviral combinada (*HAART*/"*coquetel*")**
  - 170.000 indivíduos (27,5% dos casos)
- **Aumento dos casos**
  - Sexo sem proteção
  - Usuário de drogas injetáveis
  - Mulheres (no mundo, já representam 42% dos casos)
  - Idosos



Parte 1

## **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o SNC**

- **Introdução**
- **Aspectos epidemiológicos**
- **Patogênese**
- **Aspectos clínicos**

## ■ Patogênese

- Genoma viral modesto (< 10 kb)
- Poucos genes, poucas proteínas
- Destruição gradual de linfócitos T CD4+
- Resultado: perda da resposta imunológica normal

**Proibido reprodução deste material**

## ■ Patogênese

### Ciclo do HIV

#### 1- Entrada na célula

- Moléculas do envelope viral (gp120; gp41)
- Quimiocinas (CCR5; CXCR4)

#### 2- Transcrição reversa do genoma

- Transcriptase reversa viral (RNA → DNA)

#### 3- Integração do DNA (irreversível)

- Integrase

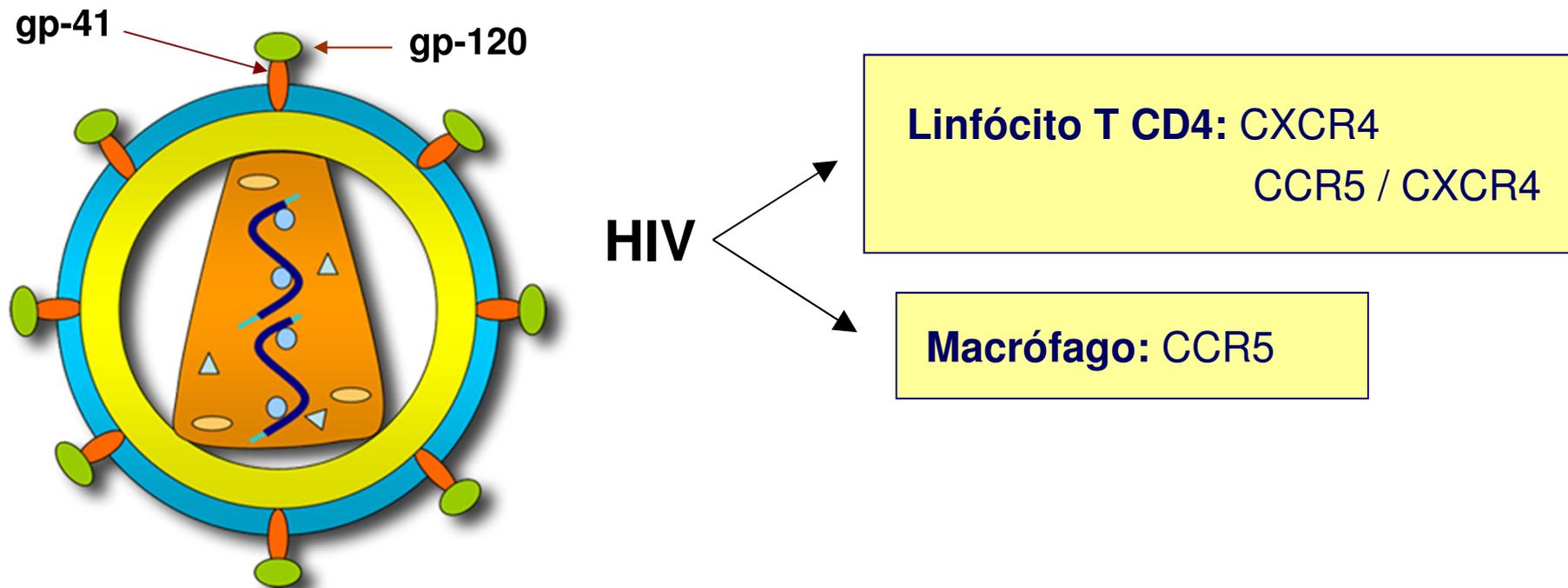
#### 4- Clivagem e liberação de vírions

- Protease
- Corpos multivesiculares

## ■ Patogênese

### 1. Entrada na célula

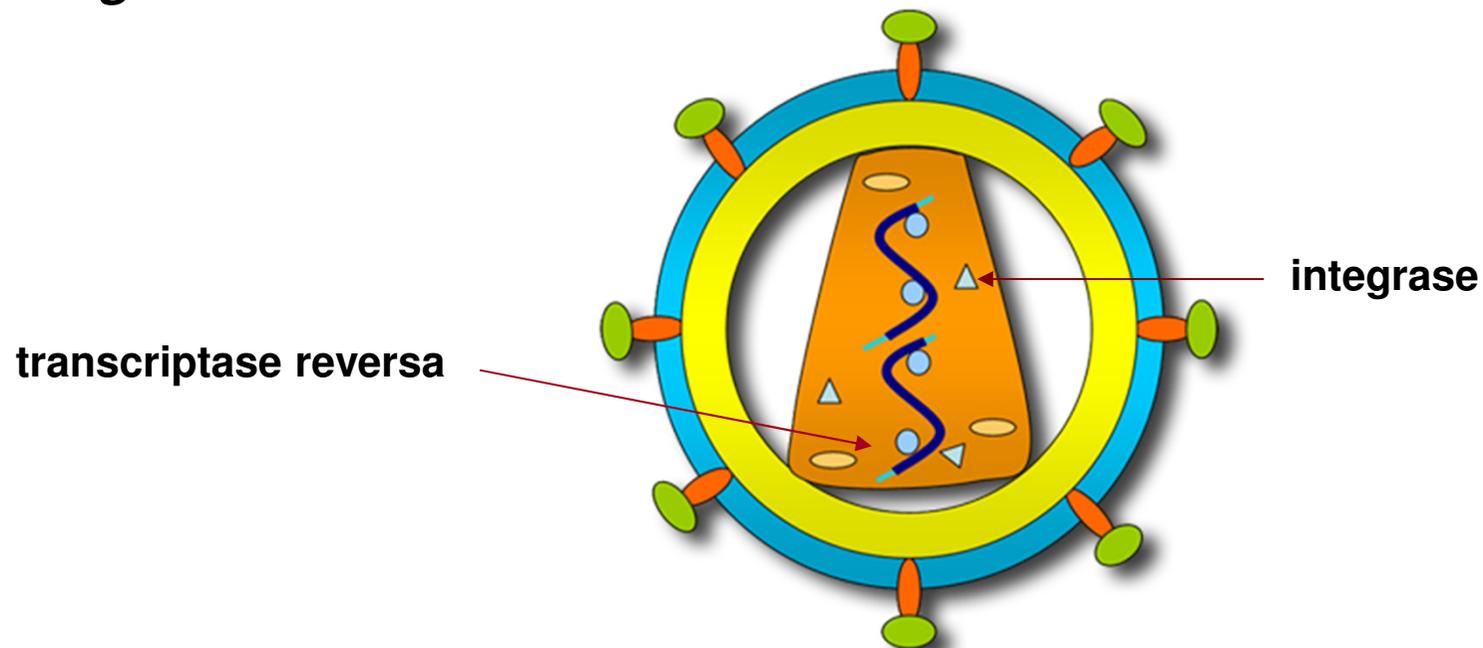
- Moléculas do envelope viral (gp120; gp41)
- Quimiocinas (CCR5; CXCR4)



## ■ Patogênese

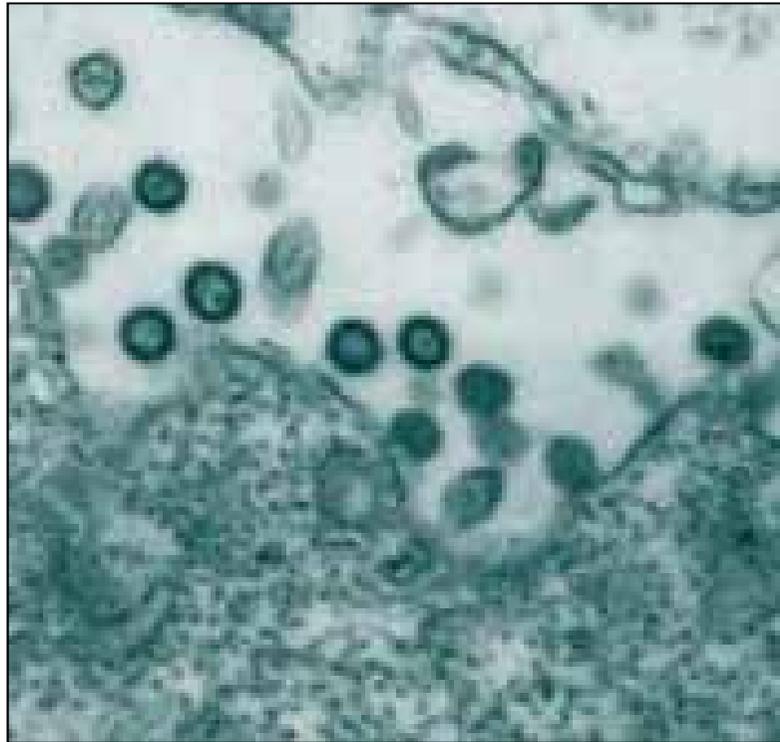
2- Transcrição reversa do genoma pela *transcriptase reversa* viral  
(RNA → DNA)

3- Integração do DNA ao genoma da célula (irreversível)  
*Integrase*



## ■ Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV

### 4- Clivagem e liberação de vírions

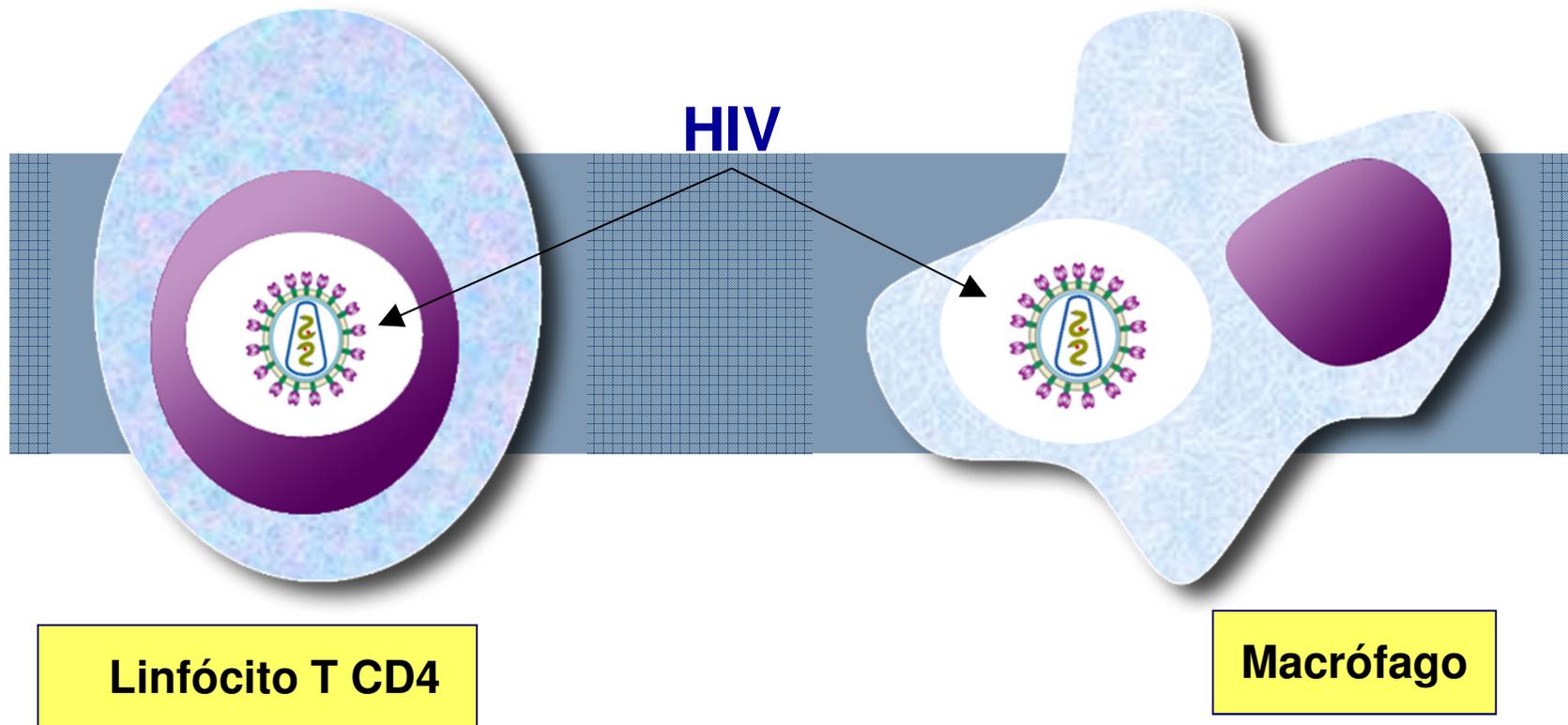


- HIV, microscopia eletrônica: brotamento de partículas da superfície celular

FONTE: [www.hivvaccineresearch.com](http://www.hivvaccineresearch.com)

## ■ Patogênese

- **Infecção produtiva**
- **Infecção latente:** *DNA* pró-viral bloqueado no estágio da transcrição



**Fase aguda inicial**

**Sítio 1º de infeção**

Semeadura difusa  
tecidos linfóides

Linfócitos T CD4  
Macrófagos  
Células dendríticas

Extravasamento para sangue

**1ª. Viremia**

Ativação Linfócitos T CD8

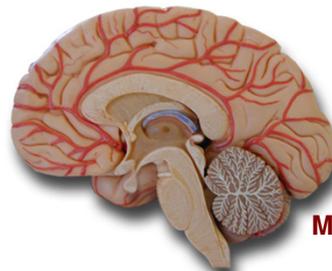
Resposta imunológica

Soroconversão do HIV

Disseminação órgãos

Manifestações clínicas

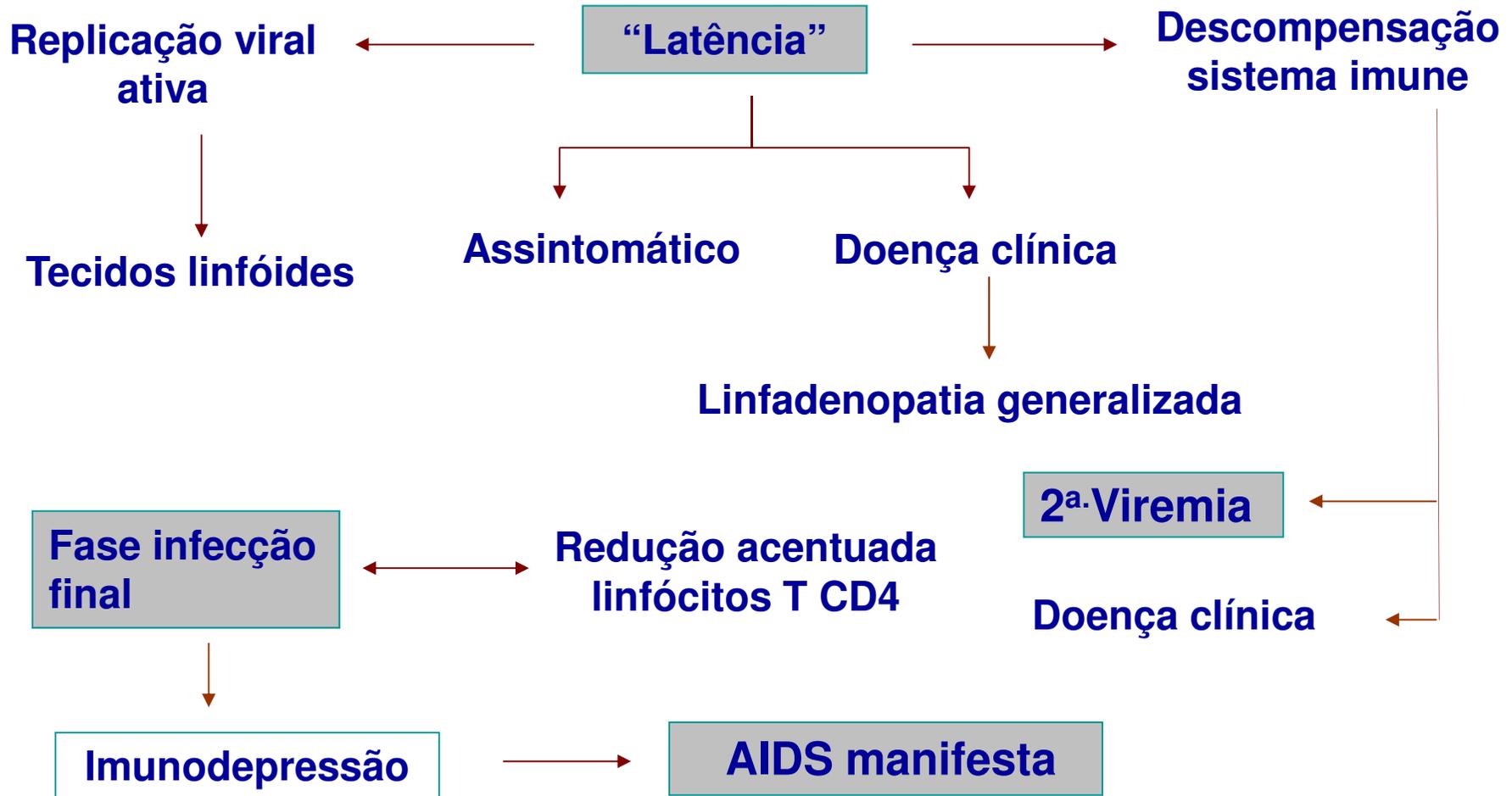
Febre  
Adenomegalia  
Artralgia  
Mialgia



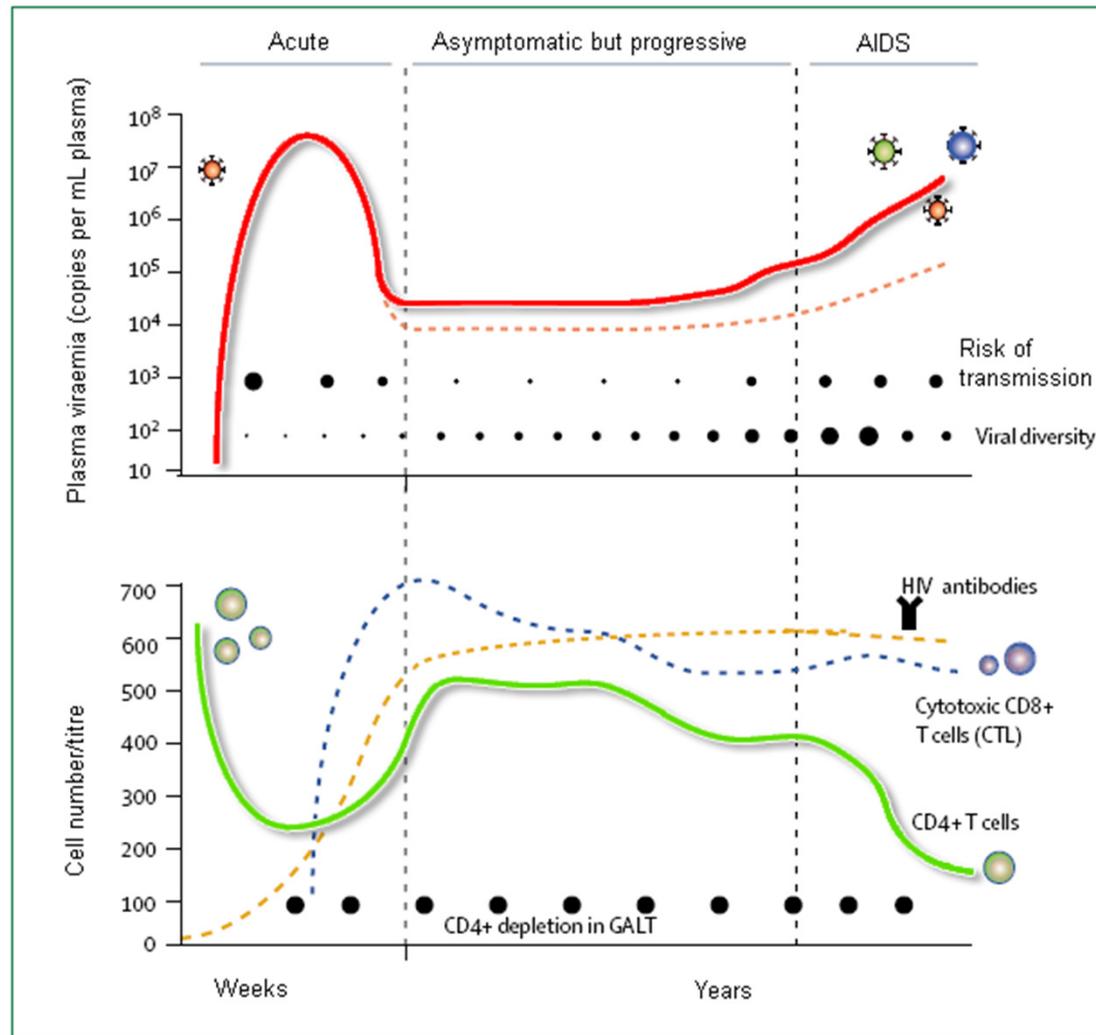
**Infeção precoce do SNC**

**Meningite asséptica**

**Fase crônica intermediária**



### ■ Progressão da doença



Parte 1

## **Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e o SNC**

- **Introdução**
- **Aspectos epidemiológicos**
- **Patogênese**
- **Aspectos clínicos**

**■ Aspectos clínicos**

**Classificação da Infecção pelo HIV em adolescentes e adultos  
(CDC/1993)**

<b>Nº LTCD4 sangue periférico (céls/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Categoria clínica</b>		
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>&gt; 500</b>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
<b>200 a 500</b>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
<b>&lt; 200</b>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

