



Fig. 1. Resonancia magnética nuclear de cerebro que muestra reducción del tamaño del vermis y los hemisferios cerebelosos.

Atrofia de cerebelo en un paciente con enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Sr. Director:

El cerebelo puede ser afectado en el curso de la enfermedad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)/sida por infecciones oportunistas como la toxoplasmosis, tuberculosis, citomegalovirus, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP); o por tumores, como el linfoma primario del sistema nervioso central. Además, el propio retrovirus provoca una encefalopatía subaguda que, en un 30% de los pacientes, conduce a la demencia. Un tercio de estos pacientes presenta ataxia cerebelosa como manifestación temprana de la enfermedad^{1,2}. La atrofia cerebelosa es una rara complicación de la infección por el VIH en la que el trastorno clínico más notable es la disfunción cerebelosa. Las lesiones comprometen el parénquima cerebeloso con pérdida de las células de Purkinje y granulosas.

Se presenta un enfermo con síndrome cerebeloso subagudo en ausencia de manifestaciones de deterioro cognitivo.

Se trata de un paciente de sexo masculino, de 64 años, VIH reactivo, sin antecedentes de tratamiento antirretroviral, que se interna por vómitos, mareos e inestabilidad para la marcha de 3 meses de evolución.

Al examen se constata hipoacusia bilateral, nistagmo horizontal izquierdo, ataxia de miembros inferiores con Romberg positivo hacia atrás y aumento de la base de sustentación, dismetría, signos de liberación frontal (reflejos palmomentoniano, glabellar y de succión), reflejos vivos generalizados y leve disminución de la fuerza muscular.

Los estudios de laboratorio habituales no mostraron alteraciones de relevancia; el recuento de linfocitos T CD4+ fue de 128

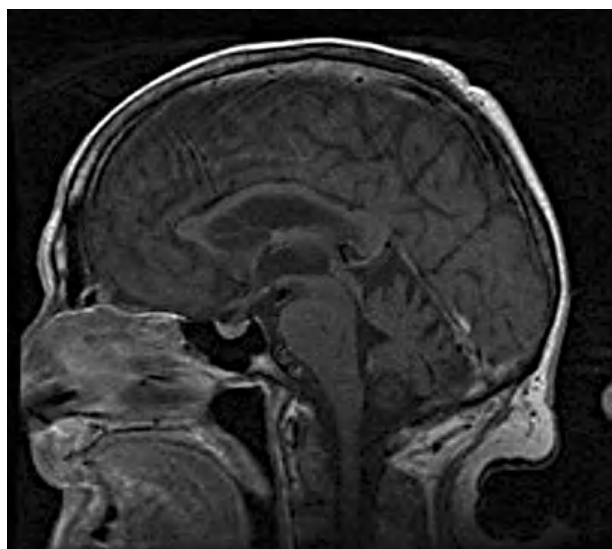


Fig. 2. Resonancia magnética nuclear de cerebro que muestra retracción cerebelosa con aumento del tamaño de la cisterna ambiens y cuadrigemal.

cél/μl (9,9%) y la carga viral > 500.000 copias/ml (\log_{10} > 5,2, bDNA 3.0). El líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró 99 células/μl (100% linfocitos), glucosa 26 mg/dl y proteínas 98 mg/dl. El estudio para herpesvirus y poliovirus JC por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) resultó negativo. Los exámenes directos y cultivos para hongos, gérmenes comunes y micobacterias también fueron negativos.

Se realizó resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro que evidenció discreto aumento de tamaño del sistema ventricular, y a nivel de cerebelo, profundización de los surcos interfoliares compatible con retracción cerebelosa, reducción del tamaño del vermis y hemisferios cerebelosos, y aumento del tamaño de las

cisternas *ambiens* y cuadrigeminal (fig. 1). Las lesiones eran hipointensas en T1 e hiperintensas en T2 y FLAIR (fig. 2). La secuencia de difusión resultó negativa. No se observó refuerzo después de la administración intravenosa de gadolinio. Con diagnóstico de atrofia cerebelosa, probablemente asociada con la infección por el VIH, se inició tratamiento antirretroviral con zidovudina, lamivudina y nevirapina en las dosis habituales. El paciente evolucionó de manera favorable con estabilización clínica y neurológica. Tres meses después el recuento de linfocitos T CD4+ fue de 290 cél/μl (16,7%) y la carga viral plasmática había descendido a 240 copias/μl (\log_{10} 2,38, bDNA 3.0). El compromiso neurológico por el VIH puede involucrar al sistema nervioso central (SNC) y periférico en los tres estadios de la enfermedad. Las complicaciones cerebelosas que se expresan clínicamente por ataxia son, por lo general, el resultado de infecciones oportunistas, vasculitis o procesos neoplásicos. La ataxia también puede preceder al complejo demencial. La atrofia cerebelosa como única expresión del compromiso neurológico por el VIH ha sido poco detallada en la literatura. López et al.³ describen 6 pacientes con ataxia y disartria y sin evidencias de demencia. Tagliati et al.⁴ reportan 10 pacientes VIH positivos con degeneración cerebelosa primaria asociada con el VIH. Ninguno de los pacientes de esta serie presentó deterioro cognitivo ni desarrolló demencia en el transcurso de su enfermedad.

En la mayoría de los casos el síndrome cerebeloso se instala en forma subaguda, como en el que se presenta, en un período de varias semanas a meses y puede permanecer sin cambios por varios años.

