

Encefalopatía en niños con infección por virus de inmunodeficiencia humana de transmisión vertical

L.A. Czornyj

ENCEPHALOPATHY IN CHILDREN INFECTED BY VERTICALLY TRANSMITTED HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Summary. Introduction. According to different authors, between 30% and 70% of children with AIDS clinically present some degree of neurological involvement. When including studies on pathology, the number increases to 96%. Development. We present the epidemiology of pediatric neuro-AIDS in Argentina and our experience in the follow-up of 784 HIV+ children infected by vertical transmission, of whom 311 developed neuro-AIDS. Of these children, 92% presented encephalopathy. In 29% of cases infection of the central nervous system was the hallmark of the disease followed by recurrent bacterial infection in 33%. The present series accounts for 25% of pediatric cases of HIV infection in the country. Conclusions. In our experience, the most remarkable results of antiretroviral treatment compared with natural evolution were: a) Ad integrum remission or noteworthy improvement of progressive and non-progressive encephalopathy, b) Conversion of the most severe cases of progressive encephalopathy (severe developmental delay, acquired microcephaly, spastic quadriplegia and fatal progression) into a more moderate phenotype (less developmental delay, normal head growth, spastic paraparesis and chronic evolution of the disease), and c) Reversion of acquired microcephaly observed in the first years of the epidemic, on which little has been published in the literature. [REV NEUROL 2006; 42: 743-53]

Key words. Encephalopathy. HIV. Infantile neuro-AIDS. Vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana del tipo I (VIH-1) es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Es un virus ARN lento que pertenece a la subfamilia de los retrovirus. Estos microorganismos se caracterizan por producir infecciones con largos períodos de incubación, tener mecanismos para evadir el sistema inmunológico y habitar células diana específicas que posibilitan su replicación, por lo que causan una infección persistente y una enfermedad crónica.

El VIH penetra en una célula del organismo huésped y utiliza su material genético para replicarse. Dicha célula debe tener un receptor CD4 en su superficie y un correceptor como el CCR5, el más frecuentemente hallado en la población mundial.

Inicialmente se pensó que el VIH era un virus linfotrópico; más tarde se demostró que también era neurotrófico y que era la microglía el tejido más afectado del sistema nervioso central (SNC) [1]. De esta manera, el SNC se convierte en uno de los principales órganos a los que ataca, especialmente en la infancia, al ser muy vulnerable por estar en plena etapa de desarrollo.

Según diferentes autores, entre un 30 y un 70 % de los niños con sida manifiesta clínicamente algún grado de afectación del SNC [2-4]. La cifra se eleva al 96% si se toman como referencia estudios anatomopatológicos [5].

La infección en la infancia se produce fundamentalmente durante el parto. Entre el 7 y el 39% de los niños nacidos de madres VIH+ será también VIH+ [6,7]. Además, la transferencia del virus puede producirse en el posparto a través de la lactancia materna [8].

Aceptado tras revisión externa: 16.06.05.

Servicio de Neurología. Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Liliana A. Czornyj. Caseros 1944, 9B. 1152 Buenos Aires, Argentina. E-mail: tominadia@hotmail.com

Resultados parciales del presente trabajo merecieron el premio bianual Doctor J. Vázquez de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN DEL VIH EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La presencia del VIH en el cerebro se ha demostrado por [9]:

- Su aislamiento en el parénquima cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- La detección del genoma del virus con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o *Southern blot*.
- La presencia de anticuerpos intrarraquídeos contra las distintas proteínas virales.
- La detección de antígenos del virus por inmunohistoquímica en muestras de necropsias cerebrales.
- La detección de partículas virales por medio de microscopía electrónica.

En un estudio sobre infección por el virus de inmunodeficiencia humana se encontró que los monocitos infectados pueden penetrar en el parénquima cerebral pocas horas después de que la infección ha ocurrido [10].

El VIH podría atravesar directamente la barrera hematoencefálica (viremia), o hacerlo dentro de un macrófago circulante infectado (hipótesis del 'caballo de Troya').

Las células diana del VIH son los linfocitos y los monocitos/macrófagos. Por lo tanto, la microglía será el principal tejido afectado por ser el representante del sistema macrofágico en el SNC [11], como se dijo anteriormente, ya que sus células son portadoras del receptor CD4 y del correceptor CCR5, los cuales posibilitan la entrada del virus a la célula. Sabemos que la microglía está presente tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris del cerebro y de la médula espinal, y es en los ganglios basales (GB) donde está su mayor concentración [12]; por lo tanto, es allí donde se producen las principales lesiones del VIH en el cerebro.

Como respuesta a la entrada viral, la microglía secreta citoquinas proinflamatorias: interleucina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral –TNF (tumor necrosis factor)–, entre otras, que pueden inducir la síntesis de IL-6 del factor estimulante de colonias de macrófagos (FEC-M) y de prostaglandinas, e iniciar así una

larga cascada de eventos, que amplifique y perpetúe sus efectos neuropatológicos de tipo inflamatorio.

La replicación del VIH residente en la microglía perivascular produciría la diseminación de la infección entre dichas células y alteraría el medio circundante por dos mecanismos de citotoxicidad:

- Liberación de citocinas y factores quimiotácticos solubles que modifican el funcionamiento de otras células microgliales más alejadas de los vasos (microglía residente). Luego de un período variable de tiempo afectará a astrocitos y oligodendrocitos y, finalmente, a neuronas.
- Efecto directo del monocito infectado que puede adherirse a neuronas y astrocitos [10].

La infección de las células de los plexos coroideos permitiría la diseminación viral a través del LCR. Éste es el fluido corporal con las más altas concentraciones de virus libre [13]. Por otra parte, se ha demostrado que los plexos coroideos están latente-mente infectados por el virus, y le sirven como reservorio hasta que se activa y entra en el LCR [14].

Se ha demostrado que la infección por el VIH en adultos produce disminución en la población de neuronas en la corteza frontal, disminución del número de sinapsis, cambios patológicos en las dendritas de las células piramidales (menor cantidad y disminución del calibre de las espículas), disminución en la mielinización del tracto corticoespinal y alteraciones en el metabolismo de los folatos, tanto en el SNC como en el periférico (SNP) [15-17].

Además, se han observado (*in vitro*) interacciones entre la microglía y los oligodendrocitos, por lo que pueden describirse los estadios de: adherencia, citotoxicidad y fagocitosis de la microglía contra los oligodendrocitos. En condiciones de reposo, la microglía tiene un mínimo contacto con ellos, no produce efectos tóxicos ni TNF. En cambio, durante la activación microglial, estas células aumentan la superficie de unión o interacción con la proteína básica de la mielina y muestran un mayor contacto con los oligodendrocitos y la producción de TNF. Esta última citocina es capaz de destruirlos. En presencia de complemento, la microglía activada presentó una importante fagocitosis de la proteína básica de la mielina. Estos resultados sugieren que la microglía activada, en presencia de complemento, resulta suficiente para matar y fagocitar el complejo oligodendrocito-mielina [18-20].

Se detectó inmunorreactividad en las células microgliales humanas entre las semanas 15 y 17 de edad gestacional, con un simultáneo e importante influjo de monocitos al parénquima cerebral. Sin embargo, es sorprendente que la encefalopatía por VIH sea excepcional en el período neonatal. Un análisis de series de casos de sida pediátrico mostró que la encefalopatía es mucho más común en lactantes del segundo semestre y del segundo año de vida que en neonatos. Esto permite hipotetizar que probablemente exista alguna diferencia en los correceptores microgliales para el VIH durante el desarrollo del SNC (correceptores CCR5 y CKR5), los cuales probablemente no se expresen durante el período fetal ni en el recién nacido [12].

EPIDEMIOLOGÍA

VIH/sida en el mundo

Según los datos de Naciones Unidas, hasta diciembre de 2003 se habían denunciado 42 millones de personas con VIH/sida en

el mundo, con una distribución máxima de casi 30 millones de infectados en África al sur del Sáhara, seguido en un número significativamente inferior, pero en acelerado ascenso, por el sur de Asia con 6 millones de casos declarados.

Del total de infectados en el mundo, 3.200.000 son niños. Han fallecido alrededor de 22 millones de personas a causa de la infección por el VIH, de las cuales un poco más de 4 millones han sido menores de 15 años. Por lo tanto, la cifra total de niños infectados desde que comenzó la epidemia asciende al número sorprendente de 7 millones.