## ■ Aspectos clínicos

### Categoria Clínica

**A** →

Infecção aguda sintomática pelo HIV ou assintomáticos, independente do tempo de contágio e linfadenopatia persistente generalizada

**B** →

Pacientes com sintoma que não se enquadrem nas categorias A ou C

**C** →

Pacientes que apresentem/tenham apresentado as condições definidoras de AIDS

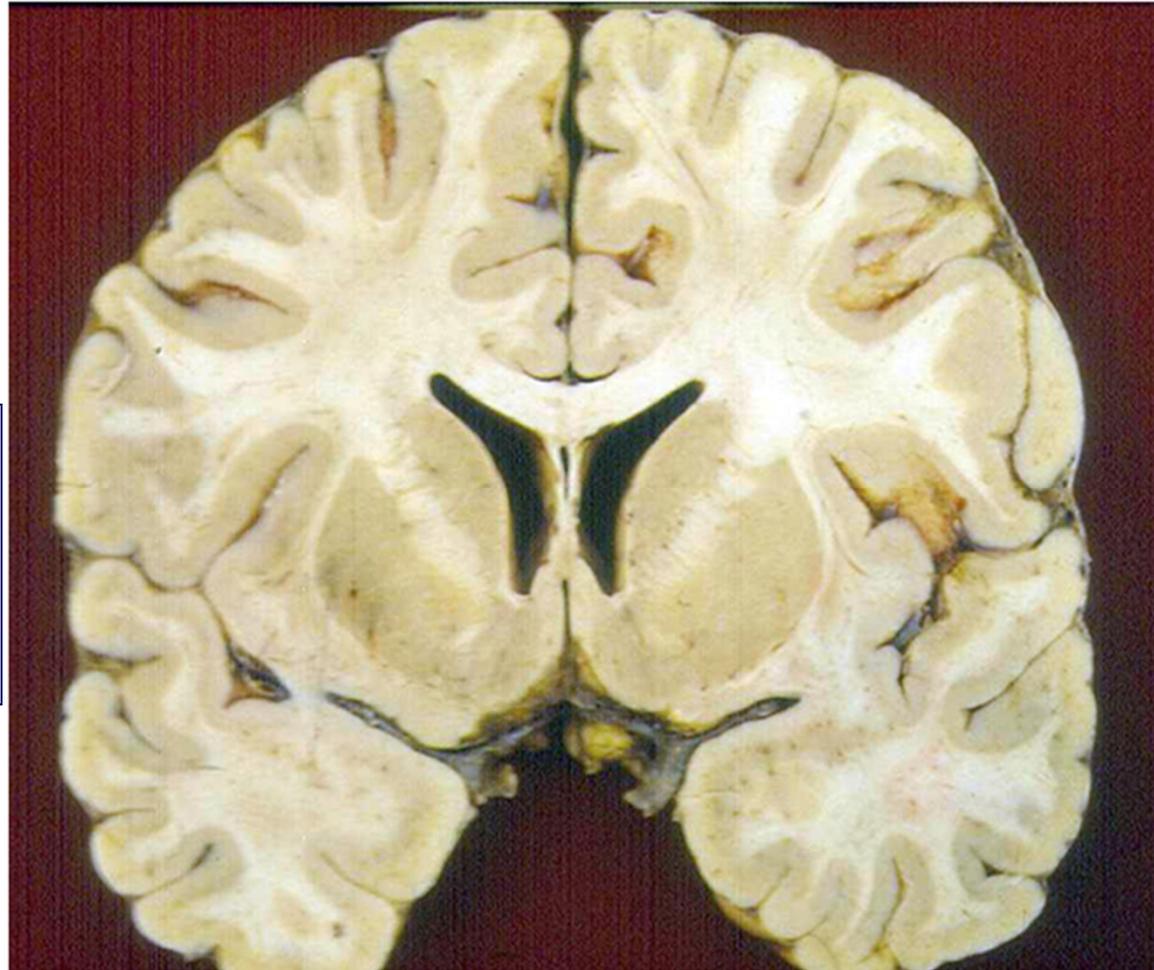
## ■ Aspectos clínicos

### • Doenças definidoras de AIDS

Candidíase do trato respiratório e esofágica  
Tuberculose pulmonar e extrapulmonar  
Infecção disseminada por micobactéria do complexo *Mycobacterium avium*  
Câncer cervical invasivo  
*Pneumocystis carinii*  
Sarcoma Kaposi  
Citomegalovirose, exceto fígado, baço ou linfonodo  
Criptococose extrapulmonar  
Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês)  
Linfoma de Burkitt. Linfoma imunoblástico  
Histoplasmosse extrapulmonar ou disseminada  
Herpes simplex: trato respiratório e úlcera crônica (> 1 mês)  
Síndrome consuntiva pelo HIV (*wasting syndrome*)  
Coccidioomicose extrapulmonar ou disseminada  
Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês)  
Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes  
Salmonelose septicêmica recorrente  
Pneumonia intersticial linfóide ou hiperplasia linfóide pulmonar

■ **Aspectos clínicos**

**Principal causa de morte**  
**60% Sinais clínicos**  
**> 80% Necropsias**



## ■ Aspectos clínicos

### Infeções oportunistas

- **Protozoários**
  - ▶ Toxoplasmose
  - ▶ Doença de Chagas reativada
  
- **Fungos** —▶ Criptococose
  
- **Vírus**
  - ▶ Encefalite pelo Citomegalovírus (E-CMV)
  - ▶ Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva  
– vírus JC
  
- **Bactéria** —▶
  - Meningoencefalite tuberculosa
  - Abscesso tuberculoso

## ■ Aspectos clínicos

### ■ Lesões diretamente relacionadas com o HIV

Encefalite pelo HIV (E-HIV)

Leucoencefalopatia pelo HIV

Mielopatia / leucoencefalopatia vacuolar

Meningite linfocítica

Poliostrogia difusa

Vasculite cerebral, incluindo angeíte granulomatosa

### ■ Miopatias e Neuropatias

## ■ Aspectos clínicos

### Outras lesões na AIDS

Neoplasias: linfoma primário do SNC

Doenças vasculares

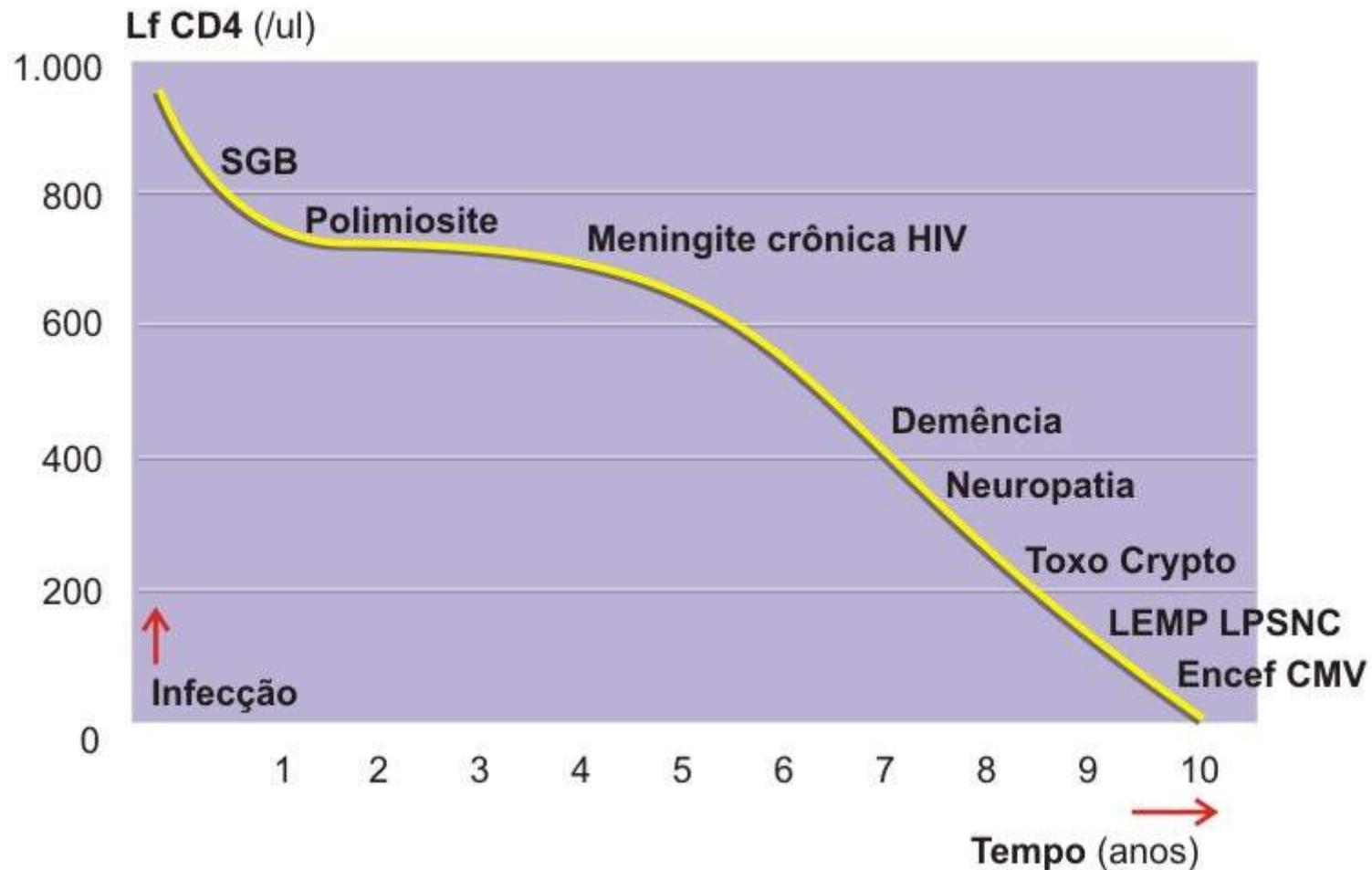
Distúrbios metabólicos

Alterações secundárias ao tratamento (era pós-HAART)

**Proibido reprodução deste material**

■ **Aspectos clínicos**

**Doenças na AIDS de acordo com os níveis séricos de LTCD4+**



## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### Sistema nervoso central

Principal causa *mortis*

60% sinais clínicos

> 80% necropsias

- Infecções oportunistas
- Alterações diretamente relacionadas ao HIV
- Neoplasias
- Alterações vasculares
- Distúrbios metabólicos
- Neuropatologia da AIDS na era da HAART

Proibido reprodução deste material

**Infeções Oportunistas**

✓ **Virais**

✓ **Fungos**

✓ **Parasitárias**

✓ **Bactéria**

**Tuberculose**

*Meningoencefalite*

*Tuberculoma/Abscesso  
tuberculoso*

### Infecções virais

- **Herpes vírus**

Citomegalovírus

Encefalite (E-CMV)  
Ventrículo-ependimite

*Varicella zoster*

- **Vírus JC**

→ Leucoencefalopatia multifocal progressiva

## Vírus Herpes

- *Família: Herpesviridae*

Subfamília *alphaherpesvirinae*

- Vírus *Herpes simplex*: HSV-1 HSV-2
- Vírus *Varicella-zoster* (VZV)

- *Família: Herpesviridae*

Subfamília *betaherpesvirinae*

- *Citomegalovirus*

- *Família: Herpesviridae*

Subfamília *gama herpesvirinae*

- Vírus *Epstein-Barr* (EBV): *linfocriptovírus*

- DNA vírus
- 120 – 200 genes

**Infeção pelo citomegalovírus no SNC**

- **Infeção viral oportunista mais comum**
- **Encefalite (E-CMV)**
- **Ventrículo-ependimite**

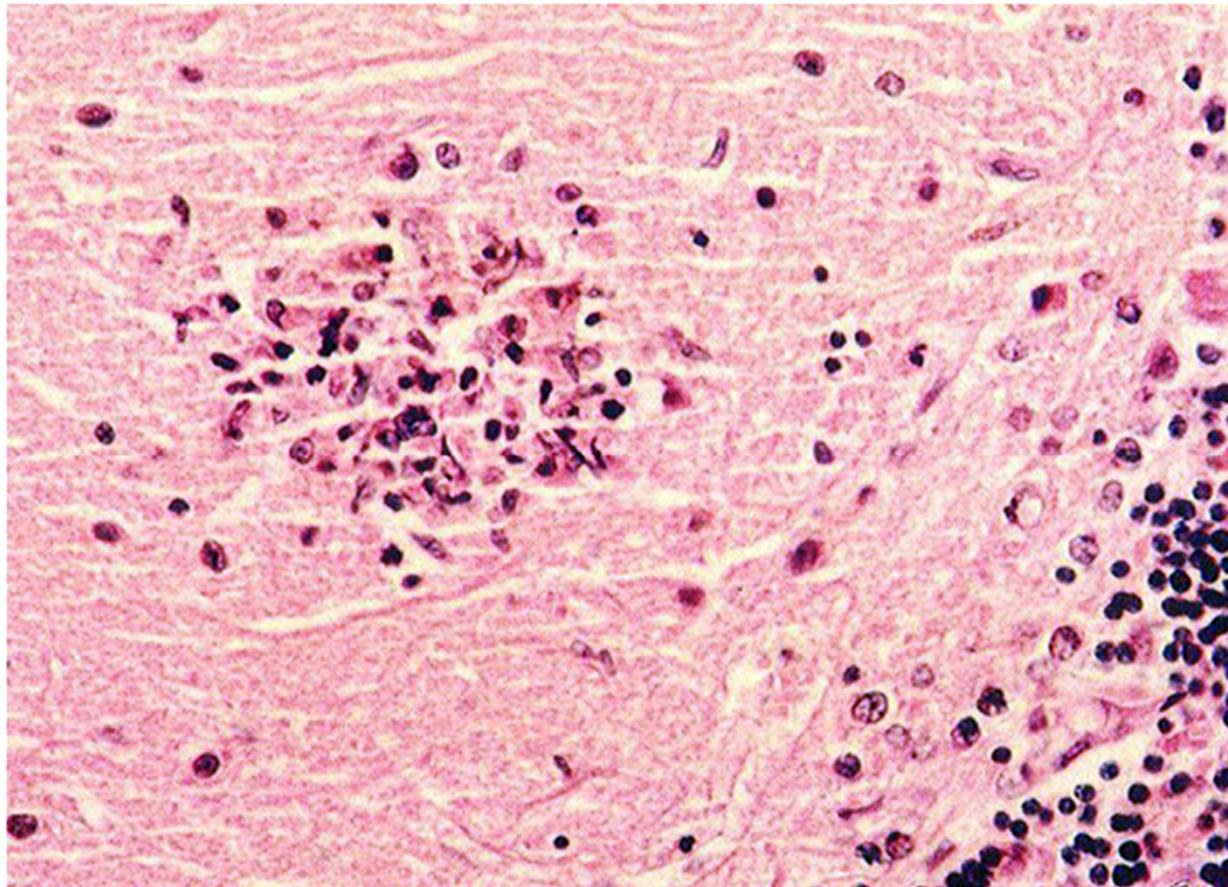
**Encefalite pelo CMV**



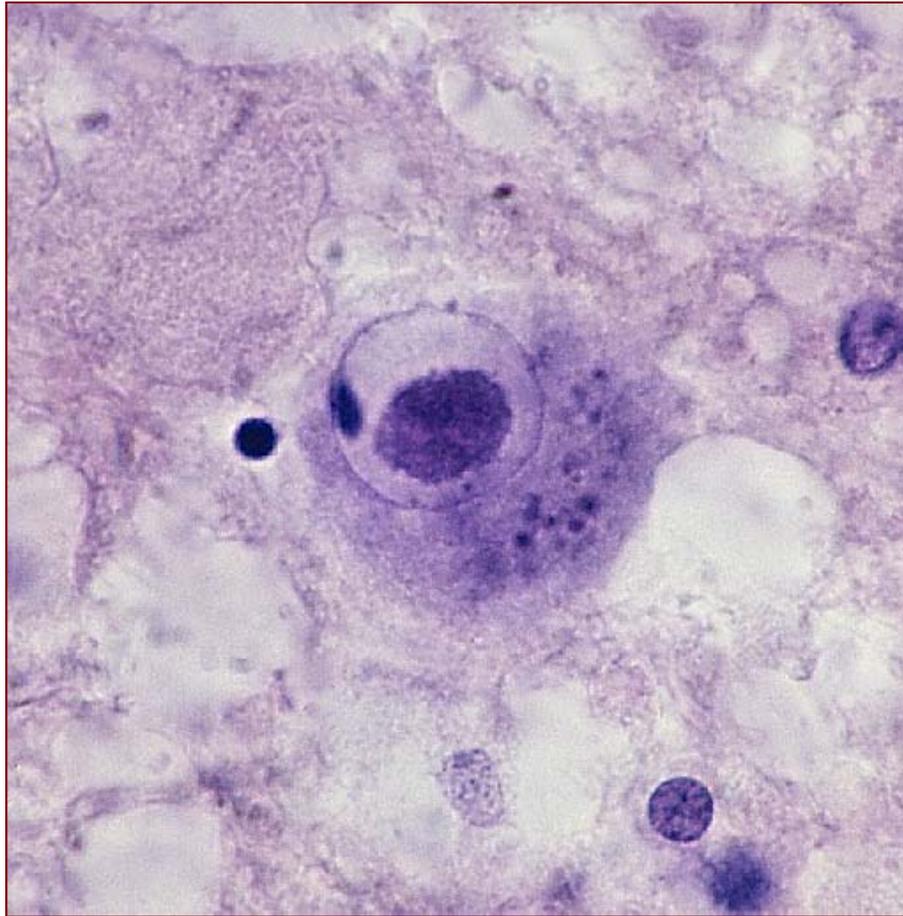
- **Macroscopia**
- **Ausência de alterações**
- **Atrofia cerebral**
- **Dilatação ventricular**

**Encefalite pelo CMV**

**Nódulo microglial**



**Encefalite pelo CMV**

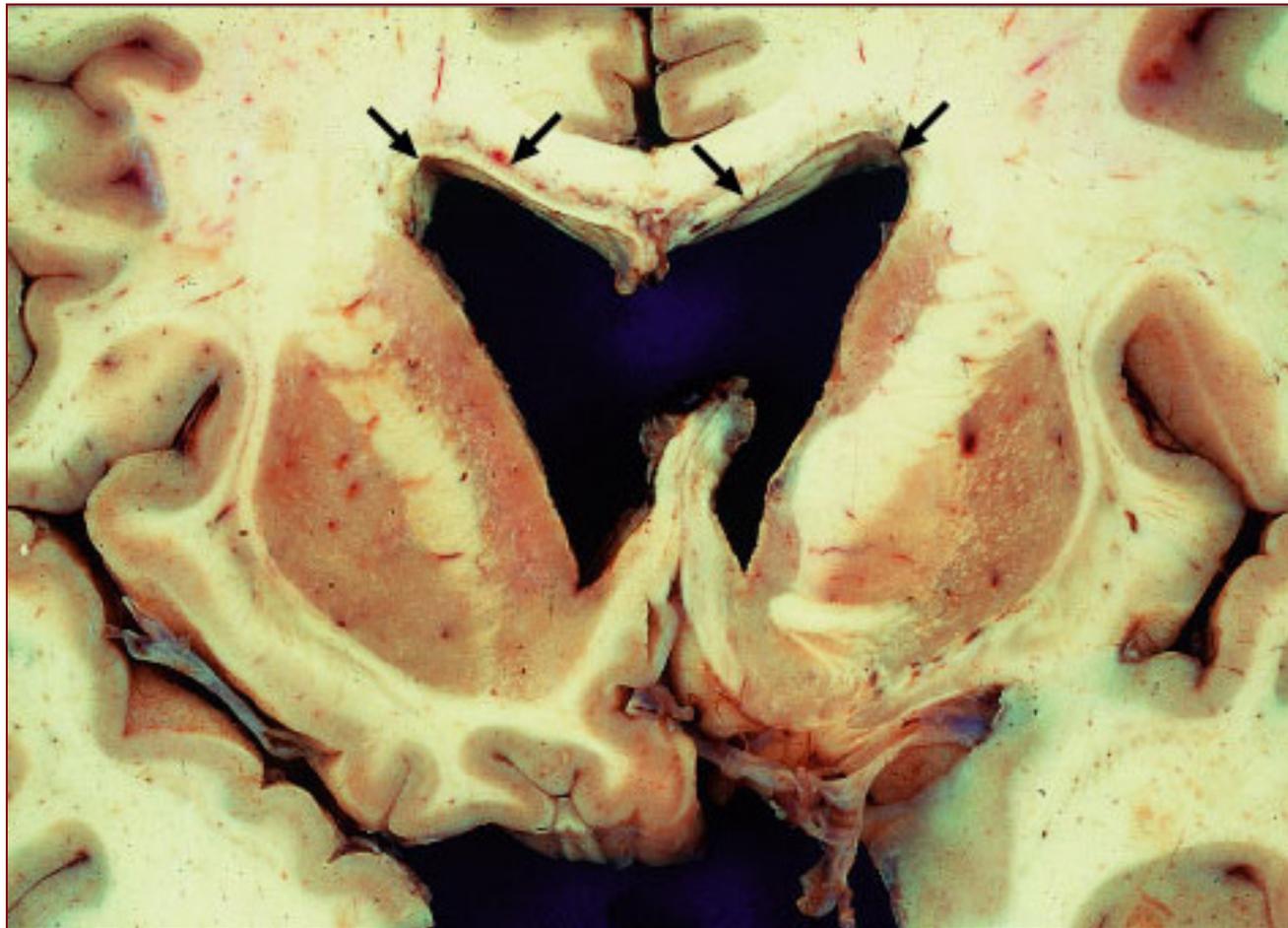


**Célula inclusão  
citomegálica**

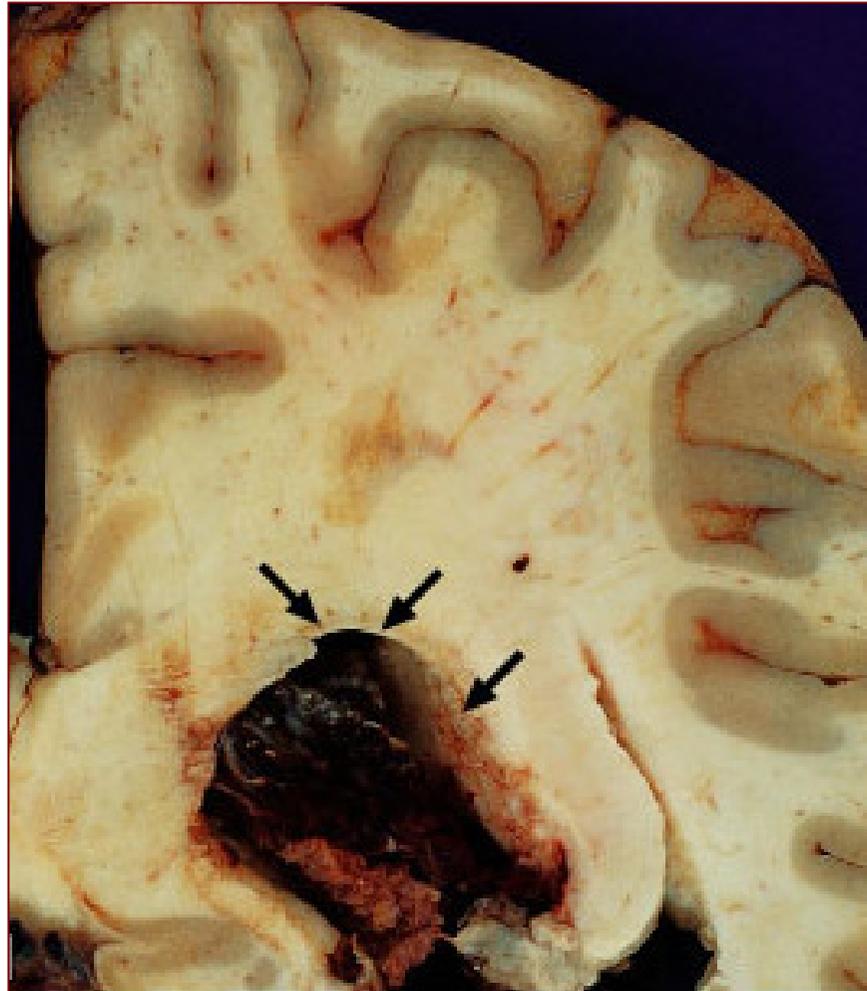
**Ventrículo-Ependimite pelo CMV**



**Ventrículo-Ependimite pelo CMV**



**Ventrículo-Ependimite por CMV**



### Encefalite nodular

- **Macroscopia**
- **Ausência de alterações**

- **Microscopia**
- **Nódulo microglial denso**
- **Ausência de agente infeccioso**
- **Infecção sistêmica pelo CMV**