Desde el punto de vista fisiopatogénico la atrofia cerebelosa podría ser el resultado de una respuesta autoinmune con destrucción de las células de Purkinje, o un efecto tóxico de las citoquinas sintetizadas en respuesta a la infección por el VIH que provoca apoptosis de las células granulosas.⁵

Los cambios histopatológicos consisten en la atrofia de todos los elementos neurocelulares de la corteza cerebelosa, pero con afectación predominante de las células de Purkinje. En una primera etapa las lesiones predominan a nivel del vermis cerebeloso, y en etapas más avanzadas comprometen también ambos lóbulos.

Los estudios de neuroimágenes en una amplia cohorte de pacientes con sida revelaron que un 38% de los mismos presentaban atrofia cerebelosa, y en la mitad de éstos no se hallaron signos de atrofia de los hemisferios cerebrales.⁶ En la serie de Tagliati et al.⁴ los estudios de neuroimágenes mostraron hemisferios cerebrales normales o con mínima reducción de su volumen en comparación con una gran atrofia del cerebelo. Koller et al.⁵ evaluaron 55 pacientes con atrofia cerebelosa y observaron que la involución del vermis cerebeloso se asoció de manera significativa con la degeneración cerebelosa primaria y el alcoholismo crónico.

El estudio del LCR no aporta datos relevantes dependientes de la atrofia del cerebelo, pero permite excluir patógenos infecciosos frecuentes en estos pacientes. En las pocas series publicadas el nivel de linfocitos T CD4+ fue variable.

Los hallazgos histopatológicos difieren de aquellos evidenciados en la demencia asociada con el sida. En estos casos predomina la atrofia cerebelosa, la pérdida de las células de Purkinje y granulosas, la involución de la sustancia blanca y el edema axonal de las neuronas del tronco cerebral correspondientes a áreas neuroanatómicas íntimamente conectadas con el cerebelo.⁶ En cambio, no se observan necrosis, desmielinización ni células gigantes multinucleadas, como tampoco microorganismos causantes de infecciones oportunistas.^{5,6}

Los diagnósticos diferenciales de este síndrome de involución cerebelosa incluyen el alcoholismo, aun en ausencia de encefalopatía de Wernicke, la adicción a drogas, en especial heroína por vía inhalatoria, el uso prolongado de fenitoína y la intoxicación por compuestos orgánicos mercuriales. También debe

considerarse la degeneración cerebelosa paraneoplásica, más frecuente en mujeres con cáncer de mama, ovario, pulmón, la enfermedad de Hodgkin y la presencia de anticuerpos anticélulas de Purkinje.⁷

En el contexto de la infección por el VIH, la LMP es la complicación oportunista que se asocia con mayor frecuencia con la atrofia cerebelosa. Richardson⁸ en su descripción original de esta enfermedad comprueba la involución cerebelosa en 4 de 10 pacientes. Con posterioridad numerosos trabajos señalan la frecuencia de compromiso del cerebelo y del tronco cerebral en la LMP. La afectación subtentorial puede ser la única manifestación de la enfermedad. Finalmente, Berger y Simpson⁹ en un análisis que incluyó 111 pacientes con diagnóstico de LMP asociada con el VIH comprueban el compromiso cerebeloso en 38 de ellos (34%). En estos casos se ha comprobado por microscopía electrónica partículas de poliomavirus JC en las células granulosas del cerebelo, lo que sugeriría una participación de este virus en la atrofia cerebelosa.¹⁰

En conclusión, el compromiso cerebeloso primario en pacientes infectados por el VIH se presenta como un cuadro neurológico de curso subagudo, que puede ocurrir en ausencia de demencia y con niveles variables de CD4. Clínicamente la mayoría de los pacientes presentan ataxia, disartria, incoordinación motora y compromiso de la motilidad ocular. Los estudios de neuroimágenes permiten comprobar la reducción del tamaño del vermis y los hemisferios cerebelosos y descartar la existencia de lesiones de masa cerebral ocupante. Los estudios serológicos y del LCR son, por lo general, irrelevantes y en el examen histopatológico predomina el compromiso de las neuronas granulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yebra M, García-Merino A, Albarran F. Cerebellar disease without dementia and infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1988;108:310-1.
2. Gaus F, Ribalta T, Abos J, Alom J, Cruz-Sánchez F, Mallolas J, et al. Subacute cerebellar syndrome as the first manifestation of AIDS dementia complex. *Acta Neurol Scand.* 1990;81:118-20.
3. López OL, Becker JT, Dew MA, Banks G, Dorst SK, McNeil M. Speech motor control disorder after HIV infection. *Neurology.* 1994;44:2187-9.
4. Tagliati M, Simpson D, Morgello S, Clifford D, Schwartz RL, Berger JR. Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology.* 1998;50:244-51.
5. Koller WC, Glatt SL, Perlik S, Huckman MS, Fox JH. Cerebellar atrophy demonstrated by computed tomography. *Neurology.* 1981;31:405-12.
6. Kwakwa HA, Ghobrial MW. Primary cerebellar degeneration and HIV. *Arch Intern Med.* 2001;161:1555-6.
7. Brain WR, Wilkinson M. Subacute cerebellar degeneration associated with neoplasms. *Brain.* 1965;88:465-78.
8. Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 1961; 265:815-23.
9. Berger JR, Simpson DM. Neurologic complications of AIDS. En: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, editors. *Infections of the nervous system* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 255-72.
10. Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, Williams K, Pfister LA, De Girolami U, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology.* 2003;61:775-82.

M. Corti, M. F. Villafañe y O. Palmieri
Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz.
Buenos Aires. Argentina.