Sólo en el año 2003 se produjeron 5 millones de casos nuevos, de los cuales 800.000 fueron niños. Fallecieron alrededor de 3 millones de personas a causa de la infección, de los cuales 580.000 eran menores de 15 años. En el año 2003 se produjeron 14.000 casos nuevos por día, el 95% de ellos correspondieron a países en desarrollo. 2.000 casos nuevos diarios eran menores de 15 años y los otros 12.000 eran adultos entre 16 y 49 años de edad, de los que cerca del 50% fueron mujeres y alrededor de la mitad de ellas tenía entre 15 y 24 años.

El sida ya ha producido 16 millones de huérfanos [21].

VIH/sida en Argentina

Hasta diciembre de 2003 se denunciaron en Argentina 24.119 casos, 10.990 en el Gran Buenos Aires y 6.505 en la ciudad de Buenos Aires propiamente dicha. Le siguieron en orden de importancia las provincias de Santa Fe y Córdoba, con 1.487 y 1.231 casos, respectivamente. Puesto que el sida es una enfermedad de transmisión generalmente sexual, las áreas más afectadas son siempre las metropolitanas, las grandes urbes. Por lo tanto, en las ciudades de mayor densidad de población se encontró el mayor número de infectados. Éste es el caso de la ciudad de Rosario, que concentra el 87% de los infectados de toda la provincia de Santa Fe. En los últimos años, la notificación de casos nuevos ha aumentado considerablemente en las provincias fronterizas como Mendoza, en el oeste del país, o Misiones y Salta, en el norte. Actualmente, todas las provincias del país han denunciado casos de sida [22].

Las cifras actuales muestran que los casos transmitidos por contacto heterosexual y por drogadicción intravenosa se reparten en forma proporcional (34%). Un 19% corresponde a la transmisión por contacto homosexual y el 7% a la transmisión vertical, es decir, de madre a hijo. Existen otras formas de transmisión en la infancia como la lactancia materna y la transfusional (incluye exanguineotransfusión en el recién nacido). Sin embargo, la vía transfusional de transmisión del VIH ha caído a valores cercanos al 0% gracias a los estrictos controles de los laboratorios de hemoterapia. Éste es un fenómeno que se observa, alentadoramente, en todas partes del mundo.

Desde el inicio de la epidemia en Argentina hasta fines de 2003, se han denunciado 1.729 casos de niños enfermos de sida. Del total, aproximadamente 1.000 viven en el Gran Buenos Aires y 200 en la ciudad de Buenos Aires. Además, mientras se fue manteniendo estable el número de casos denunciados en las provincias centrales del país, se ha observado un aumento significativo en provincias de frontera, como Misiones (en el límite con Brasil y Paraguay). Como en los adultos, ya hay casos de sida infantil denunciados en todo el país.

Con respecto a los casos nuevos por año de niños menores de 13 años de edad, se ha observado un incremento sostenido desde el inicio de la epidemia, hasta alcanzar un máximo de 224 casos en el año 1996. A partir de entonces, el número de casos

nuevos por año ha ido disminuyendo, afortunadamente, en forma progresiva hasta llegar a 21 en el 2003, cifra similar al inicio de la epidemia en nuestro país. Este fenómeno se relaciona con el diagnóstico temprano de la infección en la mujer embarazada y el uso de los protocolos de tratamiento antirretroviral (ARV) durante los últimos meses del embarazo y el parto, la administración de ARV al recién nacido, el parto por cesárea y la indicación de suspensión de la lactancia materna en el caso de la mujer infectada.

Según datos del Ministerio de Salud de la Nación, el 95% de los niños con sida de Argentina se infectó por transmisión vertical. De los 1.742 casos denunciados, el 76% (1.334) eran menores de 4 años, el 19% (326) tenía entre 5-9 años, y el 5% (82) entre 10 y 14 años en el momento del diagnóstico. Deberíamos agregar a estas cifras 350 casos de adolescentes entre 15 y 19 años, infectados por transmisión sexual, con lo que el número total de casos pediátricos ascendería a 2.092. Lamentablemente, no contamos con cifras que señalen los datos correspondientes a la transmisión por drogadicción en adolescentes, que no dudamos que existen y que seguramente se encuentran superpuestos con los correspondientes a la transmisión sexual.

Debemos agregar los datos que surgen de la propia experiencia. En el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan de Buenos Aires, como parte del Grupo Interdisciplinario para la Atención de Pacientes con Sida (GIAPS), en el Servicio de Neurología hemos evaluado desde 1990 hasta la actualidad a 784 niños VIH+, de los cuales alrededor de la mitad ya desarrollaron la enfermedad del sida. Las cifras anuales evidenciaron el progresivo y sostenido aumento de casos acumulados.

Los niños con sida diagnosticados y tratados en el hospital representan, aproximadamente, la cuarta parte de los casos pediátricos de todo el país.

De los 784 niños VIH+ evaluados, 417 tienen sida. Entre éstos, se diagnosticó la afectación del SNC en el 74% de los casos ($n = 311$); llamativamente resultó el porcentaje más elevado referido en las fuentes bibliográficas internacionales. De ese grupo fallecieron 59 niños por diferentes causas, mientras que 106 pacientes con sida permanecen sin afectación del SNC.

RESEÑA HISTÓRICA

Los primeros casos de adultos con un sida se describieron en EE. UU., en 1981 [23]. En 1983 se estableció que el VIH era el agente causal [24]. Simultáneamente, se denunciaron los primeros cuatro casos pediátricos de inmunodeficiencia inexplicable e infección oportunista [25]. Tres años más tarde se notificaron los primeros 10 casos de niños con sida y una infección oportunista en el SNC [26,27]; éstas fueron las dos primeras referencias de neurosida infantil en el mundo.

Mientras tanto, en Argentina en 1982 se informó del primer hombre con sida, y cinco años más tarde de la primera mujer. Un año después se diagnosticó el primer caso pediátrico de sida y el primero de neurosida adquirido por vía transfusional [22]. En 1990 presentamos los primeros cinco casos de niños con neurosida adquirido por transmisión vertical [28].

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL NEUROSIDA EN PEDIATRÍA

El sida en la infancia es una enfermedad familiar, pues hay por lo menos dos miembros de la familia infectados: el niño y su ma-

dre. Muchas veces es en el momento en que se diagnostica al hijo cuando la madre tiene noticias de su estado de portadora. Es necesario, además, identificar otros posibles infectados (padre, hermanos, etc.). Desde ese momento, no son pocas las dificultades para afrontar el tratamiento y la evolución de toda una familia conmocionada por las connotaciones del diagnóstico, el cumplimiento de la terapéutica y la posible discriminación.

No todos los lactantes VIH+ corren la misma suerte. Mientras unos seguirán siéndolo toda su vida y padecerán la enfermedad, otros sólo tendrán anticuerpos maternos recibidos por pasaje placentario, cuya concentración disminuirá progresivamente hasta resultar indetectable hacia los 18 meses. Es éste un período difícil y representa un verdadero desafío para los médicos tratantes: distinguir entre los niños VIH+, dentro de una clínica inicial inespecífica, a aquellos verdaderamente infectados, que requieren una rápida confirmación diagnóstica y el inicio precoz de la terapia ARV. Desde la aparición de las técnicas de detección de antígenos virales por PCR, esta dificultad de las primeras pruebas que detectaban sólo anticuerpos (maternos o del niño en forma indiscriminada) se ha superado. Por lo tanto, la sospecha clínica es ahora el punto de inflexión para el pronto diagnóstico de los lactantes con sida en los primeros estadios de la enfermedad, aún en el período asintomático.

El neurosida en la infancia se manifiesta clínicamente como:

- *Encefalopatía*: a) Progresiva; b) No progresiva.
- *Complicaciones* (durante el curso de la enfermedad en un cerebro previamente con o sin encefalopatía por VIH): a) Infecciones oportunistas del SNC; b) Accidentes cerebrovasculares (ACV); c) Linfoma cerebral primario (LCP).

ENCEFALOPATÍA POR VIH

La encefalopatía por VIH en la infancia es la patología más frecuente y equivale a la demencia por VIH en el adulto. En nuestra casuística, de 417 niños con sida, 311 desarrollaron neurosida, y, de ellos, el 92% comenzó como encefalopatía, con clínica diferente según la edad de inicio de los síntomas y la intensidad del infección viral. El 8% restante correspondió a infecciones oportunistas como inicio de la infección viral en el SNC. Debemos destacar que en nuestra serie, el neurosida fue la 'enfermedad marcadora' (la primera manifestación de la enfermedad del sida), en el 29% de los casos, inmediatamente después de la infección bacteriana recurrente (33%).