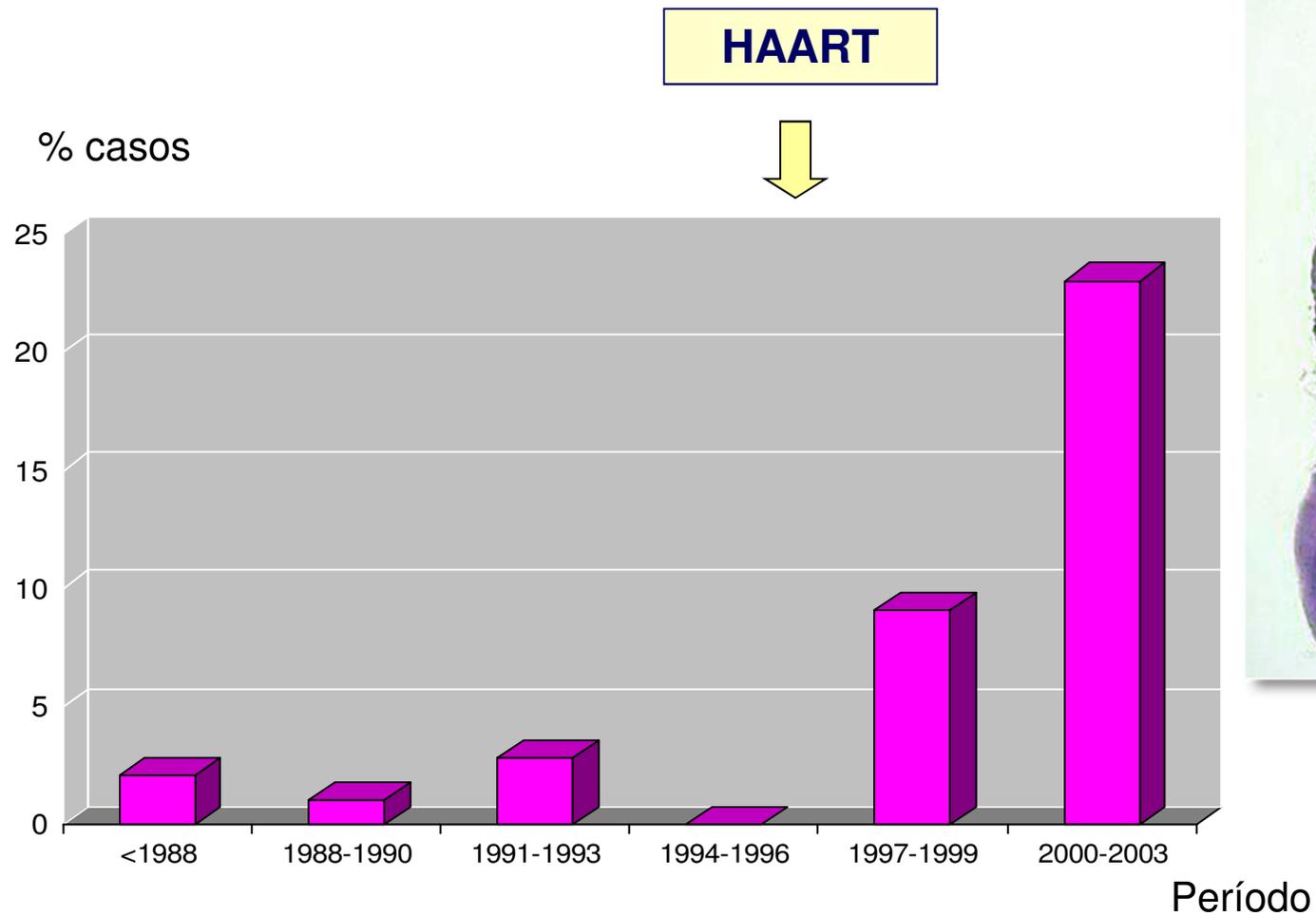
### *Herpes simplex, tipo I e II e Varicella-zoster*

- **Poucos casos**
- **Achados não diferem dos casos imunocompetentes**

**Proibido reprodução deste material**

## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### Aumento da incidência de encefalite pela *Varicella zoster*



## **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

- **Rara, oportunista, causada pelo vírus JC, Papova vírus**
- **Incidência 4% dos casos**
- **Infecta oligodendrócitos**
- **Desmielinização multifocal e progressiva. Unifocal em 23% casos**
- **Lesões restritas em substância branca que podem simular neoplasia**

**Proibido reprodução deste material**

### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

➤ **Quadro clínico:**

Ausência de febre ou cefaléia

Sinais focais: mono e hemiparesia. Comprometimento da fala, visão e Motricidade. Alteração cognitiva e demência.

➤ **Evolução: semanas a meses**

➤ **Contagem de linfócito TCD4 < 100 células**

➤ **LCR: normal**

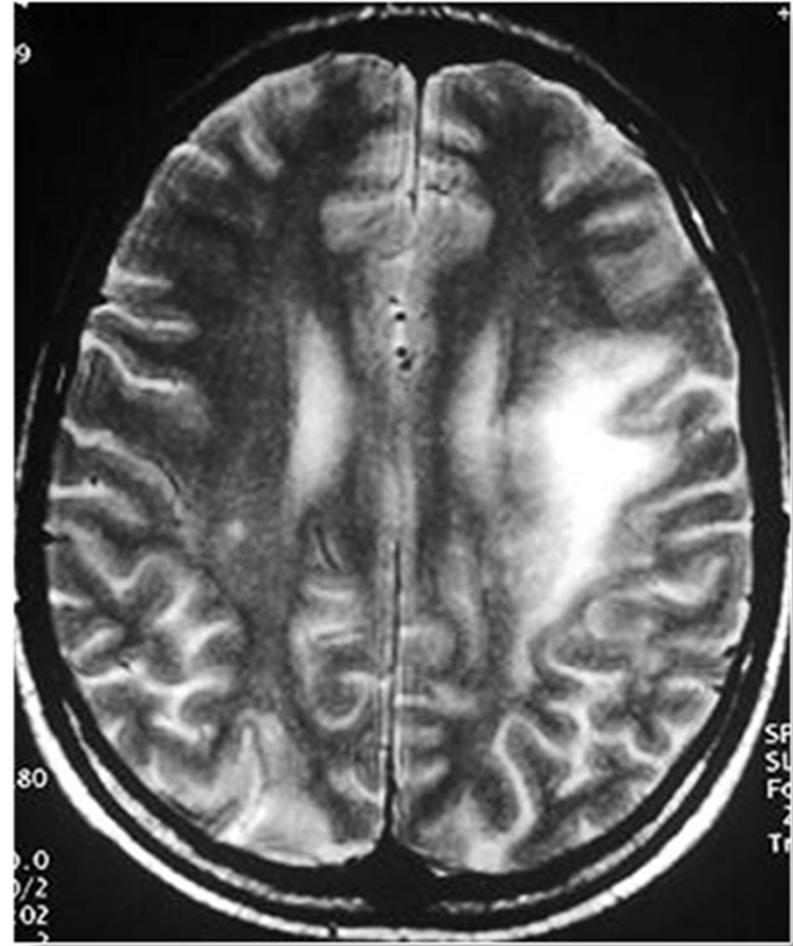
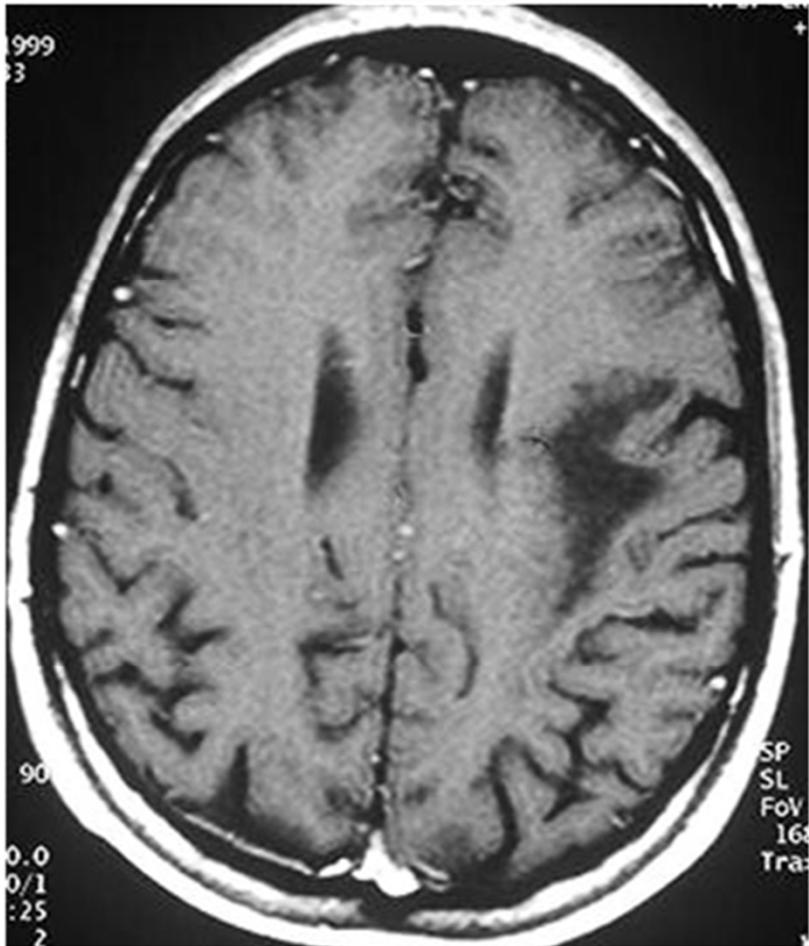
PCR de vírus JC positivo 80%

➤ **Diagnóstico definitivo**

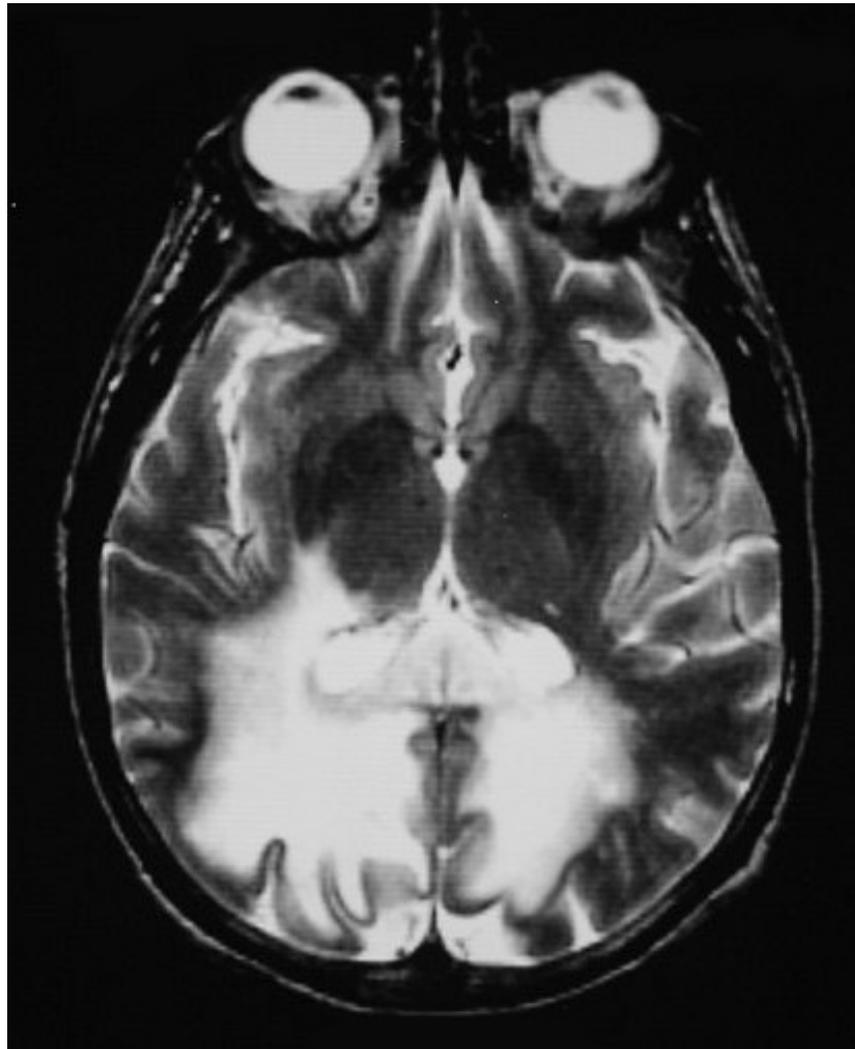
Biópsia cerebral: imuno-histoquímica ou hibridação *in situ* para vírus JC.

**Proibido reprodução deste material**

**Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

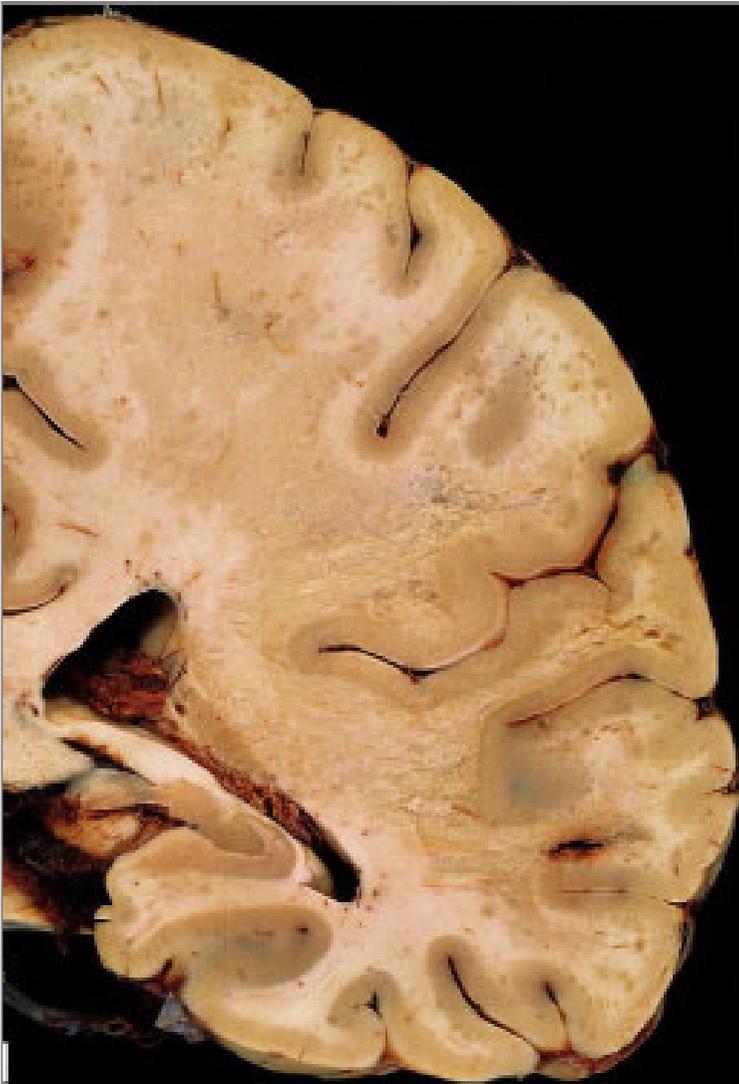


**Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

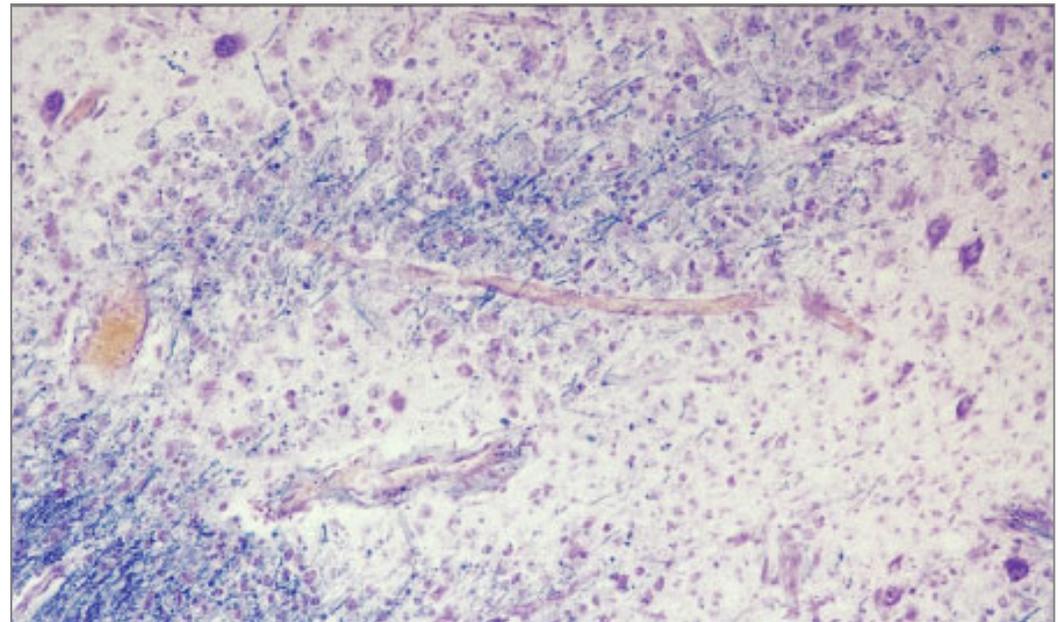


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

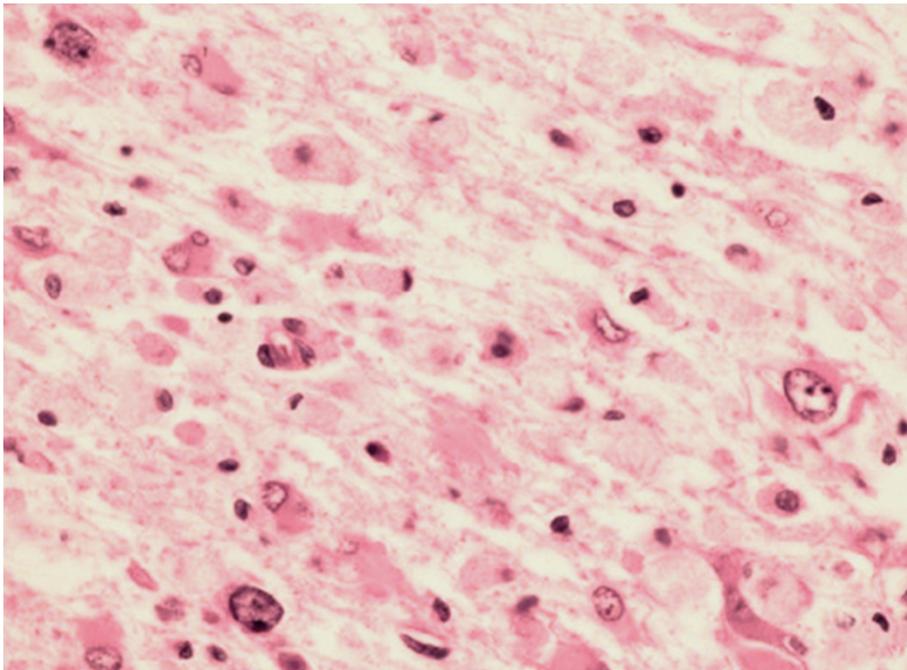


### Área desmielinização

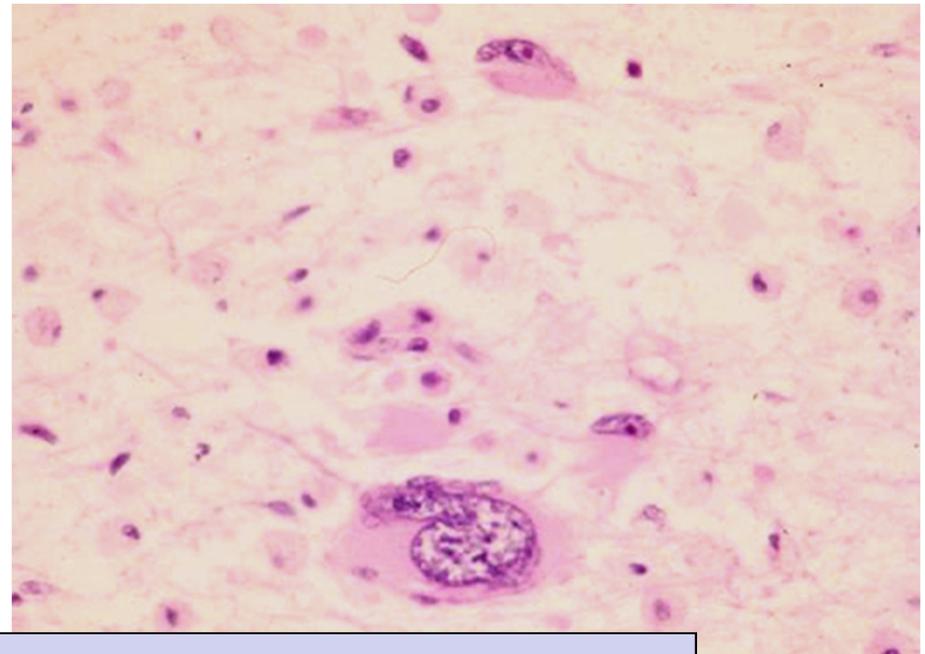


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

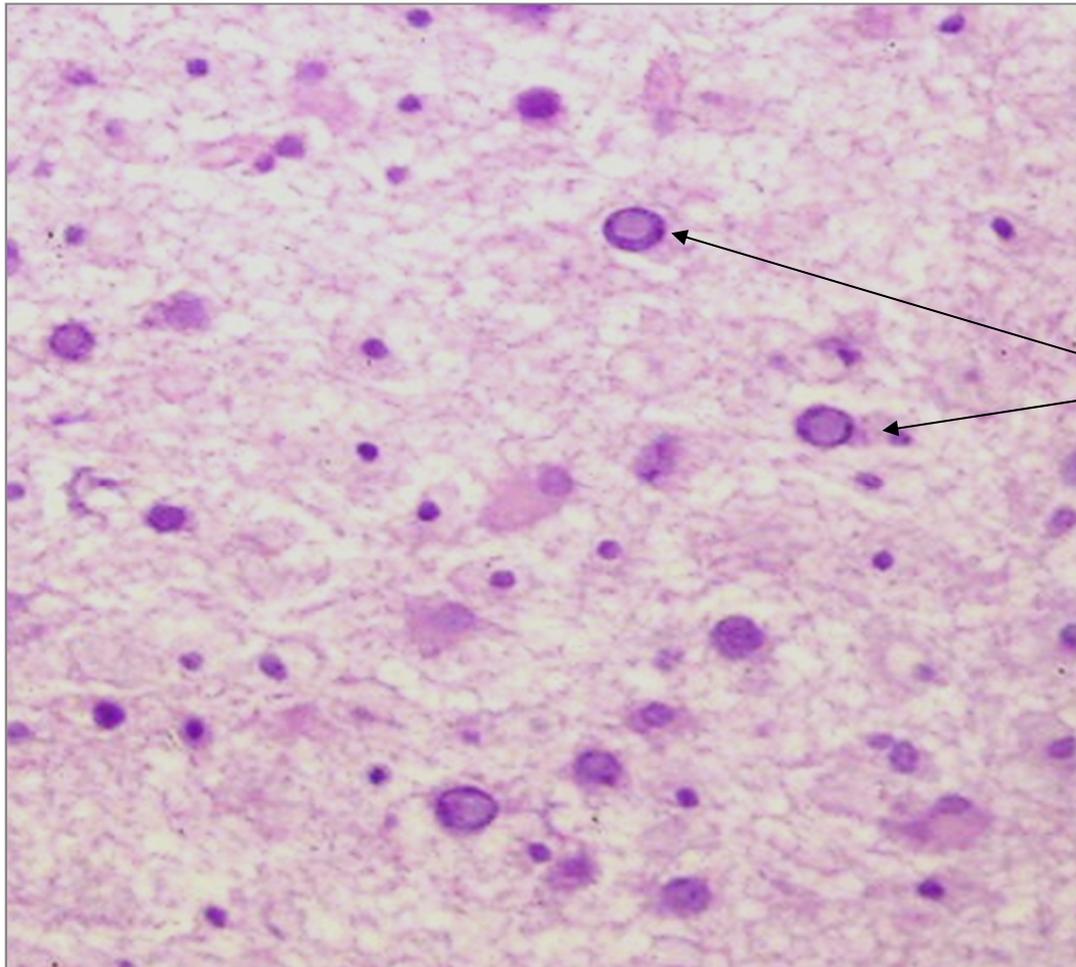


**Astrócito aberrante**



**Proibido reprodução deste material**

**Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**



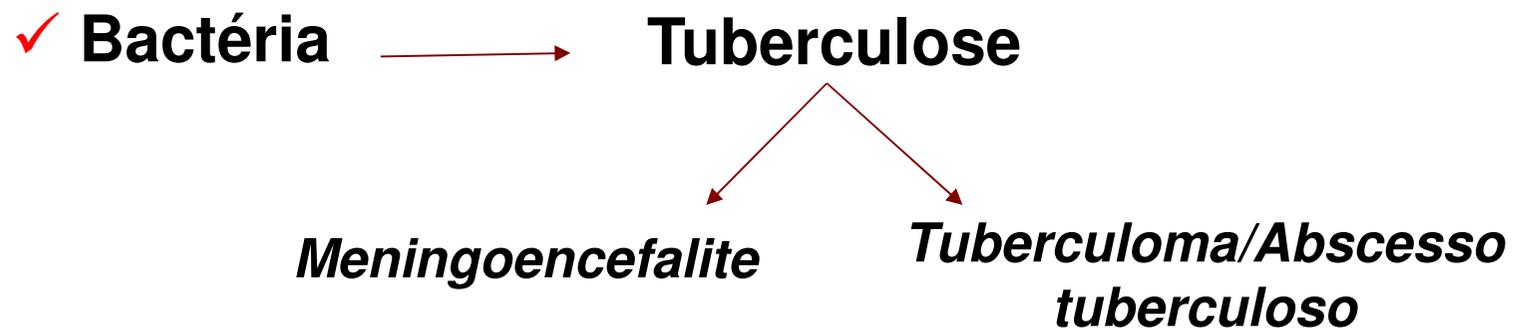
**Inclusão viral  
oligodendroglia**

**Infeções Oportunistas**

✓ **Virais**

✓ **Fungos**

✓ **Parasitárias**



### **Criptococose**

- **Segunda infecção oportunista mais freqüente**
- **Freqüência: 8 a 10%**
- **Quadro Clínico:**
  - Febre, cefaléia, vígil (75%)**
  - Convulsões (10%)**
  - Febre, alterações visuais, rigidez de nuca, sinais focais**
- **Evolução: < 2 semanas**
- **Contagem de CD4 < 100 células**

### Meningite criptocócica

#### ➤ TC/RNM

- Habitualmente normal. Outros achados: edema, aumento dos ventrículos (hidrocefalia obstrutiva), realce pós-contraste das meninges

#### ➤ LCR

- Células: 0-100 (mononucleares)
- Proteínas: 30-150 mg/dl
- Tinta da China (nanquim): 60-80% ++
- Cultura Positiva: 95-100%
- Antígeno criptocócico +

## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

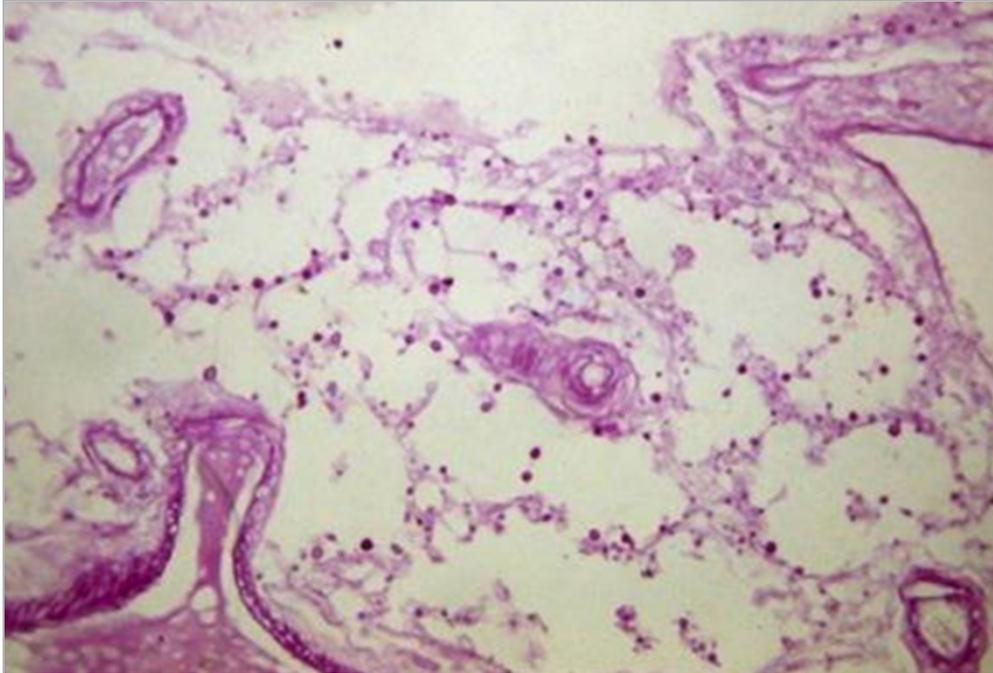
### Meningite criptocócica



**Meningite criptocócica**

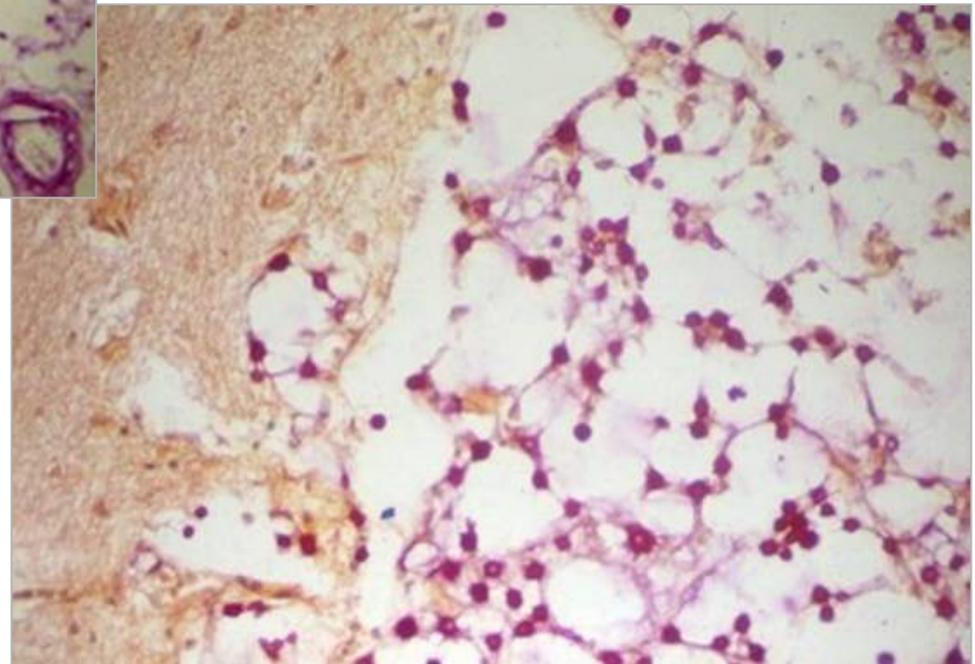


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

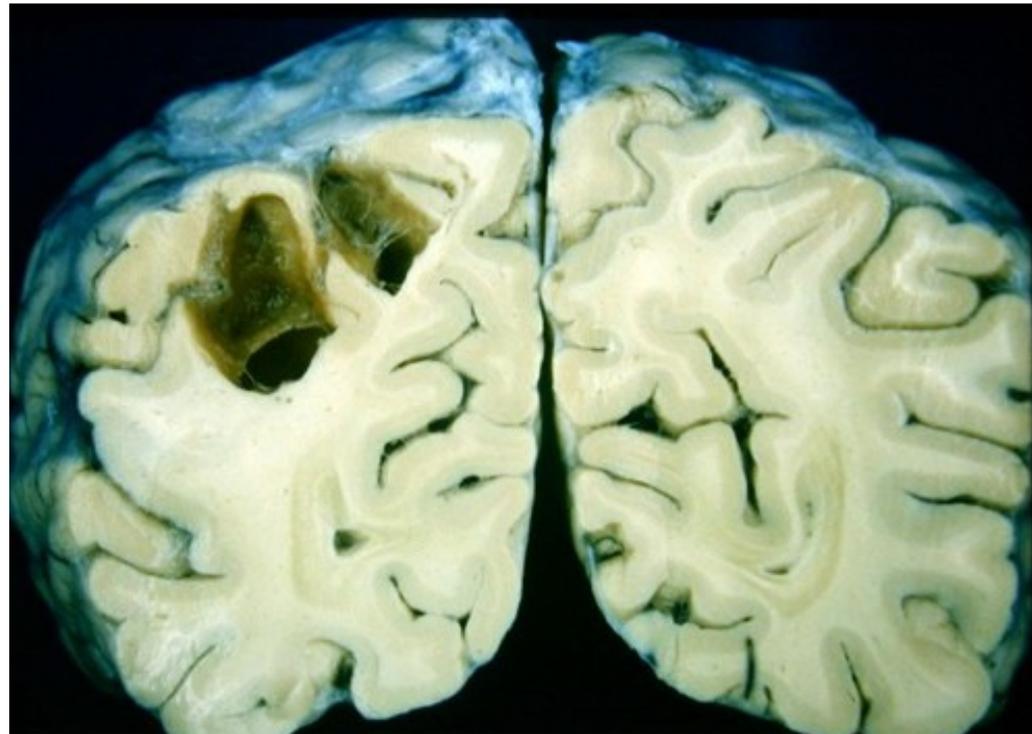


**Criptococose**

***PAS - Mucicarmin***



**Criptococose**

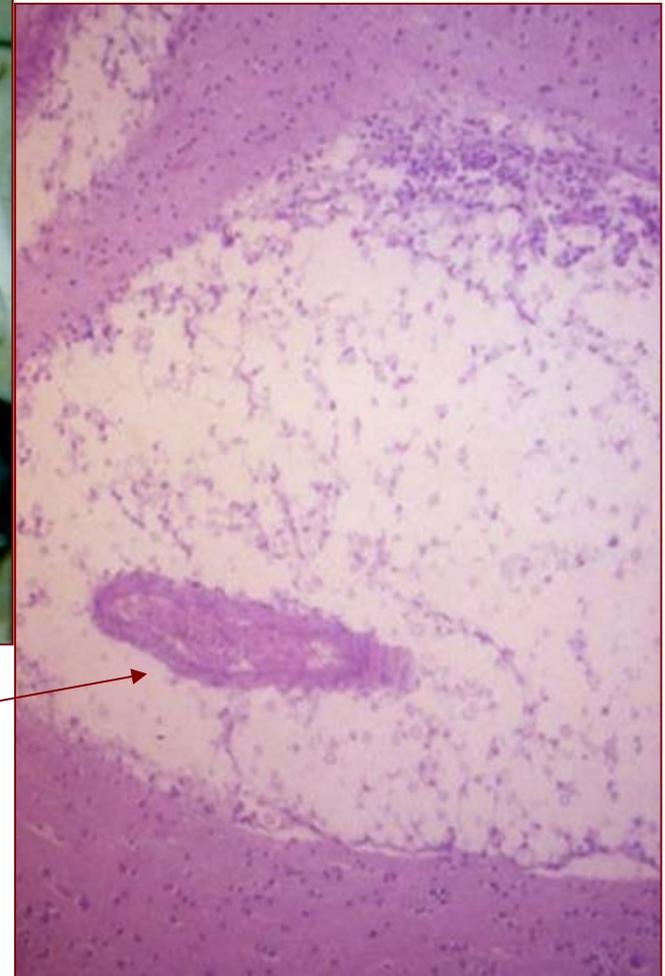


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

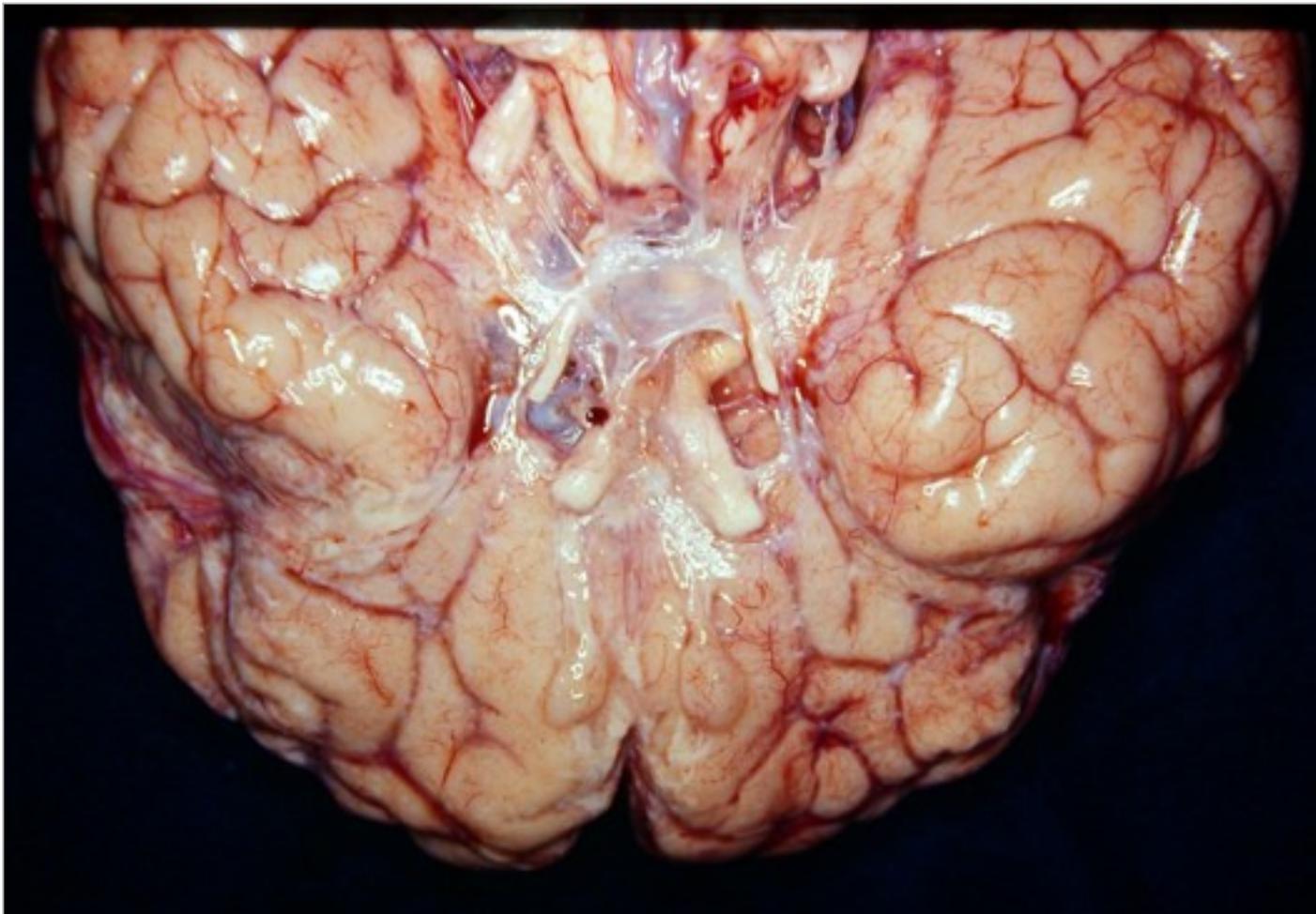


**Criptococose**

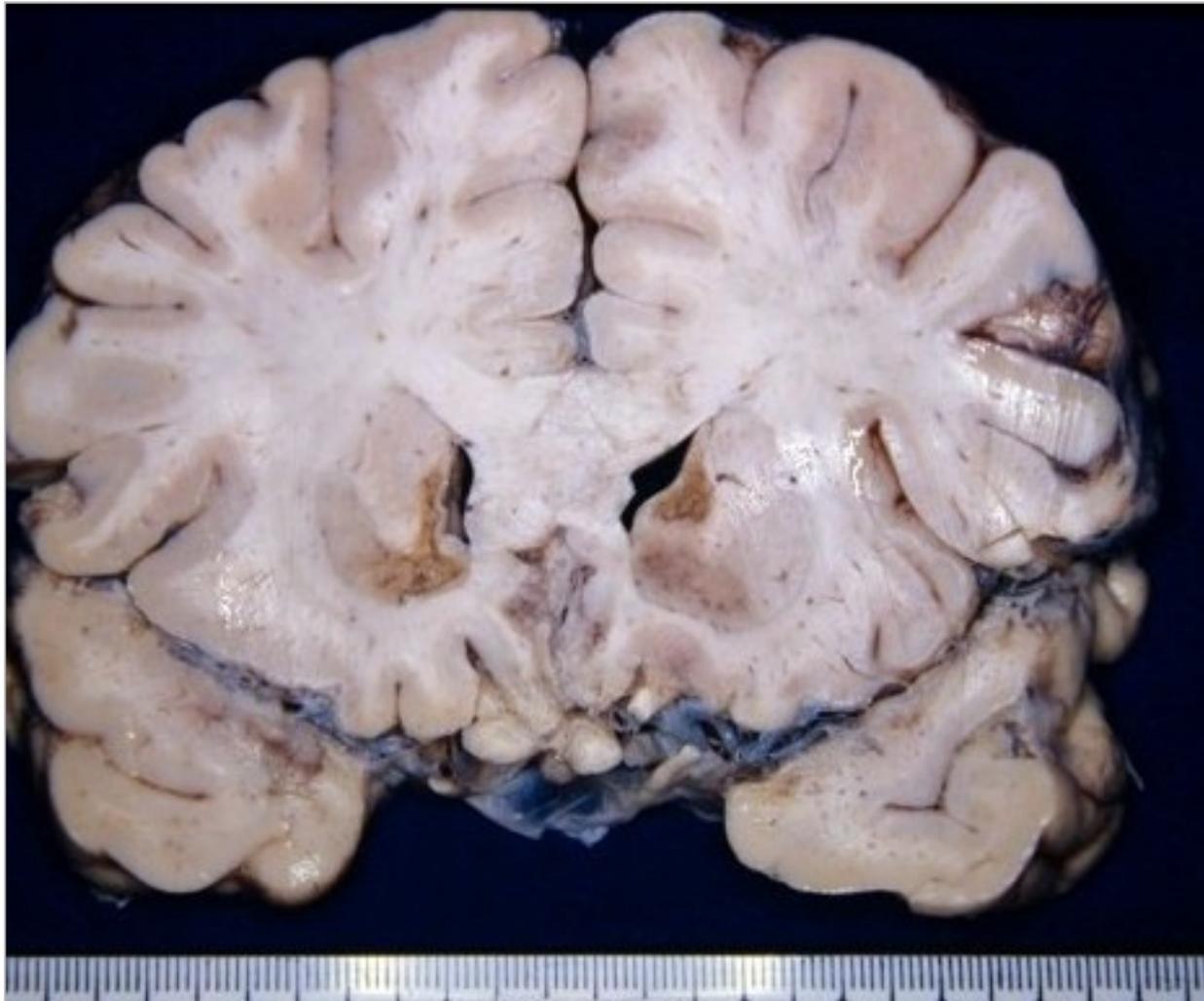
**ESPAÇO  
PERIVASCULAR**



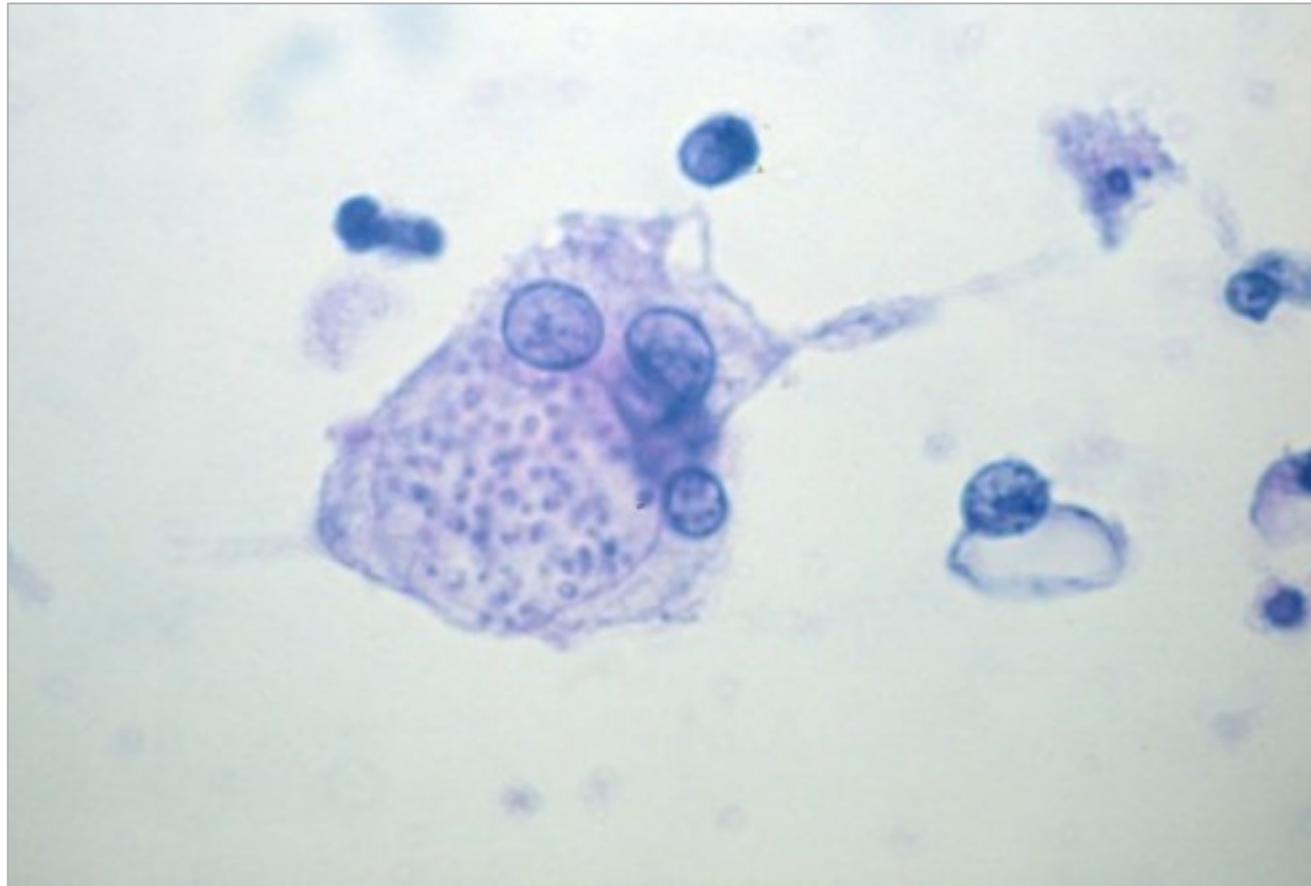
## **Histoplasmose**



**Histoplasmoze**

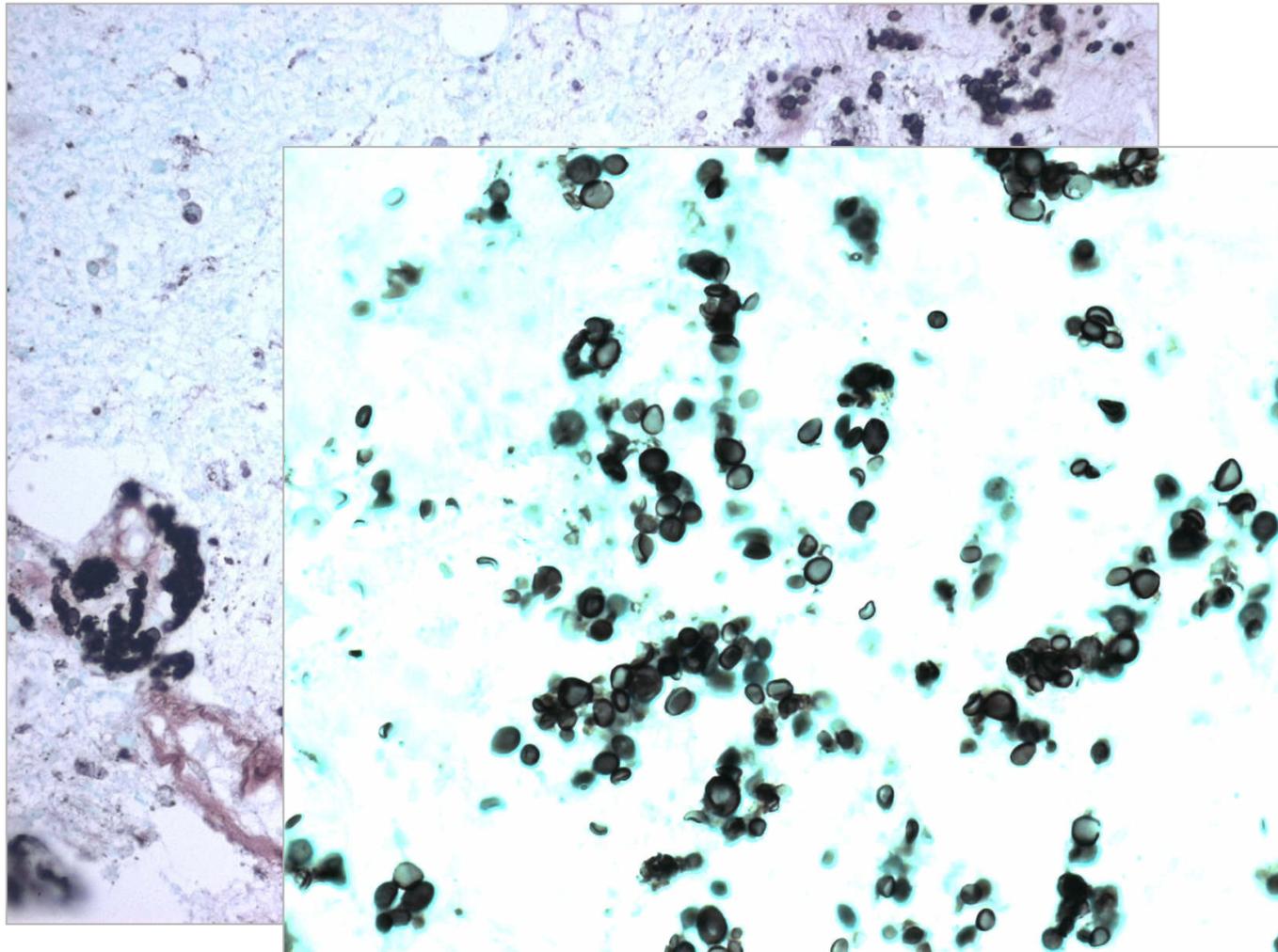


**Histoplasmosose**

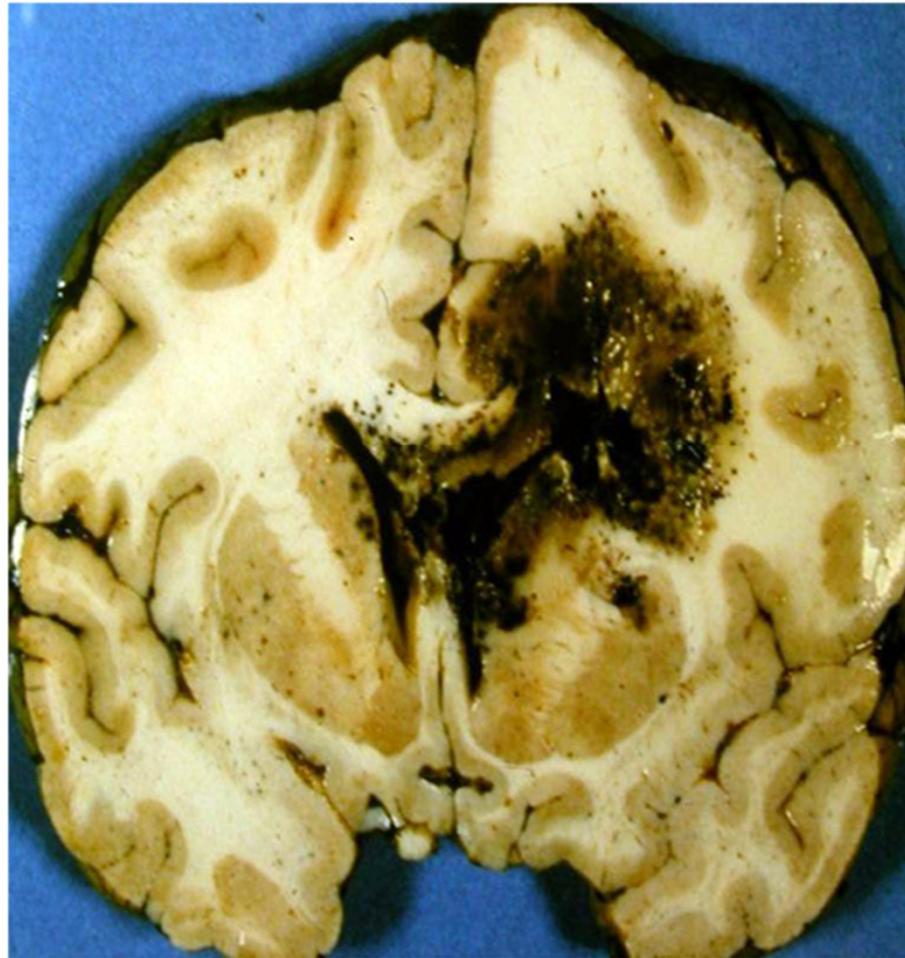


**Proibido reprodução deste material**

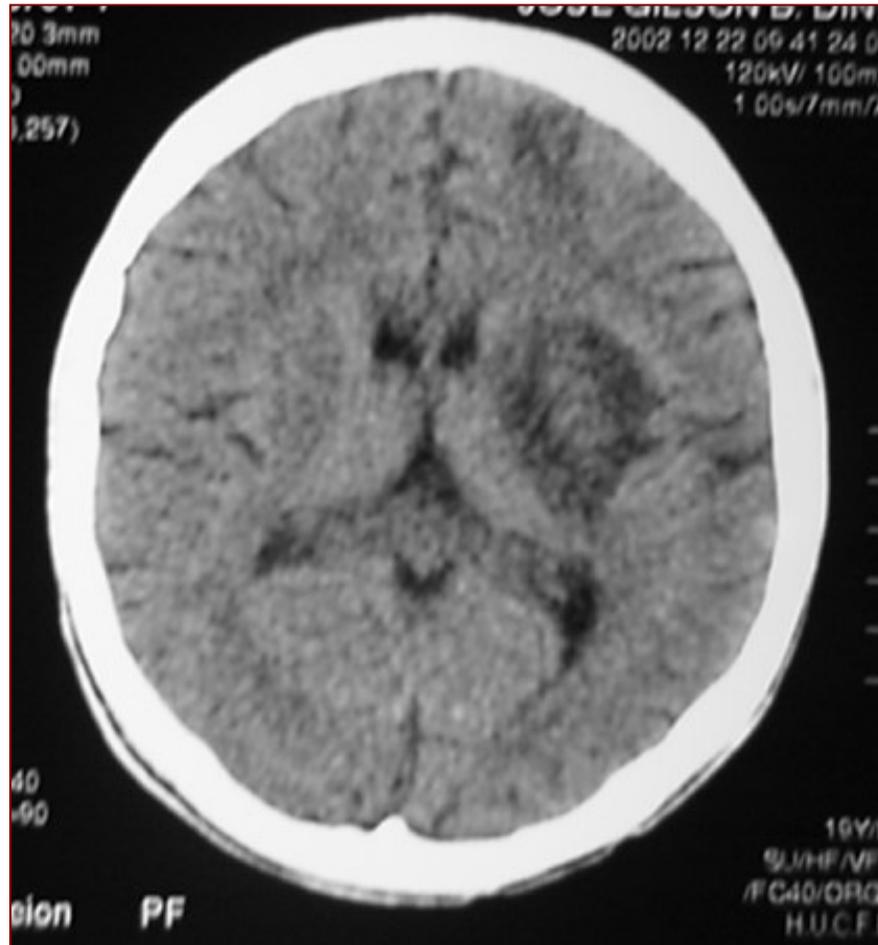
**Histoplasmosose**



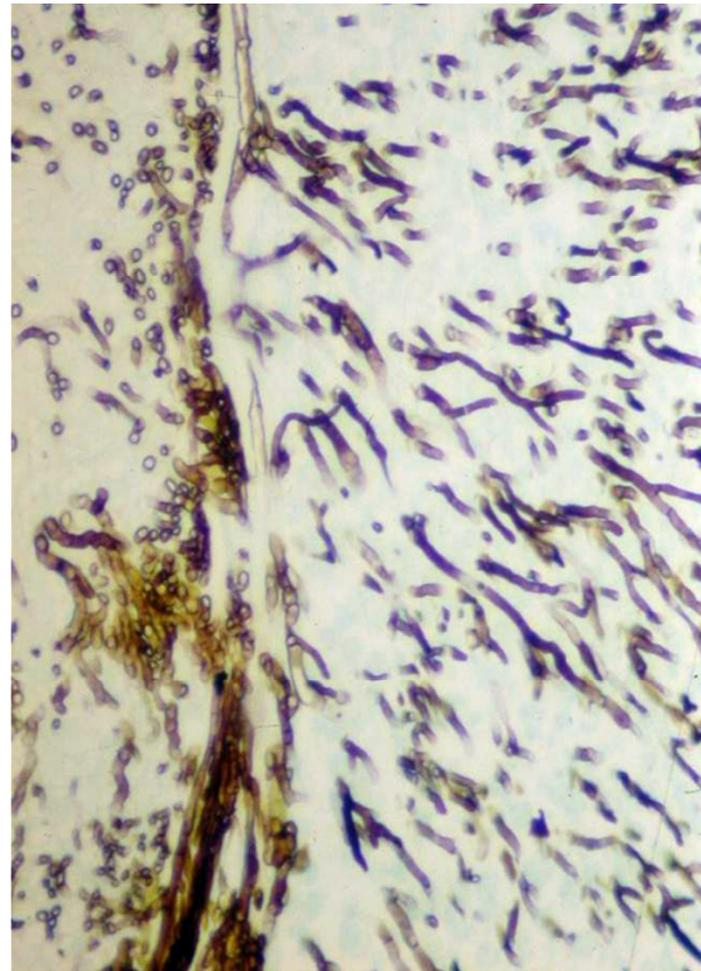
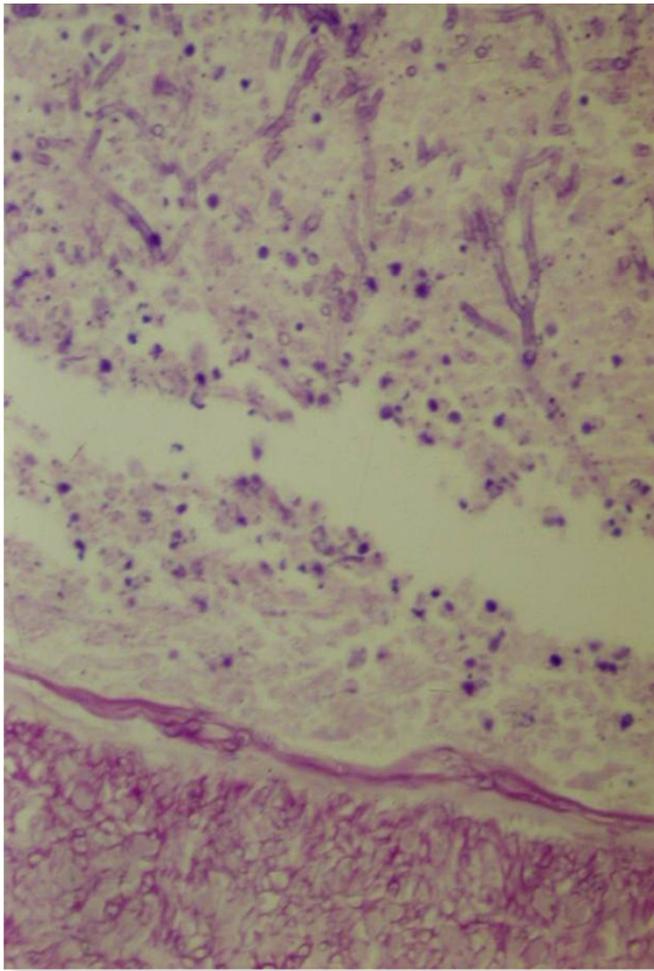
**Aspergilose**



Aspergilose



**Aspergilose**



## Infecções Oportunistas

✓ Virais

✓ Fungos

✓ Parasitárias

✓ Bactéria

→ Tuberculose

↙  
*Meningoencefalite*

↘  
*Tuberculoma/Abscesso  
tuberculoso*

**Infeções Oportunistas**

- **Infeções por protozoários**
- **Amebíase**
  - **Toxoplasmose**
  - **Doença de Chagas**

**Proibido reprodução deste material**

### Toxoplasmose

- Infecção oportunista não viral mais freqüente
- Principal causa de lesão focal
- Quadro clínico
  - Déficit neurológico focal (80%), convulsões (20%)
  - Febre, cefaléia, diminuição do nível da consciência
- Evolução: < 2 semanas
- Contagem de CD4+ < 100 células/mm<sup>3</sup>
- Impacto pequeno da HAART na incidência de neurotoxoplasmose

### Toxoplasmose

#### ➤ LCR

- Normal em 30–40%
- Proteínas: 10-150 mg/dl
- Células: 0 – 40 (mononucleares)
- PCR para *Toxoplasma gondii* (sensibilidade de 50% apenas)