La encefalopatía del VIH tiene una evolución bimodal: progresiva o no progresiva, según la edad de aparición y la velocidad de su curso, que puede ser rápido o lento, respectivamente.

Encefalopatía progresiva

Durante la época de observación del curso natural de la enfermedad, cuando no contábamos aún con la terapia ARV, hemos podido ver su rápida instalación en lactantes cercanos al segundo semestre. La encefalopatía se iniciaba con una detención de la adquisición de pautas madurativas, a la que seguía un retraso del desarrollo psicomotor y, finalmente, la aparición de signos piramidales. Por último, se instalaba una cuadriparesia espástica en el término de pocos meses. La detención del ritmo de crecimiento del perímetro cefálico (PC) era claro, con cruce de percentiles primero y luego la consolidación de una microcefalia adquirida. Los niños comenzaban a estar hiporreactivos, con escasa relación con el medio ambiente. Algunos, tras un período de deterioro progresivo presentaban otro de estabilización de su cuadro

clínico y hasta aparentaban una alentadora mejoría. Sin embargo, la mayoría de ellos sufría una o varias recaídas hasta el desenlace fatal.

En 1992 presentamos los resultados del seguimiento clínico de los primeros 70 niños VIH+ diagnosticados en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan de Buenos Aires (evolución natural). 41 niños (68%) tuvieron afectación del SNC. En este grupo pudimos detectar signos que se repetían con llamativa frecuencia e incluso se superponían en un mismo paciente. El 66% presentó retraso psicomotor, el 56% signos piramidales, el 39% disminución del PC y el 24% microcefalia adquirida (considerando a estos dos últimos parámetros como marcadores del mismo proceso, el porcentaje unificado es de 63%). Es decir, estos tres elementos se repetían prácticamente con la misma asiduidad. Encontramos una importante diferencia con otros signos también evaluados, como ataxia, movimientos anormales o convulsiones. Estas observaciones nos permitieron definir el cuadro de encefalopatía en el lactante por VIH o encefalopatía progresiva con la tríada sintomática: retraso psicomotor, signos piramidales y detención del ritmo de crecimiento cefálico hasta la microcefalia adquirida [2]. Estas observaciones coincidieron con las publicadas en forma paralela por otros autores [29,30].

Para la indagación de la microcefalia es imprescindible la confección de curvas de PC, pues de otra manera pueden pasar inadvertidos los cruces o caídas de percentiles, mientras el PC del niño todavía se encuentre en el rango normal de $+2$ DE / -2 DE.

Durante la evolución de la encefalopatía progresiva, la ataxia, las convulsiones, las parestias, la parálisis pseudobulbar y los movimientos extrapiramidales, son signos y síntomas de excepcional aparición en nuestra serie. Con respecto a estos últimos, a pesar de la alta incidencia de calcificaciones de los GB, ninguno de los lactantes de nuestra serie tuvo manifestaciones de afectación extrapiramidal, ni siquiera a largo plazo, dado que en la actualidad tenemos pacientes con estos hallazgos por imágenes, que ya han superado los 10 años de edad.

Un hecho dificulta el diagnóstico inicial de la encefalopatía progresiva: hasta que no se haga evidente el comienzo de la disminución del ritmo de crecimiento cefálico y la aparición de signos piramidales, la sola presencia de retraso madurativo en forma aislada no es suficiente para establecer el diagnóstico de encefalopatía por VIH, ya que este cuadro puede deberse a múltiples causas: infecciones connatales, exposición materna a drogas durante el embarazo, hospitalizaciones frecuentes, desnutrición, hipoestimulación, hipoxia perinatal, prematuridad, etc.

En nuestra serie, un 5% de los niños con encefalopatía progresiva tuvo convulsiones febriles secundarias a interurrencias fuera del SNC. Este porcentaje no difiere de la incidencia de convulsiones febriles en la población infantil general, a pesar de que los niños con sida tienen más episodios febriles que los niños sin infección por el VIH.

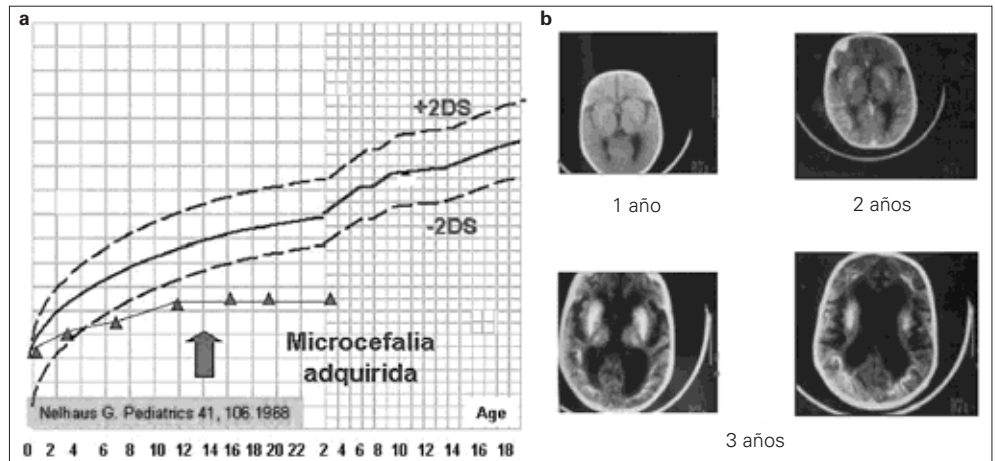


Figura 1. Curva de crecimiento cefálico (a) y modificaciones tomográficas (b) en un paciente con encefalopatía progresiva por VIH con evolución fatal a los 3 años de vida.

En los primeros 100 niños de la serie realizamos sistemáticamente un registro electroencefalográfico. Todos resultaron normales, salvo en el específico caso de los pacientes con crisis parciales, en los que los electroencefalogramas tuvieron características focales y correspondieron a lesiones localizadas del SNC secundarias a complicaciones (Fig. 1).

Encefalopatía no progresiva

Se presenta en niños VIH+ después de los 3 años de edad. Se pone en evidencia como un déficit cognitivo y/o motor de aparición muy lenta y de gravedad variable. Se sospecha clínicamente, se revela en el rendimiento escolar y se pone de manifiesto por medio de diferentes pruebas psicométricas. Los pacientes pueden desarrollar con el tiempo una inteligencia limítrofe o un retraso mental leve. La mayoría de estos niños tiene también algún grado de afectación motor: hipertonía, hiperreflexia, paraparesia espástica leve, etc., que se van instalando casi imperceptiblemente con el correr del tiempo. El PC cae suavemente desde los percentiles más altos para mantenerse alrededor del p10. Otras veces, por el contrario, no sufre ninguna modificación.

COMPLICACIONES DE LA ENCEFALOPATÍA POR VIH (PROGRESIVA O NO PROGRESIVA)

Las principales complicaciones son infecciones bacterianas (p. ej., meningitis), infecciones oportunistas (congénitas o adquiridas), ACV y LCP.

La invasión del SNC por agentes infecciosos oportunistas es muy común en adultos con sida, pero es poco frecuente en niños. De 45 casos estudiados anatomopatológicamente, Sharer observó: cuatro por citomegalovirus, uno por *Candida*, uno por sarampión, uno por *Mycobacterium tuberculosis*, uno por *Toxoplasma gondii* y otro por *Cryptococcus neoformans* [31].

También se han descrito casos infantiles de leucoencefalopatía multifocal progresiva causados por el virus JC, perteneciente a la familia de los *Papovavirus* [32].