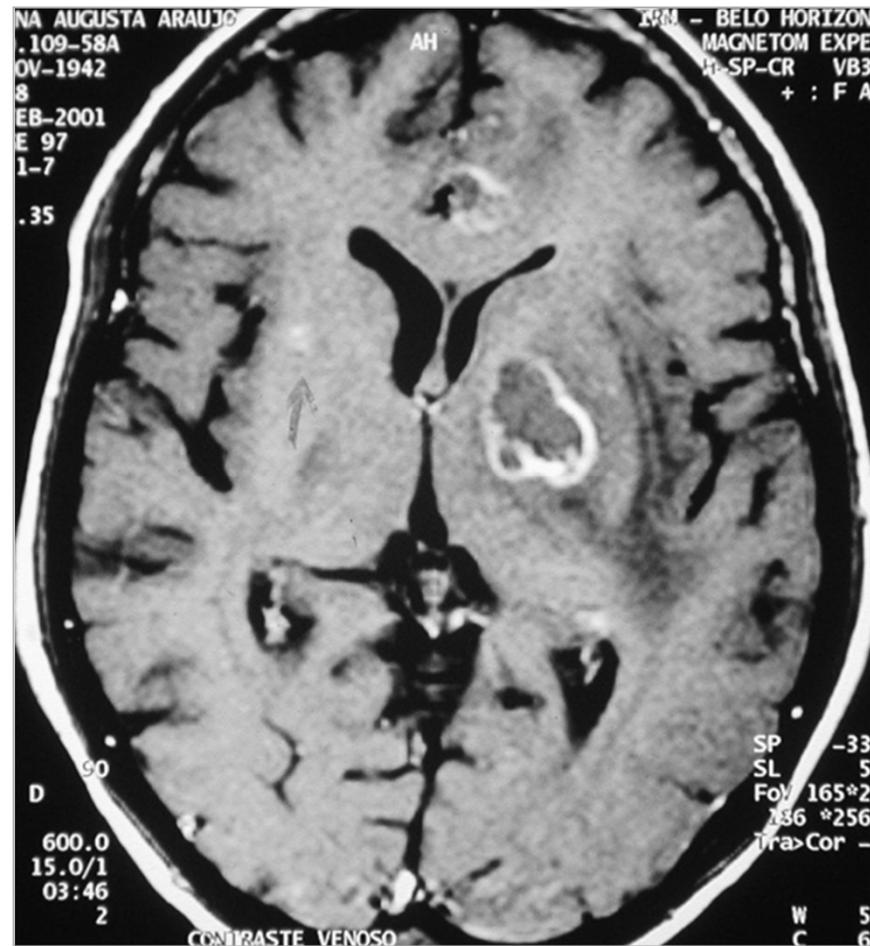
#### ➤ Outros exames

- Repetir imagem em 2 semanas (>85% resposta ao tratamento)
- Diagnóstico definitivo: biópsia cerebral

**Proibido reprodução deste material**

## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

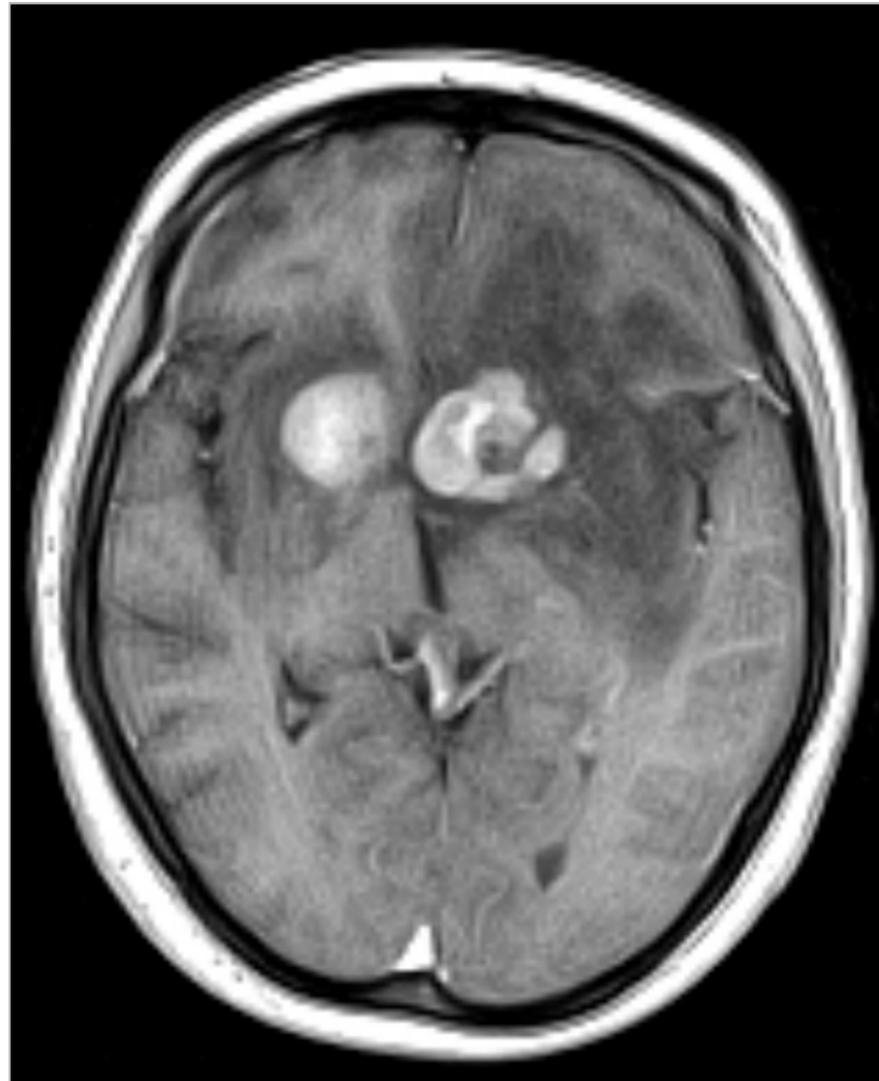
### Toxoplasmose



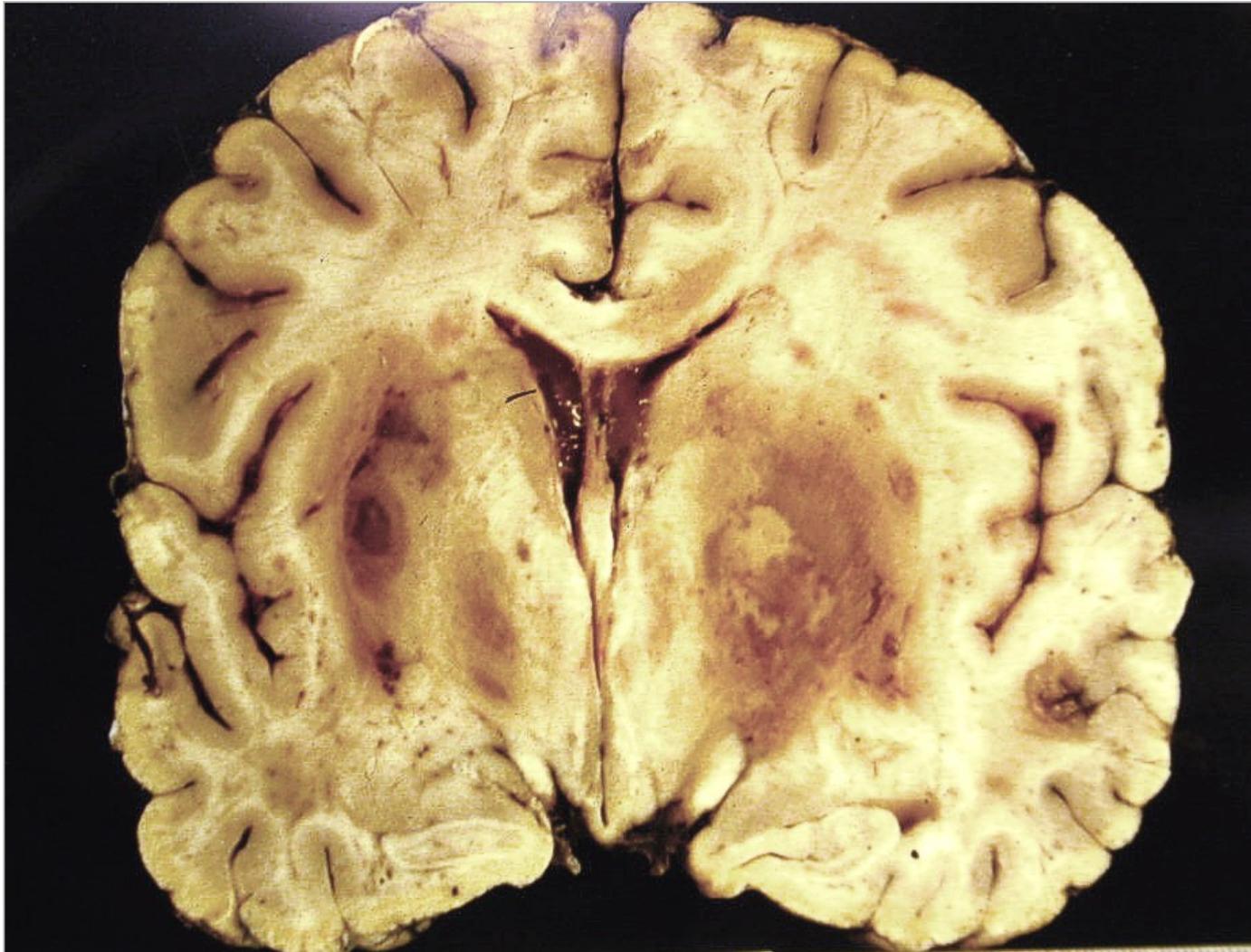
## Toxoplasmose

### TC/RNM

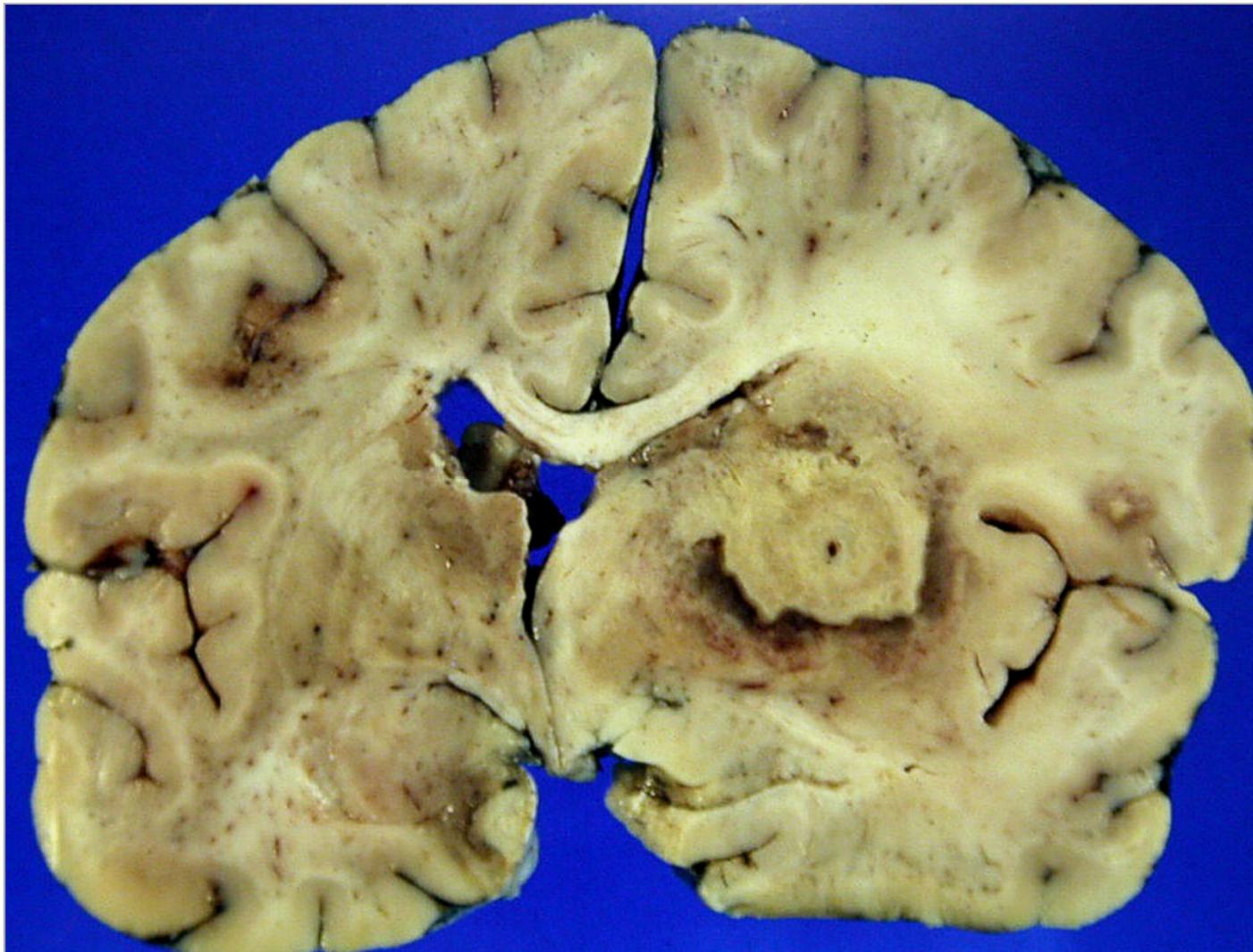
- Lesões geralmente múltiplas com reforço em anel pós-contraste
- Núcleos da base, com edema peri-lesional



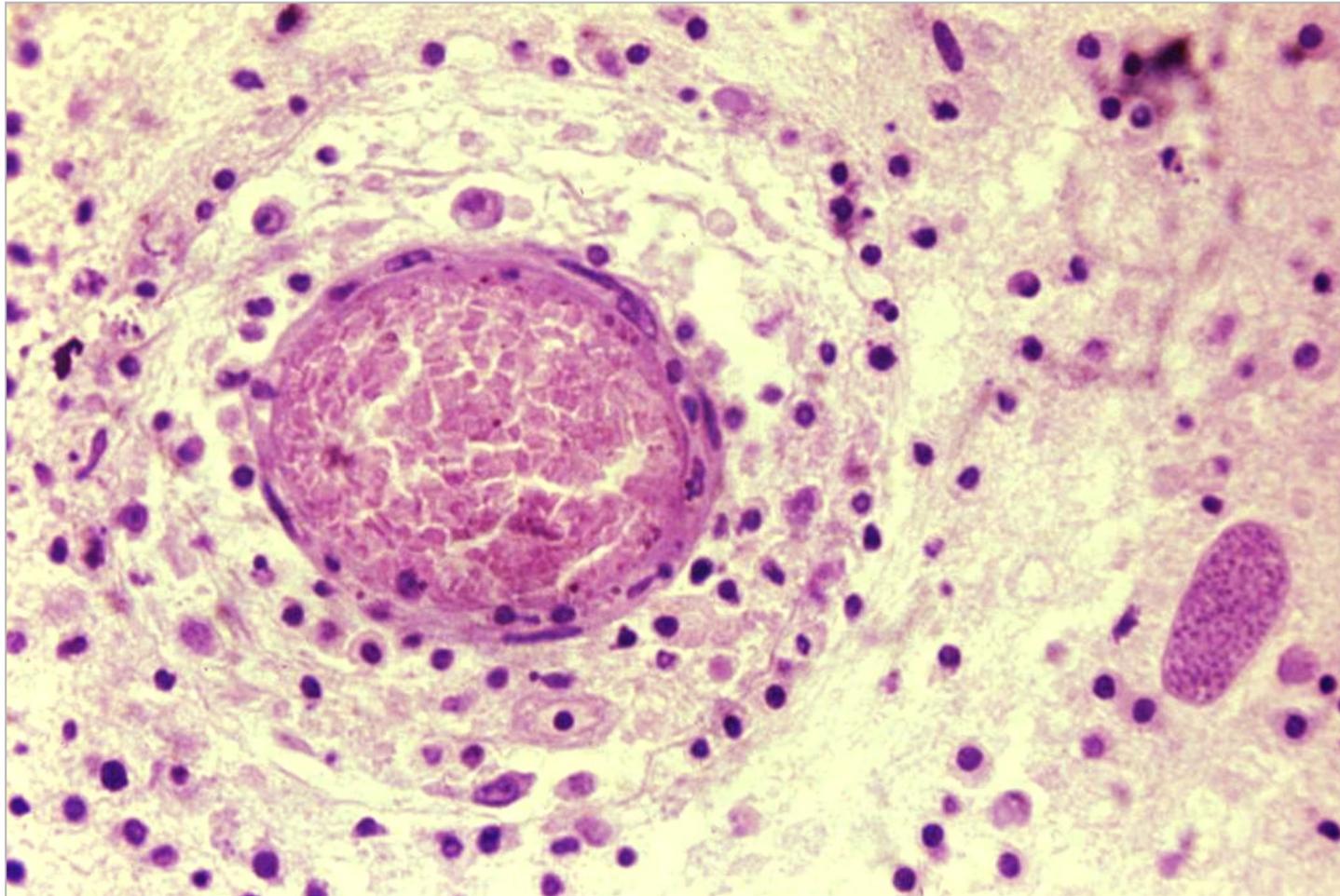
**Toxoplasmose**



**Toxoplasmose**



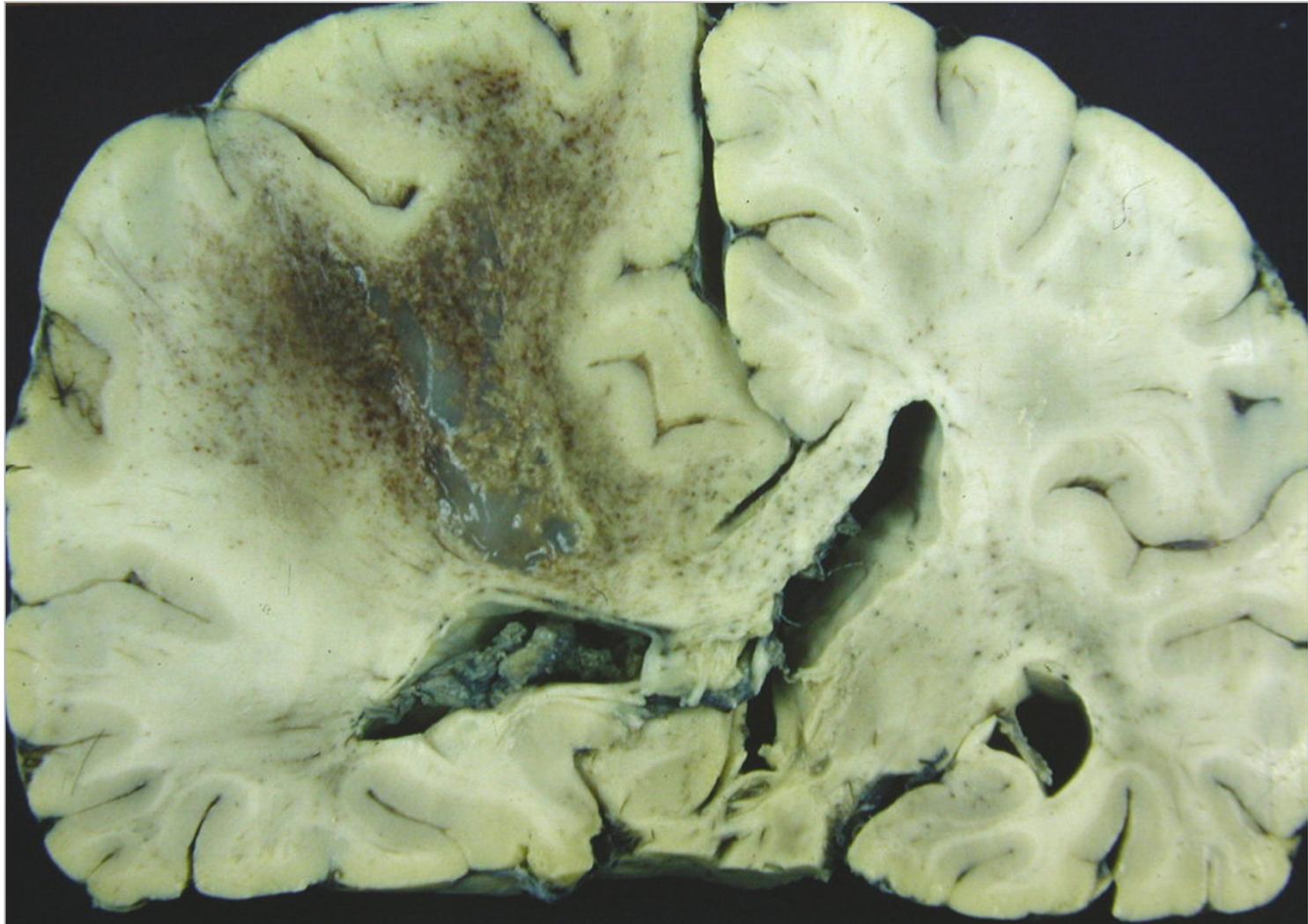
**Toxoplasmose**



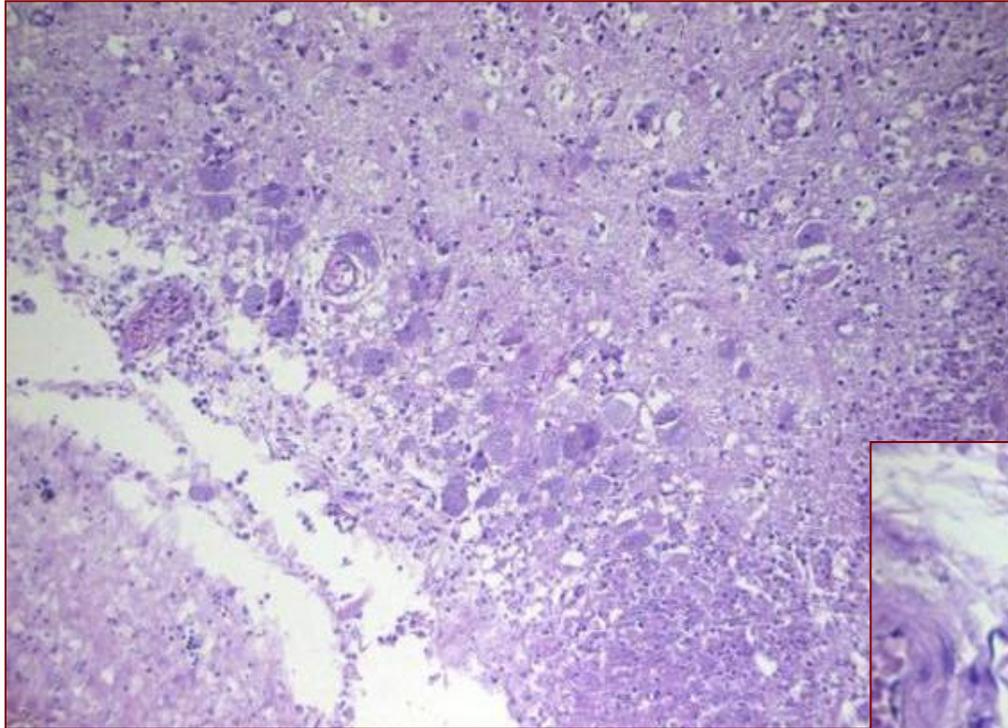
### Doença de Chagas

- SNC: Local mais comum da reativação da doença
- Quadro clínico:
  - Febre, cefaléia, fotofobia, crise convulsiva, vômitos
  - Déficit neurológico focal
- Contagem de CD4 < 100
- CT/RNM: lesões múltiplas ou únicas, hipodensas, em região subcortical envolvendo predominantemente substância branca
- Exames:
  - RIF para Chagas sangue
  - Pesquisa direta do parasita no LCR e no sangue

**Doença de Chagas**

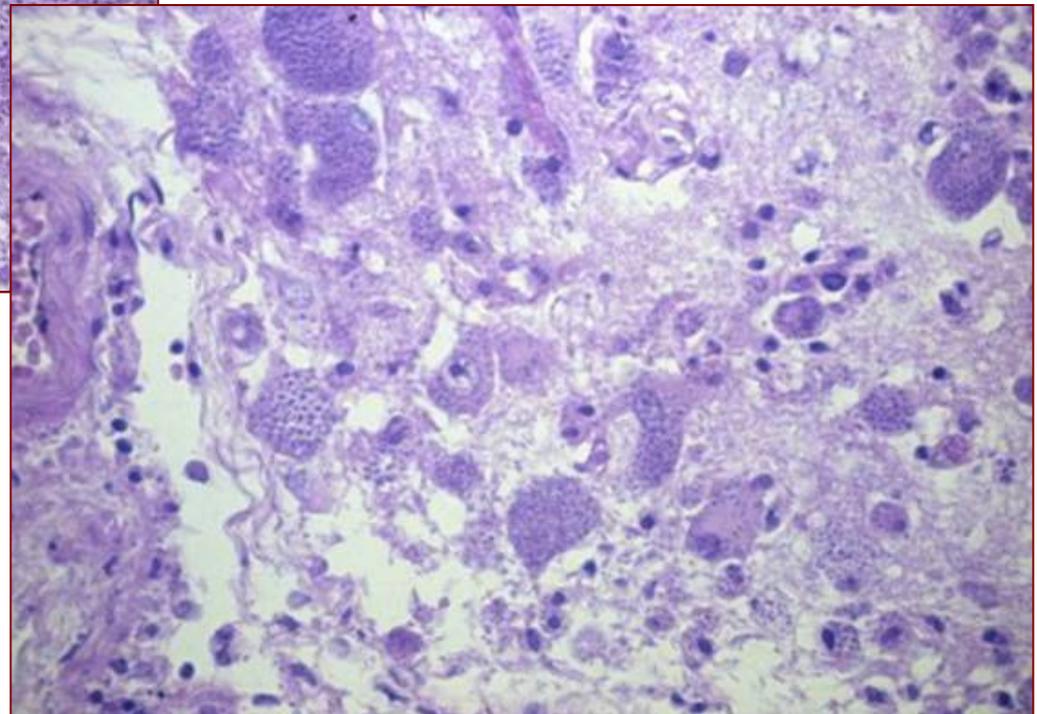


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

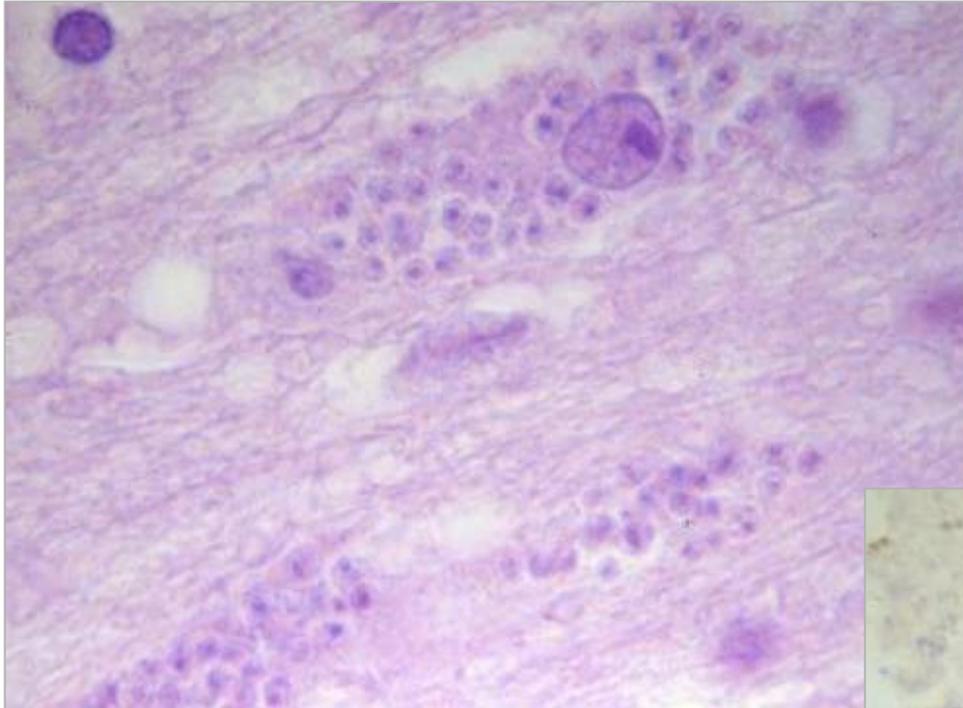


**Doença de Chagas**

*Trypanosoma cruzi*

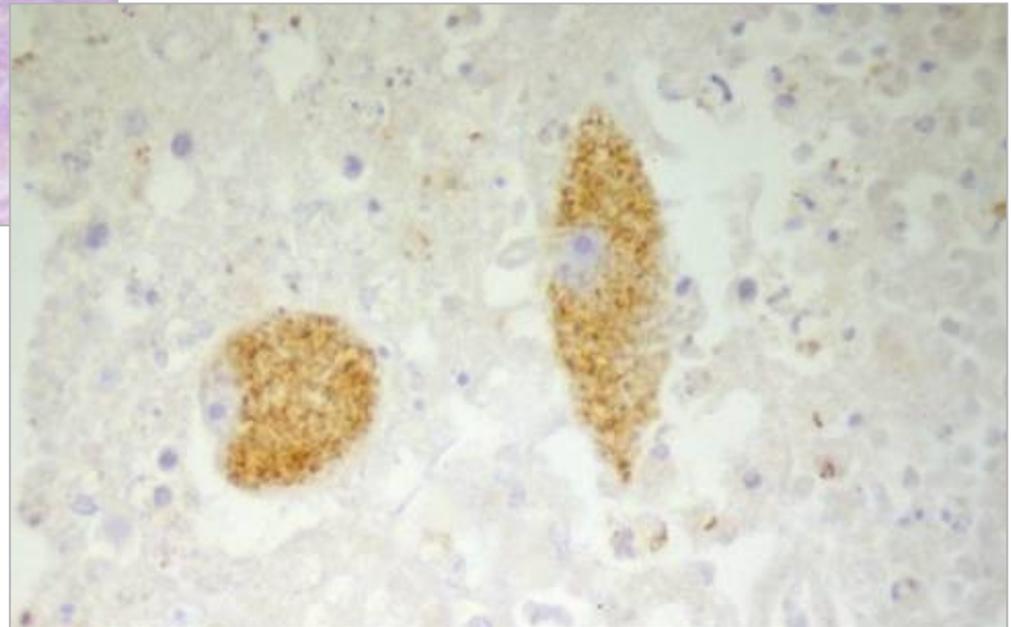


## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



### Doença de Chagas

**Imuno-histoquímica  
anticorpo anti - *T cruzi***



## Infecções Oportunistas

- ✓ Virais
- ✓ Fungos
- ✓ Parasitárias

✓ Bactéria → Tuberculose

*Meningoencefalite*

*Tuberculoma/Abscesso  
tuberculoso*

### Tuberculose na AIDS

- **Freqüência**
  - 0,5% a 1%
- **Quadro Clínico**
  - Déficits focais (20%), sinais de irritação meníngea
  - Cefaléia, diminuição do nível de consciência
- **Sangue**
  - Contagem de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>
- **LCR**
  - normal 5-10%
  - Proteínas: normal a 500 mg/dL      - Glicose: 4-40 mg/dL
  - Leucometria: 5-2.000 células (60-70% mononucleares)
  - **Pesquisa de BAAR + em apenas 20%**

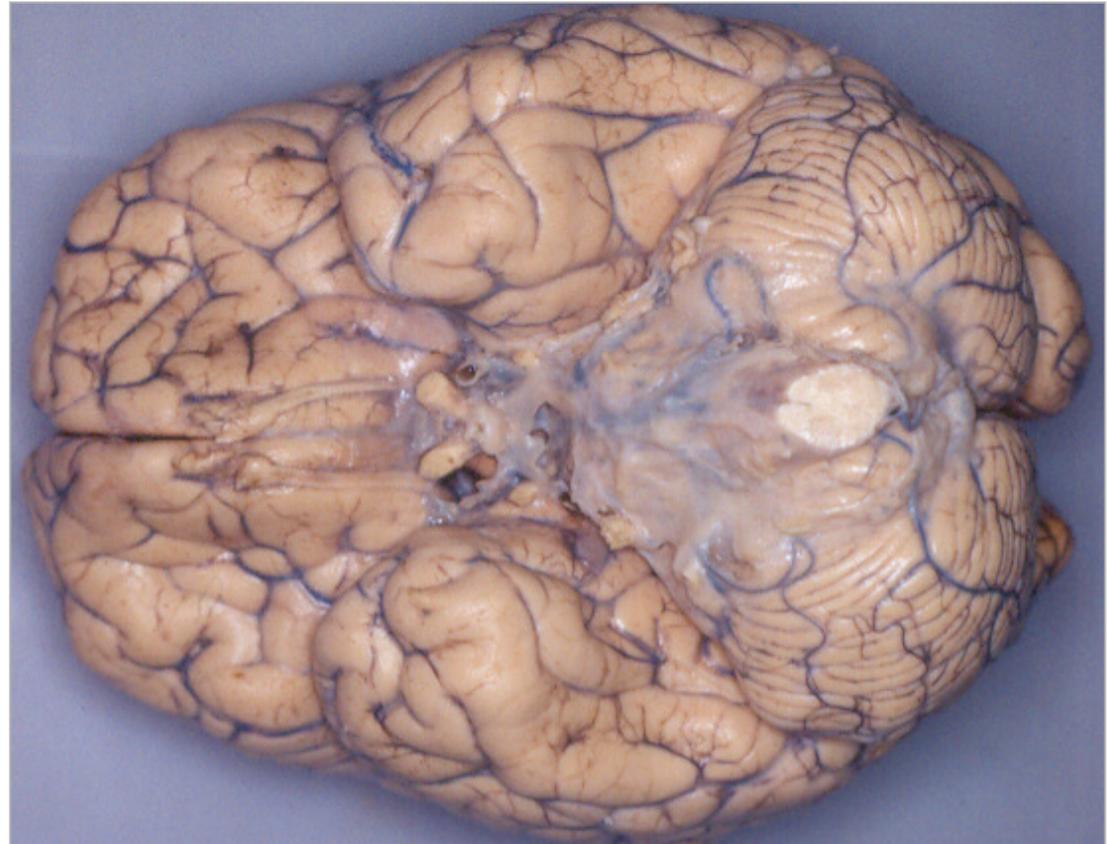
**Proibido reprodução deste material**

### Tuberculose na AIDS

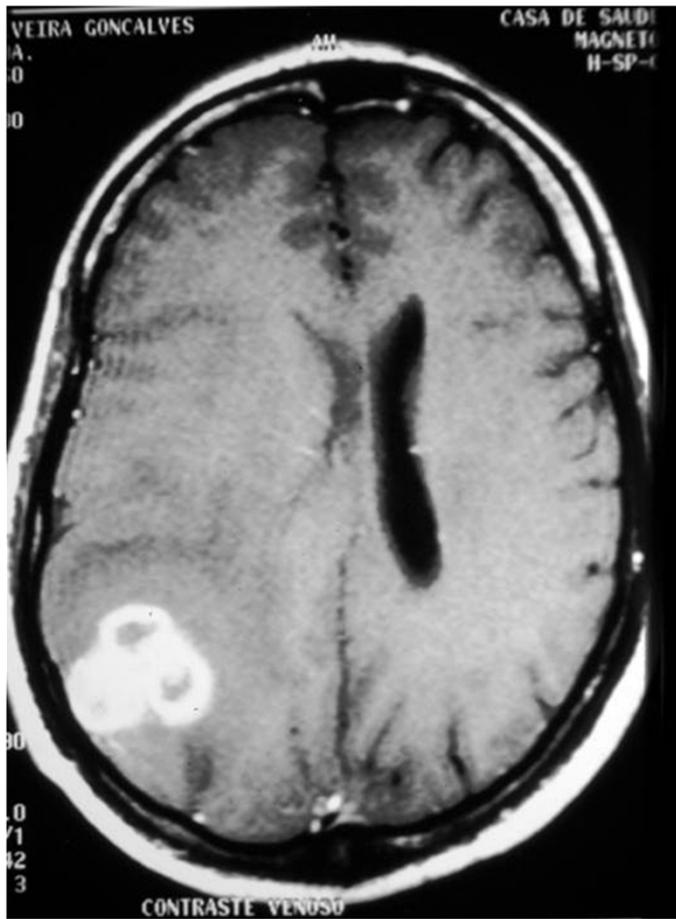
- ❑ Meningoencefalite base
  - Base do encéfalo
  - Infiltrado exsudativo, rico em neutrófilos
  - Células gigantes multinucleadas são escassas ou inexistentes
  - Riqueza de bacilos
- ❑ Abscesso tuberculoso – “tuberculoma”
  - Único ou múltiplo
  - Geralmente exsudativo, rico em neutrófilos
  - Bacilos abundantes

**Ausência de granuloma com necrose caseosa**

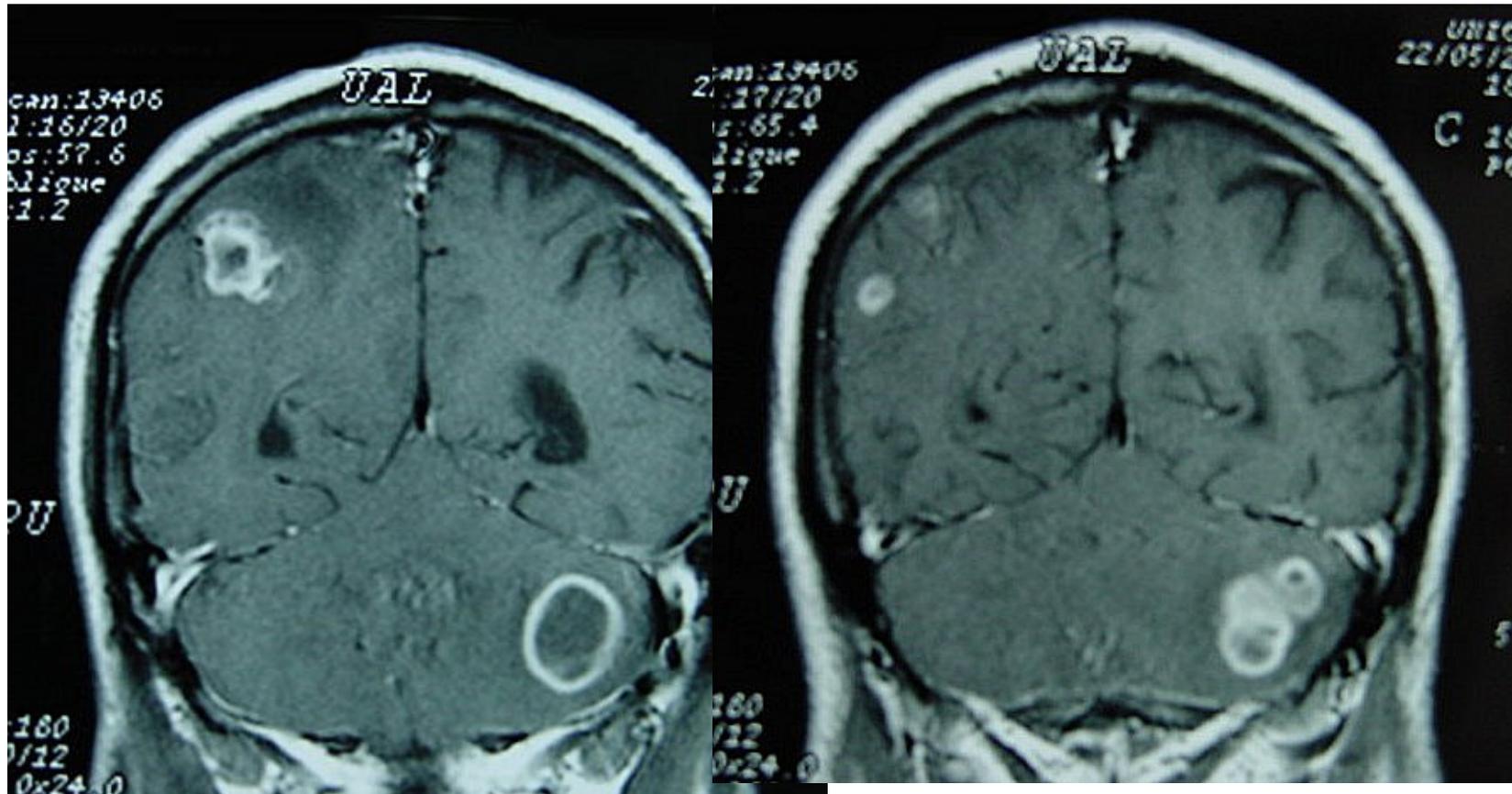
**Meningoencefalite por Tb**



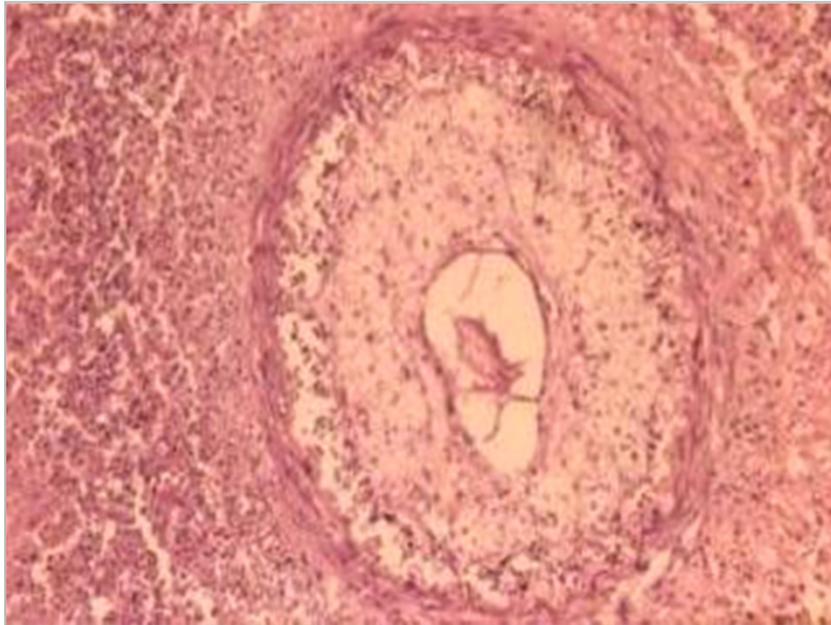
**Tuberculoma/Abscesso tuberculoso**



**Tuberculoma/Abscesso tuberculoso**

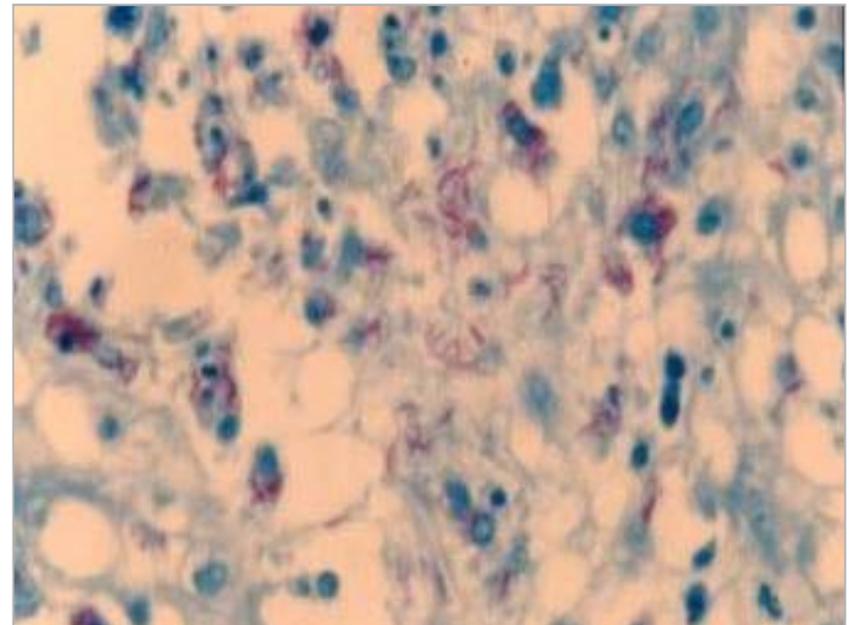


**Meningoencefalite por Tb**



**Endarterite obliterativa**

**Bacilos álcool-ácido resistentes**



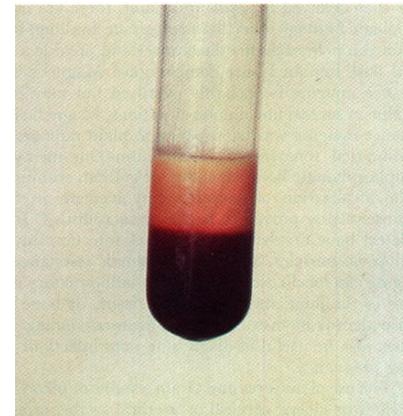
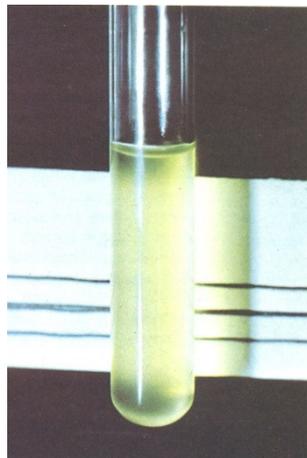
## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