SEGUIMIENTO NEUROLÓGICO

El seguimiento de niños VIH+ requiere, según nuestra experiencia, una evaluación bimestral durante el primer año de vida y

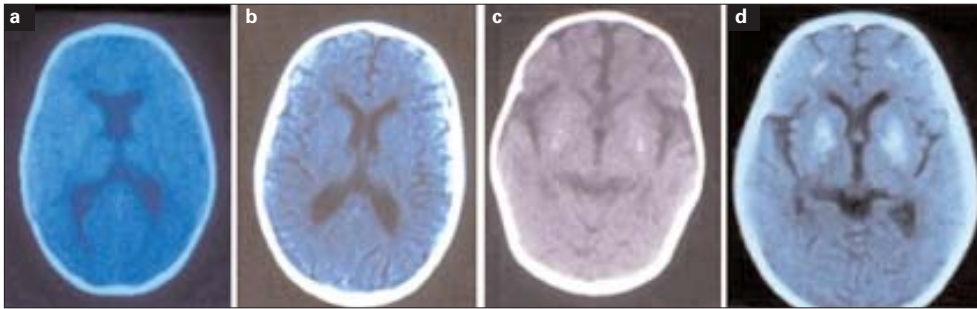


Figura 2. Tomografía axial computarizada: a) Normal; b) Con atrofia cortical; c) Con atrofia cortical y calcificaciones de ganglios basales (GB) en un lactante de 6 meses de edad; d) Con atrofia cortical, calcificaciones de los GB e intraparenquimatosas bifrontales en un niño con encefalopatía progresiva VIH avanzada.

una trimestral a partir del segundo año. Ambas deben estar a cargo de un neuropediatra. El propósito del seguimiento es la detección precoz de los indicadores de afectación del sistema nervioso, dado el período variable que puede transcurrir hasta la aparición de los primeros síntomas de enfermedad neurológica –meses o años– y que además, como se dijo más arriba, la clínica neurológica puede ser la primera manifestación de la enfermedad del sida. Durante dicho seguimiento debe tenerse en cuenta la posible detección de signos neurológicos de alarma que estén señalando la aparición de una infección oportunista o una complicación de la enfermedad en el SNC: convulsiones (especialmente si son focales), instalación aguda de parestias y alteraciones del sensorio.

ESTUDIOS POR IMÁGENES

Hallazgos tomográficos

Son escasas las comunicaciones de estudios tomográficos en niños VIH+, más aún si buscamos poblaciones numerosas [33-36]. Dichos estudios muestran (Fig. 2) que los hallazgos más frecuentemente asociados con la encefalopatía por VIH son:

- Atrofia cerebral (cortical y/o central).
- Calcificaciones de los GB o intraparenquimatosas.
- Hipodensidad de la sustancia blanca.

Estos hallazgos no son patognomónicos de la infección por el virus VIH y pueden encontrarse en otras enfermedades de la infancia. Por ese motivo, adjuntamos una lista de entidades en las que se pueden observar las calcificaciones de los GB y que no dudamos que será de gran utilidad en el momento de pensar en diagnósticos diferenciales (Tabla I).

Esta falta de especificidad en las imágenes tomográficas, al igual que en la clínica inicial, dificulta un poco más un diagnóstico rápido.

En nuestra experiencia, las lesiones cerebrales que se observan en las tomografías computarizadas (TC) de niños con encefalopatía por VIH aparecen en forma progresiva. Cuando el proceso comienza y es aún reversible, sólo se observa una atrofia cerebral, primero cortical y luego también central. En un segundo estadio de la progresión de la enfermedad aparecen las calcificaciones de los GB, primero incipientes y después cada vez más intensas. Finalmente, cuando la encefalopatía es grave, aparecen calcificaciones distribuidas en diferentes áreas del parénquima cerebral e incluso del cerebelo. Si bien inicialmente se comunicó que las calcificaciones de los GB aparecen a partir del año de edad [33], hemos tenido oportunidad de obser-

varlas en tres lactantes de 6 meses de vida (Fig. 2c).

Entre junio de 1990 y junio de 1993 hemos estudiado con TC cerebral a 85 niños VIH+ [37]. El hallazgo más frecuente fue la atrofia cerebral (35,7%), el 5,8% de los casos presentaron calcificaciones de los GB y el 7% mostró hipodensidad de la sustancia blanca. Los niños con sida sin signos clínicos de afectación del sistema nervioso tuvieron TC normales, mientras que la

mayoría de los que presentaron una clínica neurológica mostraron TC patológicas. Las TC normales de este grupo correspondieron a niños que estaban desarrollando encefalopatías no progresivas, sin haber pasado el tiempo suficiente para producir una lesión visible macroscópicamente. En nuestra experiencia, los signos neurológicos precedieron siempre a los hallazgos tomográficos. Las calcificaciones de los GB aparecieron con posterioridad a las atrofias, y daban idea de una progresión secuencial de la enfermedad. Las TC patológicas fueron un elemento de mal pronóstico, indicador de desarrollo de encefalopatía o complicación del SNC durante el curso de la enfermedad. Para el diagnóstico de atrofia o calcificaciones de los GB no es necesaria la utilización del medio de contraste, pues estas lesiones se pueden ver sin él. Este hecho permite un estudio más rápido y sencillo del paciente con VIH, más aún si se tiene en cuenta la diseminación hematogena del virus, que complica la dinámica de la preparación del niño para el estudio. No sucede lo mismo con el diagnóstico presuntivo de infecciones oportunistas o tumores del SNC, en cuyo caso sí necesitamos el contraste endovenoso. En estos casos debe completarse la indagación con una resonancia magnética (RM) cerebral.

Con respecto a las infecciones oportunistas, Epstein señala una incidencia mayor de desarrollo de LCP sobre aquéllas [38]. Este dato no coincide con nuestra experiencia, dado que en nuestra serie hemos visto un solo caso de LCP y, en cambio, nueve presentaron infecciones oportunistas, de los cuales seis pacientes tuvieron toxoplasmosis, uno presentó enfermedad de Chagas, uno tuberculosis, y el otro *C. neoformans*. Entre estas dolencias, al igual que en el adulto, la toxoplasmosis es la más frecuente [39]. También se han publicado trabajos que indican el desarrollo de otras infecciones sobreagregadas: citomegalovirus, herpes, sífilis, enfermedad de Chagas o histoplasmosis, que pueden adquirirse pre o posnatalmente [31]. Se han publicado, además, complicaciones secundarias a ACV [40,41].

En nuestra serie diagnosticamos a 9 niños con ACV, en edades comprendidas entre 7 meses y 7 años. Ocho niños tuvieron un ACV isquémico y uno tuvo un ACV hemorrágico. Un solo niño tuvo una plaquetopenia grave, su ACV fue isquémico. Todos los niños tenían previamente una encefalopatía por VIH, en tres de ellos la encefalopatía era progresiva. Todos recibían tratamiento ARV y tenían una grave inmunodeficiencia, con muy bajos recuentos de linfocitos CD4 [42].

En general, la TC falló en la detección precoz de las infecciones oportunistas. En esos casos se debió recurrir a la RM con contraste de gadolinio. La TC tampoco fue un buen método pa-

ra poner en evidencia las lesiones de la sustancia blanca; se debió recurrir también en estos casos a la RM.

Resonancia magnética cerebral

Es el método de elección para las lesiones de la sustancia blanca, especialmente evidenciadas en T₂ y en FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*). También es el método imprescindible para diagnosticar las complicaciones en etapas tempranas: infecciones oportunistas, isquemias, etc. (Fig. 3).

La descripción de las características clínicas de la encefalopatía por VIH de todas las series son bastante coincidentes, como así también los resultados de los estudios por imágenes, la evolución y el pronóstico a medio y largo plazo (Tabla II).

Sin embargo, un punto llama la atención: si bien casi todas las series mencionan el desarrollo de microcefalia adquirida como parte de la tríada sintomática que define la encefalopatía progresiva (grave del lactante), sólo un trabajo menciona la reversión de éstas con la terapéutica ARV [49]. Creemos que no hay documentación suficiente del efecto altamente beneficioso que la terapia ARV ejerce sobre el crecimiento cefálico, con la recuperación del ritmo perdido y la reversión del proceso.

TRATAMIENTO

Todos los niños con sida y manifestaciones de enfermedad neurológica están incluidos –siguiendo los criterios de los Centers for Diseases Control (CDC), Atlanta, EE. UU.–, en el estadio C3 de la enfermedad y tienen la indicación precisa de iniciar medicación ARV específica.

Los análogos de los nucleósidos –inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)–, como la zidovudina (AZT), la didanosina o didesoxiinosina (ddI) y la zalcitabina o didesoxicitidina (ddC), son potentes inhibidores de la replicación vírica *in vitro*. Tras experimentar una fosforilación intracelular y convertirse en un derivado activo trifosfato, estos fármacos inhiben la replicación del VIH a través de dos mecanismos:

- Inhibición competitiva de la transcriptasa inversa (enzima responsable de la conversión del ARN vírico en ADN, capaz de incorporarse al genoma de la célula huésped).
- Interrupción prematura de la síntesis de ADN vírico debido a su gran parecido estructural con los nucleósidos naturales.

De los tres primeros fármacos alternativos, es la AZT el que mejor atraviesa la barrera hematoencefálica (69%) y fue la primera terapia ARV con la que se contó frente a la evolución natural de la enfermedad. Si bien puede producir anemia y neutropenia, cefaleas, náuseas o vómitos, como efectos secundarios, éstos sólo aparecen en algunos pocos casos y como verdaderos fenómenos de susceptibilidad al fármaco. En el resto de los casos, son tan excelentes los resultados obtenidos que se justifica su amplia prescripción, especialmente en el caso de la prevención o tratamiento de la infección del SNC. La dosis recomendada es de 150-180 mg/m²/6 h por vía oral.

Zidovudina y microcefalias adquiridas reversibles

Nuestra experiencia en medicación con AZT, al igual que la referida en las fuentes bibliográficas internacionales, avala la franca mejoría del paciente en la mayoría de los casos. En los niños mayores con encefalopatías no progresivas se advierte un mejor rendimiento intelectual, puesto de manifiesto en los resultados de las pruebas psicométricas. En los niños más peque-

Tabla I. Diferentes causas de calcificaciones de los ganglios basales en la infancia.

Enfermedades congénitas o del neurodesarrollo
Neurofibromatosis
Esclerosis tuberosa
Síndrome de Down
Síndrome de Cockayne
Metahemoglobinemia idiopática familiar
Síndrome de Aicardi-Goutières
Enfermedades metabólicas
Enfermedades mitocondriales
Enfermedad de Fahr
Síndrome de Hallervorden-Spatz
Enfermedad de Krabbe
Infecciosas
Toxoplasmosis
Rubéola
Sarampión
Varicela
Cisticercosis
Sida
Tuberculosis
Endocrinopatías
Hipoparatiroidismo
Pseudohipoparatiroidismo
Hiperparatiroidismo
Hipotiroidismo
Tóxicas
Hipoxia
Monóxido de carbono
Plomo
Terapia radiante
Metotrexato
Inflamatorias
Lupus

ños con encefalopatía progresiva, la respuesta es más espectacular. Hemos podido observar una notable recuperación del estado general, un mayor interés por el medio, una mejoría en la motricidad fina y gruesa, la adquisición de nuevas pautas madurativas y ascenso en la curva de PC, al término de tres a cuatro meses, con desaparición de la atrofia cerebral cortical en la TC. En tal sentido, hemos podido documentar la reversión de la mi-

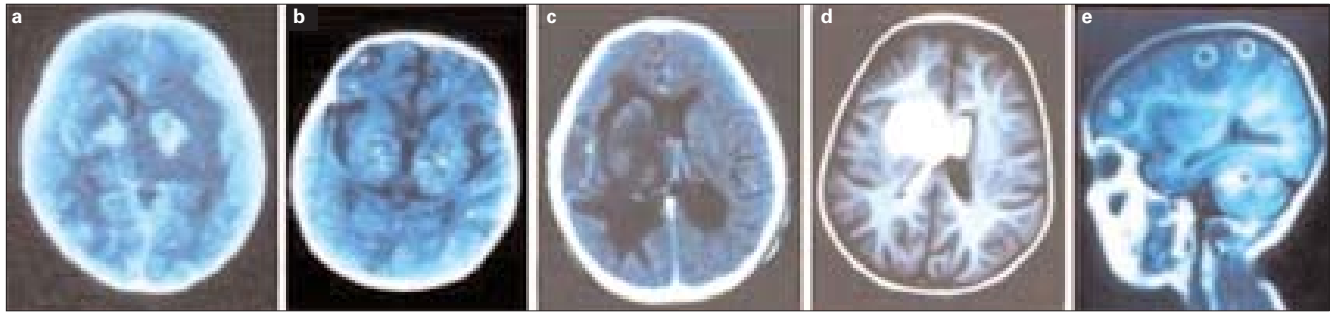


Figura 3. Resonancia magnética: a) En T₁: toxoplasmosis adquirida, lesión con intenso edema y compresión del sistema ventricular; b) En FLAIR: toxoplasmosis congénita + VIH; c) En T₁: gran lesión paraventricular derecha de un linfoma cerebral primario; d) En T₁: sangrado intraventricular con un hematoma intraparenquimatoso; e) En T₁ de corte sagital: múltiples lesiones granulomatosas intraparenquimatosas cerebrales y cerebelosas en un niño con sida y tuberculosis en el sistema nervioso central.

Tabla II. Series publicadas de neurosida infantil.

	N.º de casos
Blanche et al (1990) [43]	94
DeCarli et al (1993) [44]	100
Lobato et al (1995) [45]	178
Cooper et al (1998) [46]	128
Raskino et al (1999) [47]	831
Tardieu et al (2000) [48]	98
Tellechea-Rotta et al (2003) [4]	167
Czornyj (2005) [39]	311

Tabla III. Antirretrovirales más utilizados en pediatría.

INTI	INNTI	IP	IF
AZT	Efavirenz	Ritonavir	Enfuvirtida (T-20)
ddl-ddC	Nevirapina	Nelfinavir	
3TC	Delavirdina	Amprenavir	
d4T		Indinavir	
ABC		Saquinavir	
Tenofovir		Lopinavir	
FTC		Atazanavir	

INTI: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa; INNTI: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; IP: inhibidores de las proteasas; IF: inhibidores de fusión; 3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina; FTC: emtricitabina.

crocefalia adquirida en 19 lactantes una vez iniciado el tratamiento con AZT [49] (Fig. 4). A propósito de este punto, vale la pena mencionar los resultados publicados en 1999 por el Grupo ACTG152 (dedicado al estudio del sida pediátrico) sobre la evolución neurológica, neurocognitiva y el crecimiento cerebral de niños con sida sometidos a tres terapias ARV diferentes (AZT, ddI, AZT + ddI). Estudiaron a 831 niños con sida durante el período 1991-1995. Observaron una mejoría en el grupo tratado con AZT + ddI, pero reconocen no haber obtenido con-

clusiones sobre el crecimiento cerebral debido al escaso número de registros del PC en la muestra [47].

Pensamos que el desarrollo de las microcefalias adquiridas y su potencial reversión no es exclusivo del VIH, sino que se comparte con otras patologías, como la deficiencia nutricional prenatal de vitamina B₁₂ y la deficiencia congénita de folatos. Hemos tenido la oportunidad de observar en tres pacientes con deficiencias de vitamina B₁₂ (n = 2) y ácido fólico (n = 1) que en estas patologías la microcefalia adquirida es reversible con restitución clínica *ad integrum* tras establecer la terapia vitamínica correspondiente [50]. Tanto la vitamina B₁₂ como el ácido fólico son imprescindibles para la proliferación celular, y en el caso particular de la infección por el VIH, éste invade las células microgliales, altamente proliferantes durante los dos primeros años de la vida. Estos datos marcan un hito: la posibilidad de revertir la microcefalia adquirida, si se conoce su etiología y se inicia la terapia en el momento oportuno.

La terapia ARV adecuada y constante es determinante en el curso de la microcefalia adquirida por VIH, pues logra su detención e incluso su reversión. Apoya esta hipótesis el hecho de que, desde la administración de la terapia HAART (*highly active antiretroviral therapy*) –de mayor eficacia y efectividad–, no hemos vuelto a observar microcefalias adquiridas en niños con sida.

Dado que el tratamiento ARV debe mantenerse indefinidamente, se hace indispensable –ante la aparición de efectos adversos, la falta de una completa respuesta terapéutica o el inicio de una pobre respuesta a la medicación– contar con fármacos alternativos. La ddI es una buena opción. La dosis recomendada es de 90-135 mg/m²/6 h. Si bien se ha descrito el desarrollo de pancreatitis en niños como efecto adverso de la medicación, no hemos tenido ningún caso en nuestra serie.

La ddC es un fármaco de segunda línea. El desarrollo de neuropatía periférica es el principal efecto secundario limitador, aunque tampoco hemos observado esta complicación. La dosis recomendada es de 0,01 mg/m²/8 h.

Actualmente disponemos, además, de una importante serie de ARV que permiten al niño con sida desarrollarse con una significativa mejoría en su calidad de vida. Se encuentran aprobados para su uso en pediatría los INTI, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), los inhibidores de las proteasas (IP) y los inhibidores de fusión (Tabla III).

Las dosis recomendadas de los ARV más utilizados figuran en la tabla IV.

En 1997 se inició el tratamiento HAART o terapia ARV de alto impacto, que consiste en la combinación de varios ARV ad-

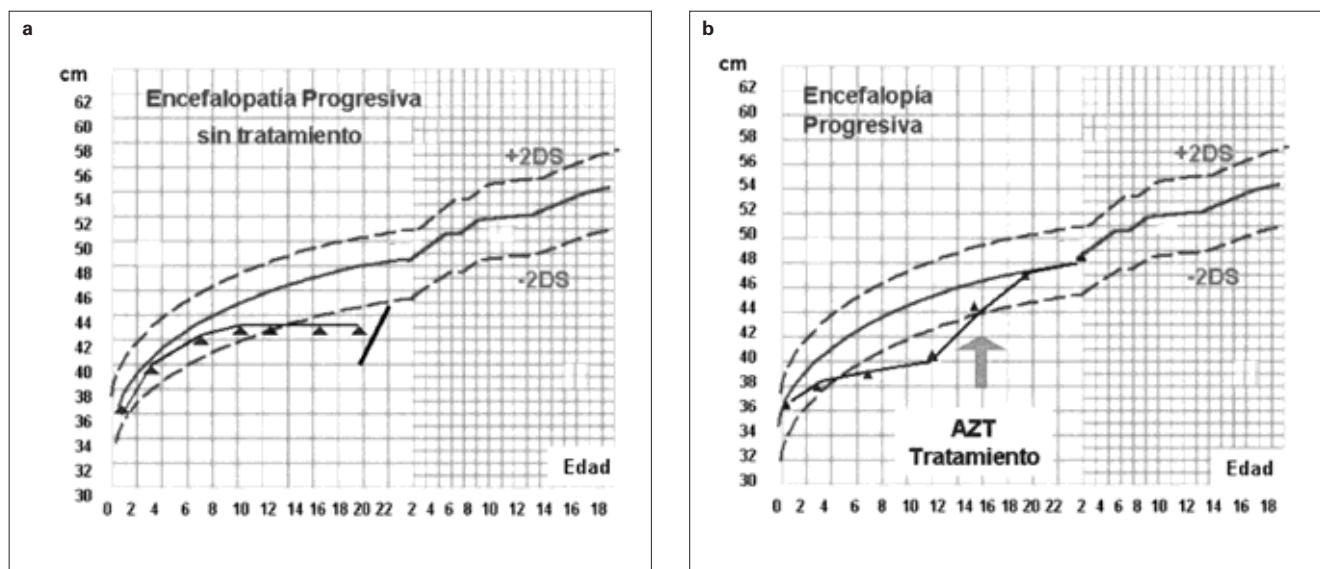


Figura 4. Reversión de la microcefalia adquirida, por tratamiento con zidovudina (AZT): a) Microcefalia adquirida; b) Microcefalia adquirida reversible.

ministrados simultáneamente. Hoy en día se aceptan los siguientes esquemas en niños, con el uso de INTI, INNTI o IP, combinados de la siguiente manera:

- 2 INTI + 1 IP.
- 2 INTI + 1 INNTI.
- AZT + 3TC + abacavir (ABC).

No se recomienda el uso de monoterapia, combinaciones de dos INTI o de dos INNTI + saquinavir como único IP.

Gracias al tratamiento HAART ha cambiado sustancialmente la evolución de la enfermedad del sida, y se han producido mejoras importantes, especialmente en la evolución natural de la encefalopatía progresiva. Con respecto al sida, gracias a la terapia HAART, ha dejado de ser una enfermedad fatal. Los niños que la padecen se enfrentan hoy a una patología crónica y sólo tienen que convivir con algunas de sus secuelas. Estos niños ahora cambiaron las características de lo que era la encefalopatía progresiva por un cuadro caracterizado por un retraso madurativo leve, puesto de manifiesto por un cociente intelectual limítrofe a partir de los 5 años. Desarrollan una paraparesia espástica en vez de la cuadriparesia espástica grave de la evolución natural de la enfermedad. No desarrollan microcefalia ni calcificaciones cerebrales. Sólo estarán expuestos, como todos los pacientes con la enfermedad del sida, a la posibilidad de adquirir una infección oportunista, cuando suba su carga viral y baje significativamente su recuento de linfocitos CD4. Hemos tenido la posibilidad de evaluar durante años a pacientes con encefalopatía progresiva, con imágenes tomográficas iniciales de atrofia y calcificaciones bilaterales incipientes de los GB. En un grupo de ellos, dichas lesiones no aumentaron con el tiempo, ni en intensidad ni en número. También hemos podido asociar la desaparición de la atrofia cortical a una muy buena respuesta a la terapia ARV. Así como, en sentido inverso, pudimos señalar la mala repuesta a algún esquema terapéutico debido a la reaparición de dicho signo. No tenemos dudas de que se puede usar la TC cerebral como un claro elemento marcador de la respuesta terapéutica a la acción ARV en el SNC.

Tabla IV. Fármacos ARV (orales) y dosis recomendadas en pediatría.

AZT	150-180 mg/m ² /6 h
ddl	90-135 mg/ m ² /6 h
ddC	0,01 mg/m ² /8 h
d4T	1 mg/m ² /6 h
3TC	4 mg/kg/12 h
ABC	8 mg/kg/12 h
Ritonavir	100 mg/m ² /12 h
Indinavir	250 mg/m ² /12 h
Saquinavir	30-50 mg/kg/12 h
Amprenavir	15 mg/kg/12 h
Nelfinavir	60 mg/kg/12 h
Enfuvirtida (T-20)	2 mg/kg/12 h

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; AZT: zidovudina; d4T: estavudina; ddC: zalcitabina; ddl: didanosina.

Con la terapia HAART disminuyó significativamente el número de pacientes con infecciones oportunistas del SNC, la cifra de ingresos y la gravedad de la encefalopatía progresiva, y se logró revertir la mayoría de las encefalopatías no progresivas. Desde la instalación precoz de esta terapia ya no vemos lactantes con microcefalia adquirida ni con cuadriparesias espásticas. Los pacientes con peor respuesta a la politerapia y que desarrollaron signos de encefalopatía hoy tienen una paraparesia espástica y sólo una leve disminución de su cociente intelectual. Al comenzar su deterioro presentaban atrofia cortical y calcificaciones incipientes de los GB. Hoy, sus TC muestran la desaparición de la atrofia cortical y las calcificaciones cerebrales permanecen circunscritas a los GB, sin modificarse con el tiempo (Fig. 5). En nuestra serie tenemos en seguimiento a pacientes de

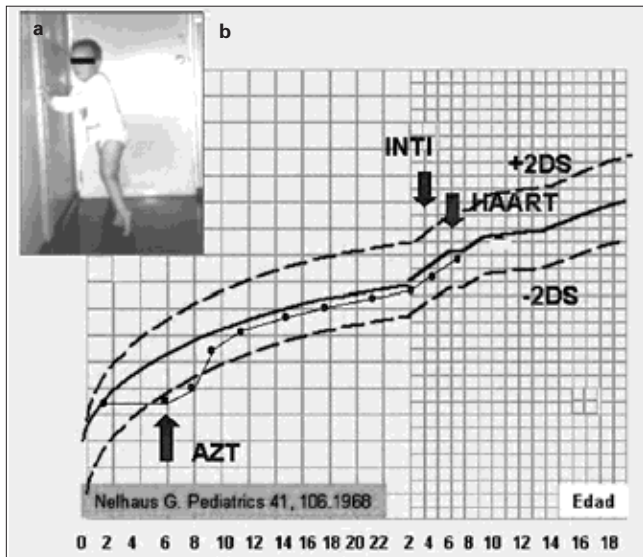


Figura 5. Evolución habitual de un paciente con encefalopatía progresiva con terapia HAART temprana: a) Paraparesia espástica; b) Recuperación del ritmo de crecimiento cefálico; c) Tomografía computarizada a los 6 meses y a los 8 años: desaparición de la atrofia y calcificaciones estables de los ganglios basales.

16 años de edad, con un excelente estado general y sin afectación de las funciones corticales superiores que tenían un diagnóstico clínico de encefalopatía progresiva cuando eran lactantes, y recibieron oportunamente terapia combinada primero y luego HAART.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

En la actualidad, existe un gran interés en prevenir la transmisión vertical del VIH, dado que es la forma de terminar con el sida infantil. La administración de AZT durante el embarazo, el parto y al recién nacido en los primeros días de vida (protocolo 076), redujo significativamente el porcentaje de riesgo de transmisión del virus de la madre al niño [51].

Según una reciente publicación, el número de casos de niños infectados por transmisión vertical disminuyó significativamente en EE. UU. desde que se estableció dicho protocolo. Sin embargo, a pesar de la efectividad demostrada por el tratamiento, lamentablemente no se puede utilizar en los países en vías de desarrollo debido a la falta de recursos. Por lo tanto, en estos países, la transmisión vertical continúa en aumento, a la espera de decisiones gubernamentales que aseguren el diagnóstico de infección por el VIH y acerquen la AZT a las mujeres embarazadas y a los hijos recién nacidos de madres infectadas [52].

Recientemente se publicó el resultado de la aplicación del protocolo 076 en el estado de Nueva York durante el período febrero 1997-diciembre 2000, que demostró la disminución de la transmisión vertical del VIH, del 11 al 3,7% ($p = 0,05$) [53].

Para poner más énfasis, las publicaciones del año 2004 destacaban que la meta actual es hacer desaparecer la transmisión vertical del VIH. Ya estamos en condiciones, dado que se han probado protocolos mejores aún que el 076 [54]. Se han presentado los resultados de varios estudios: uno de ellos consistió en administrar a 894 mujeres africanas HIV+ –por primera vez en tratamiento– una única dosis de nevirapina (NVP) al comienzo del parto y otra al recién nacido (sola: $n = 448$, o acompañada

con una dosis de AZT: $n = 446$), dentro de las 72 horas posteriores al alumbramiento (protocolo 012). Se demostró que la transmisión vertical para cualquiera de los dos grupos (recién nacido con NVP o recién nacido con NVP y AZT) fue similar: el 8,1 y el 10,1%, respectivamente. Por desgracia, dado el bajo nivel socioeconómico de las madres, se alimentó a todos los bebés a pecho [55]. Otro estudio reclutó a 1.844 mujeres tailandesas y a sus bebés recién nacidos. Se les añadió –además de la administración del protocolo 076– una única dosis de NVP intraparto con o sin una dosis al recién nacido, y se redujo la transmisión vertical del virus del 6,3 al 1,1% [56]. También se publicó un trabajo muy interesante realizado en Nigeria, en el que se consultó a un grupo de mujeres jóvenes embarazadas (262) si aceptaban realizar la prueba del VIH. 207 aceptaron (79%); de este grupo, 31 (11,8%) fue VIH+ y así se pudo medicar a las madres –durante el embarazo (ARV) y el parto (nevirapina)– y a sus bebés en los primeros días de vida (NVP), con lo que disminuyó significativamente la transmisión vertical [57].

CONCLUSIONES

No hay duda de que en los últimos años varios fueron los logros que marcaron verdaderos hitos en la evolución de la encefalopatía por el VIH y el sida infantil en general: la AZT, la terapia ARV combinada, el diagnóstico de certeza antes de los 18 meses desde la aparición de la técnica de la PCR, la determinación de la carga viral, el recuento de CD4, el protocolo 076, la terapia HAART y los nuevos protocolos para disminuir la transmisión vertical.

El sida en la infancia, en la actualidad, gracias a la terapia ARV disponible, ha pasado de ser una enfermedad fatal a convertirse en una enfermedad crónica, mientras sigue siendo una enfermedad familiar y continúa produciendo miles de huérfanos alrededor del mundo. A lo largo de estos años hemos dado pasos seguros, y se ha señalado que el neurosida en la infancia puede ser reversible. Por lo tanto, un diagnóstico y tratamiento oportunos pueden mejorar sustancialmente la calidad de vida

del paciente. Esto nos obliga a pensar siempre en la posibilidad diagnóstica frente a todo niño con clínica compatible. También estamos convencidos de que comenzamos a enfrentarnos a su expresión trimodal, es decir, a los niños mayores de 10 años, infectados por el VIH perinatalmente y que permanecieron asintomáticos hasta la actualidad.

Sabemos que los niños con neurosida requieren un apoyo psicológico temprano que permita planear las estrategias para enfrentarlos a la verdad con respecto al diagnóstico de la patología que los aqueja. No contamos con equipos entrenados especialmente para el tema. Agreguemos, además, que también es vital que se organicen grupos de apoyo psicológico para el equi-

po profesional que atiende a estos niños y su tan difícil problemática personal, familiar y social.

Hasta tanto sea posible la vacunación contra la infección por VIH, no tenemos dudas de que la mejor manera de disminuir el sida infantil será evitando la transmisión vertical. Por lo tanto, deberán invertirse todos los esfuerzos gubernamentales, especialmente en los países en desarrollo, en la detección precoz de las mujeres en edad fértil, portadoras del virus; se deberá promover e incentivar los planes de embarazos controlados y se habrá de administrar medicación ARV durante la gestación, el parto y al recién nacido; se aconsejará la cesárea en la mujer VIH+ y se suspenderá la alimentación a pecho de su bebé.

BIBLIOGRAFÍA

- Dickson D, Mattiace L, Kure K, Hutchins K, Lyman W, Brosnan C. Microglia in human disease, with an emphasis on acquired immune deficiency syndrome. *Lab Invest* 1991; 64: 135-56.
- Czornyj L, Carniglia L, Proca-Psarós C, Redondo J, Roccatagliata G, Rodríguez S, et al. Neurologic involvement in 70 HIV+ infants and children. *Pediatr Neurol* 1992; 5: 406.
- Lobato M, Caldwell M, Ng P, Oxtoby M. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. J Pediatr* 1995; 126: 710-5.
- Tellechea-Rotta N, Legido A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida por transmisión vertical: alteraciones neurológicas. *Rev Neurol* 2003; 36: 255-63.
- Kozłowski PB, Brudkowska J, Kraszpulski M, Sersen EA, Wrzolek MA, Anzil AP, et al. Microcephalopathy in children congenitally infected with human immunodeficiency virus- a gross-anatomical morphometric study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93: 136-45.
- Blanche S, Rouzioux C, Moscato M. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 320: 1643-8.
- Ahmad N. The vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: molecular and biological properties of the virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 1-34.
- Douglas G, King B. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 678-91.
- Hollander H, Levy J. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. *Ann Intern Med* 1987; 106: 692-5.
- Tardieu M. Mechanisms of the encephalopathy induced by HIV-1. In Fejerman N, Chamoles N, eds. *New trends in pediatric neurology. International Congress. Series 1033. Buenos Aires: Excerpta Médica; 1993. p.156-7.*
- Vazeux R, Brousse N, Jarry A, Henin D, Marche C, Vedrenne C, et al. AIDS subacute encephalitis. Identification of HIV-infected cells. *Am J Pathol* 1987; 126: 403-10.
- Dickson D. Macrophages in HIV CNS disease: microglia as reservoirs and perpetrators of HIV CNS disease. In Gendelman HE, Lipton SA, Epstein L, Swindells S, eds. *The neurology of AIDS. New York: Chapman & Hall-Thompson Science; 1998. p. 97-116.*
- Levy J. Human immunodeficiency viruses and the pathogenesis of AIDS. *JAMA* 1989; 261: 2997-3008.
- Harouse J, Wroblewska Z, Laughlin M, Hickey W, Schonwetter B, González-Scarano F. Human choroid plexus cell can be latently infected with human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 1989; 25: 406-11.
- Ketzler S, Weis S, Haug H, Budka H. Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 80: 92-4.
- Everall I, Luthert P, Lantos P. Neuronal loss in the frontal cortex in HIV infection. *Lancet* 1991; 337: 1119-21.
- Wiley CA, Masliah E, Morey M, Lemere C, DeTeresa R, Grafe M, et al. Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991; 29: 651-7.
- Zajicek J, Wing M, Scolding N, Compston D. Interactions between oligodendrocytes and microglia. *Brain* 1992; 115: 1611-31.
- Kielian T. Microglia and chemokines in infectious diseases of the nervous system views and reviews. *Front Biosci* 2004; 9: 732-50.
- Cunningham E, De Souza E. Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today* 1993; 14: 171-6.
- Farmer P. AIDS as a global emergency. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 699.
- Boletín sobre sida en Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2003.
- Centers for Diseases Control. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1986; 35: 334-9.
- Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, Shearer G, Kaplan M, Haynes B, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-2.
- Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, De la Cruz A, Ahdieh H, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249: 2345-9.
- Epstein L, Sharer L, Oleske J, Connor E, Goudsmit J, Bagdon L, et al. Neurologic manifestations of immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-87.
- Belman A, Lantos G, Horoupian D, Novick B, Ultmann M, Dickson D, et al. AIDS: calcification of the basal ganglia in infants and children. *Neurology* 1986; 36: 1192-9.
- Grillo E, Arroyo H, Ruggieri V, Czornyj L, Fejerman N, Manterolla A. Complicaciones neurológicas en niños con infección por HIV: evaluación retrospectiva de 6 casos. In SANI, eds: *Actas del XI Congreso de la Sociedad Argentina de Neurología Infantil (SANI). Buenos Aires; 1990.*
- Mintz M, Epstein L. Neurologic manifestations of pediatric acquired immunodeficiency syndrome: clinical features and therapeutic approaches. *Semin Neurol* 1992; 12: 51-6.
- Brouwers P, Belman A, Epstein L. Central nervous system involvement: manifestations and evaluation. In Pizzo PA, Wilfert C, eds. *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children and adolescents. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 318-35.*
- Sharer LR. Central nervous system pathology in children with HIV-1 infection. In: Fejerman N, Chamoles N, eds. *New trends in pediatric neurology. International Congress. Series 1033. Buenos Aires: Excerpta Médica; 1993. p. 169-74.*
- Vandersteenhoven JJ, Dbaibo G, Boyko OB, Hulette CM, Anthony DC, Kenny JF, et al. Progressive multifocal leucoencephalopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 232-7.
- Kauffman WM, Sivit CJ, Fitz Ch, Rakusan TA, Herzog K, Chandra RS. CT and MR evaluation of intracranial involvement in pediatric HIV infection: a clinical-imaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 949-57.
- Fitz C. Inflammatory disease of brain in childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 551-67.
- Chamberlain MC, Nichols SL, Chase CH. Pediatric AIDS. A comparison of MR and CT brain imaging. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 357-62.
- Chamberlain M. Pediatric AIDS: a longitudinal comparative MRI and CT brain imaging study. *J Child Neurol* 1993; 8: 175-81.
- Czornyj L, Roccatagliata G, Rodríguez S, Redondo J, Carniglia L, Proca-Psarós C, et al. Estudio tomográfico cerebral en 85 niños HIV+: correlación entre los signos clínicos y los hallazgos por imágenes. *Medicina Infantil* 1994; 5: 267-73.
- Epstein LG, DiCarlo FJ Jr, Joshi VV, Connor EM, Oleske JM, Kay D, et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics* 1988; 2: 355-63.
- Czornyj L. Virus de la inmunodeficiencia humana y compromiso del sistema nervioso en la infancia. In Ruggieri V, Caraballo R, Arroyo H, eds. *Temas de neuropediatría. Homenaje al Dr. Fejerman. Buenos Aires: Panamericana; 2005. p. 211-32.*
- Kure K, Park Y, Kim T. Immunohistochemical localization of an HIV epitope in cerebral aneurysmal arteriopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pediatr Pathol* 1989; 9: 65-7.

41. Moriarty D, Haller J, Loh J, Fikrig S. Cerebral infarction in pediatric acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 611-2.
42. Czornyj L, Navoni M, Grañana N, Fejerman N. Cerebrovascular complications in children with vertically transmitted AIDS. Institute of Child Health (Curses & Conferences) Symposium of Cerebrovascular Disease and Stroke in Childhood. UCL. London; 1998.
43. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1210-5.
44. DeCarli C, Civitello LA, Brouwers P, Pizzo PA. The prevalence of computed tomographic abnormalities of the cerebrum in 100 consecutive children symptomatic with the human immune deficiency virus. *Ann Neurol* 1993; 34: 198-205.
45. Lobato MN, Caldwell MB, Ng P, Oxtoby MJ. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. J Pediatr* 1995; 126: 710-5.
46. Cooper ER, Hanson C, Diaz C, Mendez H, Abboud R, Nugent R, et al. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Women and Infants Transmission Study Group. J Pediatr* 1998; 132: 808-12.
47. Raskino C, Pearson DA, Baker CJ, Lifschitz MH, O'Donnell K, Mintz M, et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 152 Study Team. Pediatrics* 1999; 104: e32.
48. Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A, Meyer L, Blanche S, Mayaux MJ. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. *French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. Neurology* 2000; 14: 54: 1089-95.
49. Czornyj A, Redondo JJ, Roccatagliata G, Rodríguez SM, Carniglia L, Torolla JL, et al. Head growth rhythm (HGR) in children with neuro-AIDS, before and after AZT treatment. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 94.
50. Czornyj L, Reisin R, Fejerman N. Reversible brain atrophy and microcephaly in baby with pre- and post-natal vitamin B₁₂ nutritional deficiency. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 407.
51. Sperling R, Stratton P, O'Sullivan M, Boyer P, Lambert J, Hammill H, et al. A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 857-61.
52. Steinbrook R. Preventing HIV infection in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 1842-3.
53. Wade N, Zielinski M, Butsashvili M, McNutt LA, Warren B, Glaros R, et al. Decline in perinatal HIV transmission in New York state (1997-2000). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 1075-82.
54. Connor E, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
55. Taha T, Kumwenda N, Hoover D, Fiscus S, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 202-9.
56. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary J, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351: 217-28.
57. Chama C, Audu B, Kyari O. Prevention of mother-to-child transmission of HIV at Maiduguri, Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24: 266-9.

ENCEFALOPATÍA EN NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Resumen. Introducción. Según diferentes autores, entre un 30 y un 70% de los niños con sida manifiesta clínicamente algún grado de afectación del sistema nervioso central (SNC). La cifra alcanza el 96% si se toman como referencia estudios anatomopatológicos. Desarrollo. Se presenta la epidemiología nacional y la experiencia argentina en el seguimiento de 784 niños con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivos, infectados por transmisión vertical, de los cuales 311 desarrollaron neurosida (74%) y el 92% de ellos bajo la forma clínica de encefalopatía progresiva o no progresiva. En el 29% de los casos, la afección del SNC fue la enfermedad marcador; siguió en frecuencia a la infección bacteriana recurrente (33%). Esta serie representa el 25% de los casos pediátricos de infección por VIH del país. Conclusiones. Los logros más remarquables de la terapia antirretroviral respecto a la evolución natural del neurosida fueron: a) remisión ad integrum de un porcentaje importante de casos de encefalopatía progresiva y no progresiva; b) transformación de los casos más graves de encefalopatía progresiva (retraso madurativo grave, microcefalia adquirida, cuadriparesia espástica y desenlace fatal), en una forma más leve (leve retraso madurativo, perímetro cefálico normal, paraparesia espástica y evolución crónica de la enfermedad); c) reversión de la microcefalia adquirida, fenómeno poco documentado en las fuentes bibliográficas internacionales. [REV NEUROL 2006; 42: 743-53]

Palabras clave. Encefalopatía. Neurosida infantil. Transmisión vertical. VIH.

ENCEFALOPATIA EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DE TRANSMISSÃO VERTICAL

Resumo. Introdução. Segundo diferentes autores, entre 30 a 70% das crianças com sida manifesta clinicamente algum grau de afectação do sistema nervoso central (SNC). Os números atingem os 96% se se tomarem como referência estudos anatomopatológicos. Desenvolvimento. É apresentada a epidemiologia nacional e a experiência argentina no seguimento de 784 crianças positivas para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), infectados por transmissão vertical, das quais 311 desenvolveram neurosida (74%) e 92% sob a forma clínica de encefalopatia progressiva ou não progressiva. Em 29% dos casos a afecção do SNC foi a doença mais marcante; seguindo-se em frequência à infecção bacteriana recorrente (33%). Esta série representa 25% dos casos pediátricos de infecção pelo VIH do país. Conclusões. As conquistas mais notáveis da terapia antirretroviral no que respeita à evolução natural da neurosida foram: a) remissão ad integrum de uma percentagem importante de casos de encefalopatia progressiva e não progressiva; b) transformação dos casos mais graves de encefalopatia progressiva (atraso agudo do desenvolvimento, microcefalia adquirida, tetraparesia espástica e desenlace fatal) numa forma mais ligeira (ligeiro atraso do desenvolvimento, perímetro cefálico normal, paraparesia espástica e evolução crónica da doença); c) reversão da microcefalia adquirida, fenómeno pouco documentado nas fontes bibliográficas internacionais. [REV NEUROL 2006; 42: 743-53]

Palavras chave. Encefalopatia. Neurosida infantil. Transmissão vertical. VIH.