**Proibido reprodução deste material**

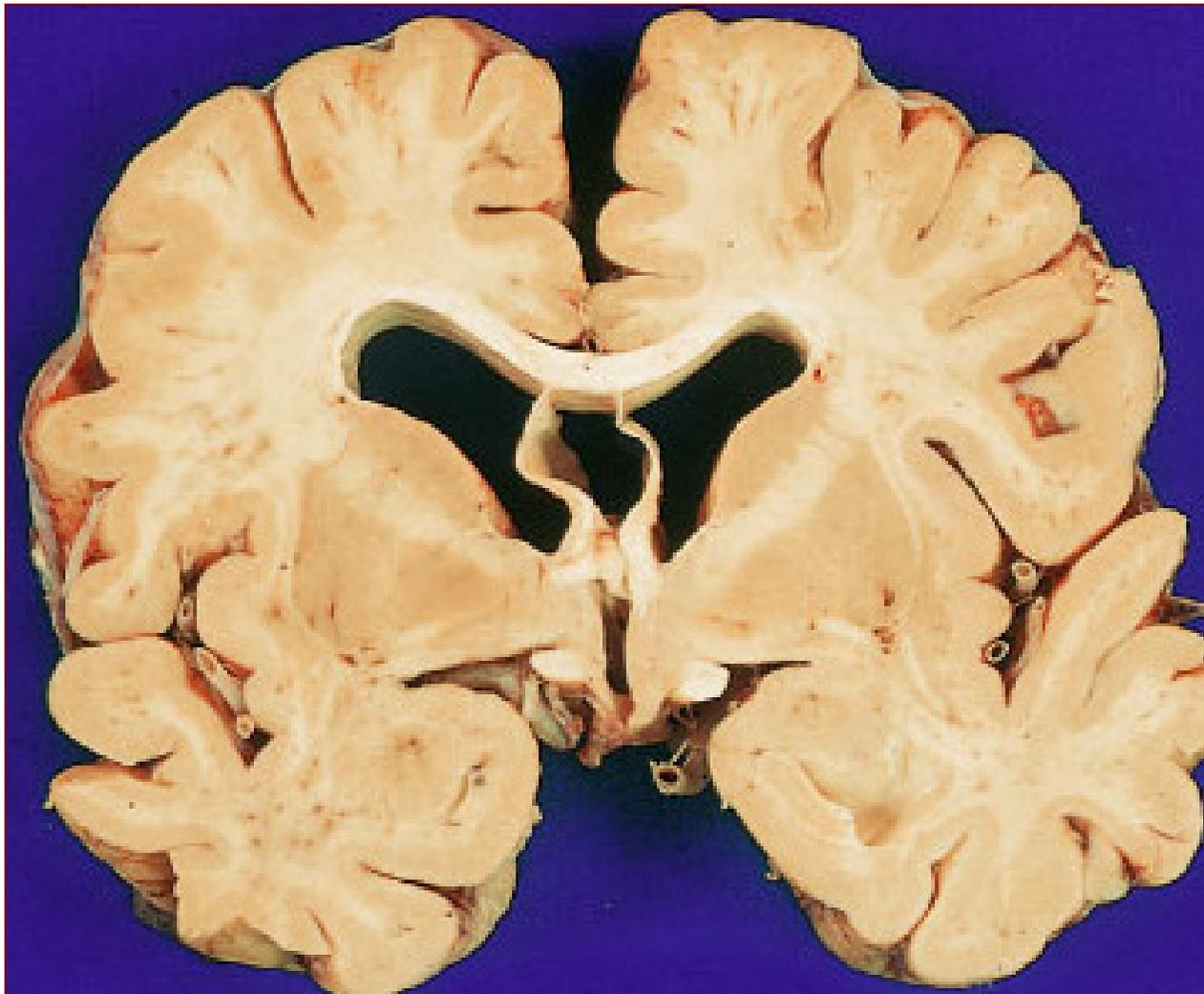
**Lesões diretamente relacionadas com o HIV**

- **Encefalite pelo HIV (E-HIV)**
- Leucoencefalopatia pelo HIV
- Poliodistrofia difusa
- Meningite linfocítica
- Mielopatia vacuolar
- Vasculite cerebral, incluindo angeíte granulomatosa

**Proibido reprodução deste material**

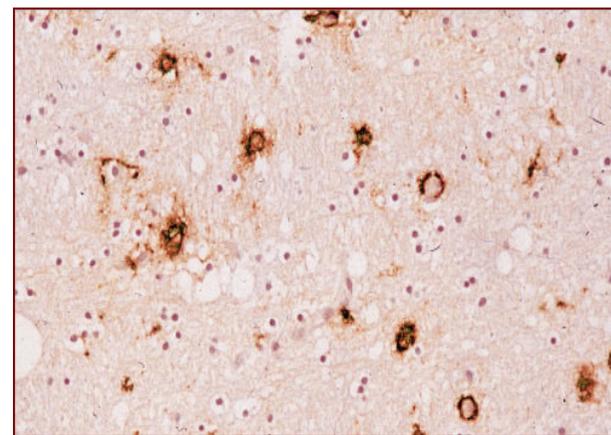
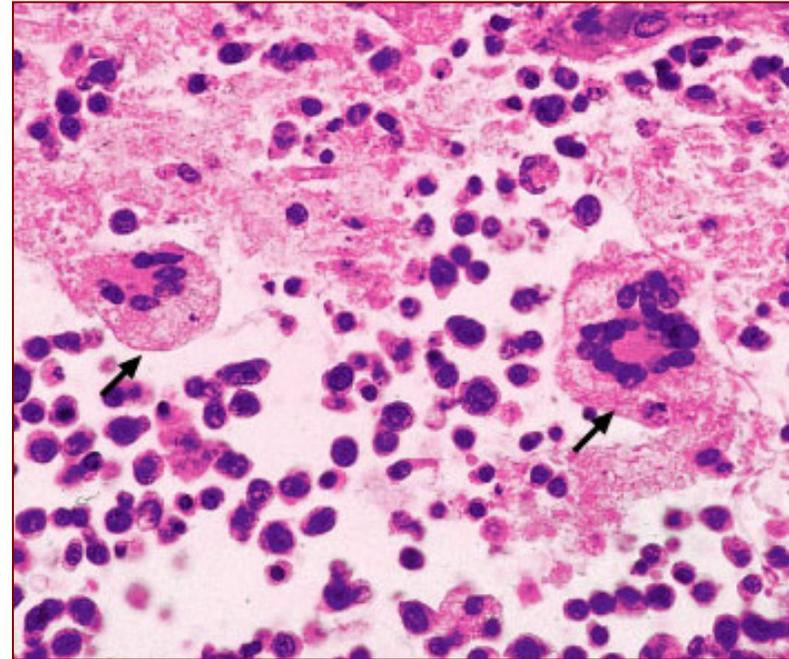
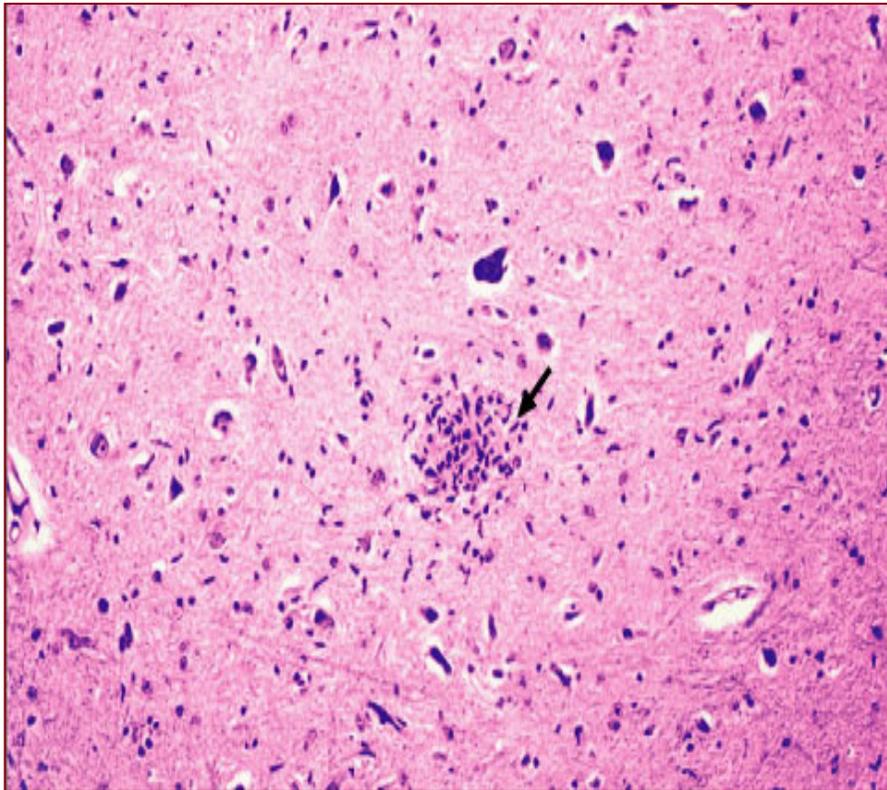
## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### *Encefalite pelo HIV*



## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

### *Encefalite pelo HIV*



*IHQ anti-p24*

### Lesões diretamente relacionadas com o HIV

- Encefalite pelo HIV (E-HIV)
- Leucoencefalopatia pelo HIV
- Poliodistrofia difusa
- Meningite linfocítica
- Mielopatia vacuolar
- Vasculite cerebral, incluindo angeíte granulomatosa

**Proibido reprodução deste material**

## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

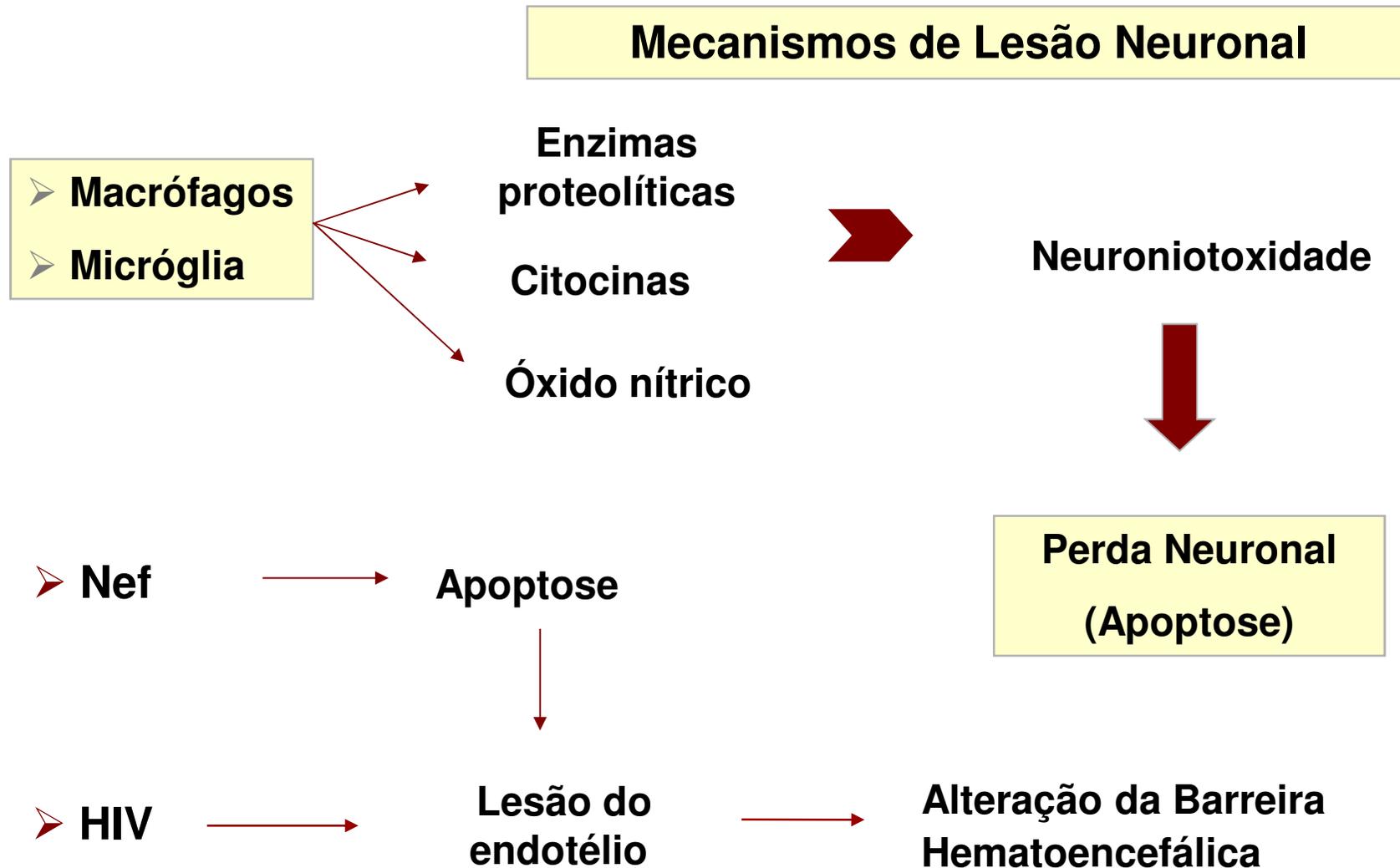
**gp120**

### Mecanismos de Lesão Neuronal

- **Competição de Fatores Neurotróficos**
  - ➔ Peptídeo T
  - ➔ Peptídeo vaso-intestinal
- **Ativa canais de NMDA** ➔ **Aumento de Glutamato  
Excitotoxicidade Neuronal**
- **Ativa canais de Ca<sup>2+</sup>** ➔ **Aumento do Ca<sup>2+</sup>  
intraneuronal**

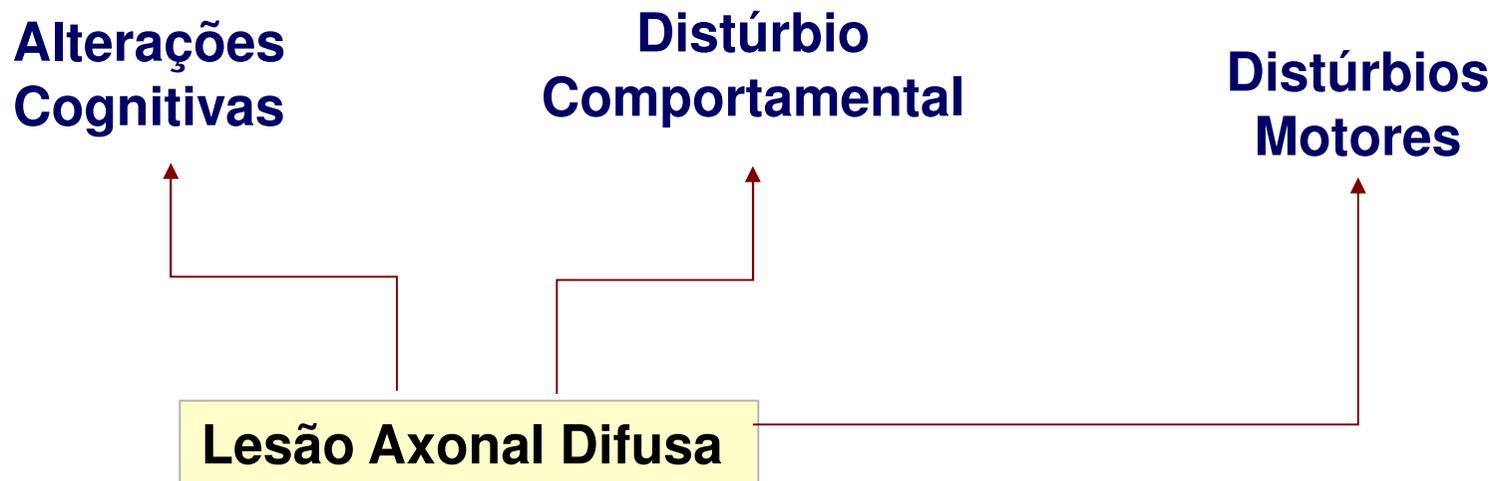
**Proibido reprodução deste material**

## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

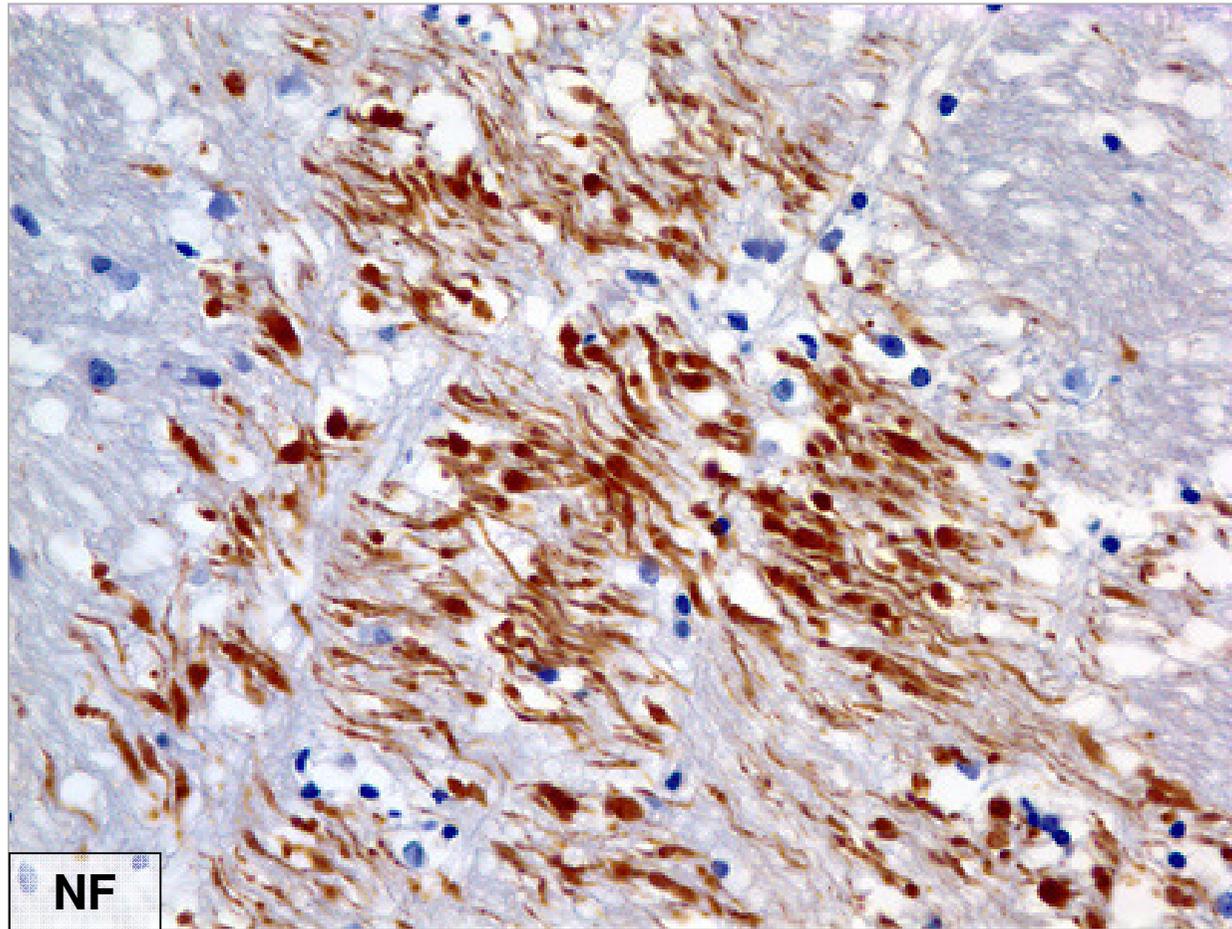


### Demência associada ao HIV

- ✓ 20-30% dos pacientes na fase avançada (pré-zidovudina)
- ✓ Esquecimento, falta de concentração, irritabilidade, apatia, confusão mental, ataxia, fraqueza das pernas e tremor, evoluindo para demência.



**Lesão axonal difusa**



## Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida



Proibido reprodução deste material

# **Infecções do SNC na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida**