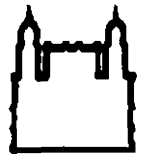




UFBA

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**



FIOCRUZ

Curso de Pós-Graduação em Patologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**O ESTUDO DO ENCÉFALO NA SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA BAHIA, BRASIL**

RENÉE AMORIM DOS SANTOS

**Salvador - Bahia - Brasil
2001**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Curso de Pós-graduação em Patologia

O ESTUDO DO ENCÉFALO NA SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA BAHIA, BRASIL

RENÉE AMORIM DOS SANTOS

PROFESSOR ORIENTADOR: ARISTIDES CHETO DE QUEIROZ

Tese apresentada, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Patologia, área de concentração em Patologia Humana.

Salvador - Bahia
2001

C Pq G M
Biblioteca

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do Centro de Pesquisa
Gonçalo Moniz / FIOCRUZ – Salvador/Bahia

S237e Santos, Renée Amorim dos
O estudo do encéfalo na Síndrome de Imunodeficiência Adquirida na Bahia, Brasil. / Renée Amorim dos Santos - Salvador: Faculdade de Medicina da UFBA / CPqGM, 2001.
91 p. : il.

Tese (Mestrado em Patologia Humana) – Universidade Federal da Bahia / FIOCRUZ , 2001.

1.Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Sistema Nervoso Central. 4. Infecções oportunistas. I. Título

CDU: 616.98:611.8(813.8)

110281

110281

110281

O ESTUDO DO ENCÉFALO NA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA
ADQUIRIDA NA BAHIA, BRASIL.

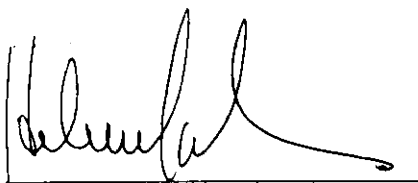
RENÉE AMORIM DOS SANTOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

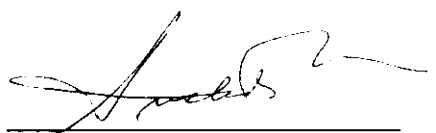
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Carlos Brites
Prof. Adjunto
FAMED-UFBA



Dra. Helenemarie Schaer Barbosa
Profa. Adjunto
FAMED-UFBA



Dr. Aristides Cheto de Queiroz
Prof. Adjunto
FAMED-UFBA

“Do cérebro apenas do cérebro, provém nossos prazeres,
risadas e gracejos, bem como nossas tristezas,
dores, pesares e lágrimas...”

- Hipócrates

A Doença Sagrada Seção XVII

Traduzido por W.H.S. Jones

**À MINHA MÃE PELO INCOMENSURÁVEL APOIO
NA MINHA FORMAÇÃO PESSOAL E PROFISSIONAL.**

FONTE DE FINANCIAMENTO: CAPES/FIOCRUZ

AGRADECIMENTOS

A conclusão de um trabalho, isto é, a concretização de um objetivo, é sempre gratificante para todos os que dele participaram com seu tempo e energia. Um trabalho com utilização de necropsias não seria possível sem o empenho e dedicação dos professores, médicos residentes e funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Meus agradecimentos especiais a:

Prof. Aristides Cheto de Queiroz que vem acompanhando a minha trajetória na Patologia desde o período de Iniciação Científica, durante a Residência e agora como orientador, sendo o grande responsável pelo estímulo para a realização deste estudo e pelos meus conhecimentos na neuropatologia.

Dra. Helenemarie Schaer Barbosa por permitir a utilização da estrutura física do laboratório de Imuno-histoquímica do Hospital Aristides Maltez, onde se realizou uma etapa fundamental desse trabalho, mas particularmente pelos conselhos e por me encorajar no prosseguimento dessa tarefa.

Dra. Iguaracyra Barreto Araújo pela colaboração e orientação no estudo imuno-histoquímico e incentivo para concretização deste trabalho.

Ao Prof. Manoel Barral-Netto, coordenador do Curso de Pós-graduação no período de execução desse trabalho, pelo apoio na obtenção de reagentes para imuno-histoquímica.

A Sra. Rosália Meires Oliveira da Silva pela dedicação demonstrada no convívio diário e na condução dos trâmites administrativos.

A Srta. Maria das Graças Vieira pela ajuda com a imuno-histoquímica.

A Sra. Ana M^a Fiscina V. Sampaio, Bibliotecária do CPqGM/FIOCRUZ-Bahia, pela revisão bibliográfica.

A Sra. Maria de Lourdes Silva dos Santos pelo trabalho cuidadoso no preparo das lâminas para o estudo histopatológico.

À Universidade Federal da Bahia e à Fundação Oswaldo Cruz por me oferecer esta pós-graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE GRÁFICOS.....	xii
RESUMO.....	xiii
SUMMARY.....	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 ASPECTOS GERAIS	1
1.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	2
1.3 NEUROTROPISMO.....	3
1.4 FATORES EPIDEMIOLÓGICOS	7
1.5 INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SNC ASSOCIADAS A AIDS.....	10
1.5.1 Infecções parasitárias	10
1.5.2 Infecções fúngicas.....	12
1.5.3 Infecções virais	13
1.5.4 Infecções bacterianas	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 JUSTIFICATIVA	18
4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS	19
4.1 SELEÇÃO DOS CASOS.....	19
4.2 DADOS CLÍNICOS.....	19
4.3 ESTUDO MACROSCÓPICO	19
4.4 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO	20
4.5 ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO.....	20
5 RESULTADOS	22
5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GRUPO	22
5.2 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO	25
5.2.1 Macroscopia	25
5.2.2 Microscopia	27

5.3	LESÃO POR AÇÃO DIRETA DO HIV	32
5.4	IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA O HIV	37
5.5	AFECÇÕES OPORTUNISTAS	38
5.5.1	Toxoplasmose	38
5.5.2	Tuberculose	43
5.5.3	Criptococose	45
5.5.4	Histoplasmose	46
5.5.5	Citomegalovirose	47
5.5.6	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	48
5.5.7	Linfoma primário do SNC	50
5.6	ALTERAÇÕES DO PLEXO CORÓIDE E EPÊN-DIMA	54
5.7	LESÕES INESPECÍFICAS DO ENCÉFALO	61
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÕES	79
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
	ANEXO	91
	TÉCNICA DA IMUNO-HISTOQUÍMICA	91

LISTA DE TABELAS

Tabela	Título	Página
1	Anticorpos utilizados para identificação imuno-histoquímica de agentes e caracterização de linfoma.	21
2	Tipos de transmissão em 62 casos de AIDS.	23
3	Manifestações neurológicas nos 62 pacientes com AIDS.	24
4	Diagnósticos nos 40 casos com manifestações neurológicas.	25
5	Aspecto macroscópico externo do encéfalo em 62 casos de AIDS.	26
6	Diagnósticos das lesões de aspecto tumoral em 16 casos de AIDS.	27
7	Relação dos diagnósticos neuropatológicos em 62 casos de AIDS.	30
8	Diagnósticos nos 9 casos com associação de doenças no SNC em estudo de 62 casos de AIDS.	31
9	Diagnóstico histológico em 24 casos com aspecto macroscópico normal.	32
10	Casos de AIDS com lesão por ação direta do HIV (6 casos).	32
11	Casos com imunoreatividade para p24 na ausência de encefalopatia pelo HIV (16 casos).	38
12	Classificação anatomopatológica da toxoplasmose em 18 casos de AIDS.	42
13	Lesões diagnosticadas nos encéfalos dos casos de AIDS com inflamação inespecífica do plexo coróide (22 casos).	56
14	Tipos de lesão em 41 casos de AIDS com espendimite.	60
15	Relação dos diagnósticos neuropatológicos nos casos de AIDS com alteração nos capilares cerebrais (31 casos).	64

LISTA DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Célula gigante multinucleada no espaço subaracnóide. Hematoxilina-eosina X400. Indicado na seta.	28
2	Encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	33
3	Detalhe do nódulo microglial em caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	34
4	Nódulo microglial em caso de encefalite pelo HIV com positividade para p24. Imuno-histoquímica X400.	34
5	Infiltrado inflamatório peri-vascular em caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	34
6	Desmielinização e infiltrado de linfócitos e macrófagos no caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	35
7	Macrófagos com positividade para p24. Caso das figuras 5 e 6. Imuno-histoquímica X400.	35
8	Desmielinização da substância branca e células gigantes multinucleadas no caso de leucoencefalopatia pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	36
9	Distribuição peri-vascular de células gigantes multinucleadas no caso com leucoencefalopatia pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.	36
10	Macrófagos com positividade para p24 na leucoencefalopatia pelo HIV. Imuno-histoquímica X400.	36
11	Célula gigante multinucleada com positividade para p24 na leucoencefalopatia pelo HIV. Imuno-histoquímica X400.	37
12	Imagem da tomografia computadorizada de um caso de toxoplasmose na forma pseudoneoplásica.	40
13	Aspecto macroscópico do caso da forma pseudoneoplásica da toxoplasmose ilustrado na figura 12	40

14	Encefalite necrotizante na toxoplasmose. Hematoxilina-eosina X200.	40
15	Pseudocistos em um caso de encefalite pelo <i>T. gondii</i> . Hematoxilina-eosina X200.	41
16	Imuno-histoquímica para <i>T. gondii</i> taquizoítos (A) e pseudocistos (B). X200.	41
17	Fase crônica da toxoplasmose com calcificação delicada. Hematoxilina-eosina X100.	42
18	Superfície de corte do cérebro de um caso da forma pseudoneoplásica da tuberculose. Indicado na seta.	44
19	Encefalite pelo citomegalovírus. Hematoxilina-eosina X400.	48
20	Encefalite pelo citomegalovírus. Células positivas para anti-CMV. Imuno-histoquímica X400 . Detalhe X1000.	48
21	Ressonância magnética de um caso com LMP. Observam-se lesões multifocais na substância branca.	49
22	Superfície de corte do cérebro com LMP representado na figura 21. Focos de desmielinização em formas de placa na substância branca.	49
23	Substância branca no caso de LMP com inclusão nuclear em oligodendrócitos. Hematoxilina-eosina X400.	50
24	Tomografia computadorizada apresentando uma tumoração periventricular no caso de linfoma primário do SNC.	51
25	Superfície de corte do cérebro da figura 24. Tumoração nos núcleos da base com compressão do ventrículo lateral. Indicado na seta.	51
26	Superfície de corte do cérebro da figura 25 ao nível dos cornos posteriores dos ventrículos laterais apresentando infiltração do epêndima e do plexo coróide. Indicado na seta.	52
27	Linfoma primário no cerebelo com infiltração do espaço subaracnóide e da camada molecular. Hematoxilina-eosina X200	52
28	Linfoma primário do cerebelo com células neoplásicas positivas para CD20 (pan-B). Imuno-histoquímica X200	53

29	Distribuição perivascular das células B em um caso de linfoma primário do cerebelo. Imuno-histoquímica X400.	53
30	Células com positividade para vírus o <i>Epstein-Barr</i> no caso de linfoma primário do SNC. Imuno-histoquímica X400.	54
31	Inflamação crônica intensa do plexo coróide. Hematoxilina-eosina X200.	55
32	Infiltração do plexo coróide por linfoma primário do SNC e infecção pelo CMV. Hematoxilina-eosina X400.	57
33	Inflamação crônica granulomatosa do plexo coróide em um caso de tuberculose. Hematoxilina-eosina X200.	57
34	Inflamação crônica granulomatosa do plexo coróide em um caso de tuberculose. Ziehl-Neelsen X1000.	57
35	Histoplasmose do plexo coróide. Grocott X1000.	58
36	Ependimite granular com vários focos do epitélio ependimário desgarrado. Hematoxilina-eosina X200.	59
37	Ependimite crônica. Hematoxilina-eosina X200.	60
38	Detalhe do infiltrado inflamatório da figura 36. Hematoxilina-eosina X400.	60
39	Hiperplasia e proliferação endotelial. Hematoxilina-eosina X200.	62
40	Hiperplasia e proliferação endotelial. Hematoxilina-eosina X400.	63
41	Célula aderida à parede do vaso. Hematoxilina-eosina X400.	63

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Título	Página
1	Distribuição dos casos de AIDS de acordo com a faixa etária. Estudo de 62 casos.	22
2	Avaliação do plexo coróide em 61 casos de AIDS.	54
3	Avaliação do epêndima em 62 casos de AIDS.	58

RESUMO

O ESTUDO DO ENCÉFALO NA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NA BAHIA, BRASIL. **RENÉE AMORIM DOS SANTOS. INTRODUÇÃO** – O envolvimento do sistema nervoso central (SNC) como causa de morbidade e mortalidade nos casos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é evidenciado pela alta frequência das manifestações neurológicas e neuropatológicas. O comprometimento do SNC pode decorrer da ação direta do vírus, tendo como principal repercussão primária a encefalopatia pelo HIV ou de forma indireta pelo desenvolvimento de afecções oportunistas resultantes da imunossupressão. A variedade dos quadros neurológicos depende de vários fatores como: o estágio da doença, a forma de contaminação pelo vírus, a terapêutica utilizada e as diferenças regionais que favorecem a presença de associação com enfermidades de importância local. No Brasil, os estudos com séries mais representativas sobre as lesões do SNC nos pacientes com AIDS estão restritos ao Sudeste e Sul do país cuja realidade regional é distinta do Nordeste. **OBJETIVOS** – Avaliar as alterações do encéfalo nos casos de AIDS em Salvador, Bahia. Determinar a prevalência de anormalidades pelo exame anatomopatológico e imuno-histoquímico. Estabelecer a frequência das infecções oportunistas e da encefalopatia pelo HIV e suas associações, estudando as características morfológicas. Detectar a presença do HIV no tecido cerebral. Comparar os dados obtidos com aqueles de outras regiões do Brasil e do mundo. **MATERIAL E MÉTODOS** - O estudo consta de 62 casos consecutivos de AIDS necropsiados no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA) no período de 1991 a 1999. Os encéfalos foram avaliados através do estudo macroscópico, histológico e imuno-histoquímico. A presença de HIV foi detectada utilizando-se imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal p24. **RESULTADOS / CONCLUSÕES** – O estudo mostrou elevada prevalência de lesões encefálicas ocorrendo em 93,5% dos casos, sendo que destes 61% apresentaram alterações macroscópicas e 64,5% sintomas neurológicos. As infecções oportunistas foram responsáveis pelo maior número de lesões ocorrendo em 53% dos casos, assim distribuídas: toxoplasmose 29%, tuberculose 10%, criptococose 6,5%, histoplasmose 4,8%, citomegalovirose 4,8% e Leucoencefalopatia multifocal progressiva 3,2%. A lesão por ação direta do HIV foi observada em 9,5% dos casos e todos apresentaram intensa positividade para p24 em macrófagos e/ou células gigantes multinucleadas. Em 29% dos encéfalos sem alterações histológicas características da ação direta do HIV foi observada positividade para proteína p24 em macrófagos. Os resultados obtidos demonstram a importância do estudo microscópico do SNC no diagnóstico da encefalopatia por HIV e de infecções oportunistas na AIDS. Mostram ainda, que existem diferenças na frequência das alterações diretamente relacionadas com o vírus e infecções oportunistas, quando se compara com estados do Sul e Sudeste do Brasil e outras regiões do mundo. Destaca-se que a neurotuberculose foi a segunda infecção oportunista em frequência, diferentemente do que se observa no Sul/Sudeste do Brasil. Entre as alterações histológicas ressalta-se a elevada frequência de alterações no plexo coróide e epêndima sugerindo tratar-se de importantes portas de entrada e fontes de disseminação de doenças.

Palavras chaves: 1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Sistema Nervoso Central. 4. Infecções oportunistas.

SUMMARY

THE NEUROPATHOLOGY OF AIDS IN BAHIA, BRAZIL. RENÉE AMORIM DOS SANTOS. **INTRODUCTION** - Central nervous system (CNS) involvement as a cause of morbidity and mortality in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) is demonstrated by the high frequency of neurologic and neuropathological manifestations. CNS pathological changes may result from the direct action of the virus represented mainly by HIV encephalopathy or they may result from the immunosuppression determined by the virus leading to the occurrence of opportunistic affections. The variety of neurologic patterns depends on various factors such as: stage of disease, route of transmission, therapeutic measures and regional and social-economic differences which favour specific opportunistic infections in a determined area. In Brazil most of the published studies which describe CNS involvement are from the South or Southeast where social and economical conditions are quite different from the Northeast. **OBJECTIVES** - To evaluate brain changes in cases of AIDS from Salvador, Bahia. To determine the prevalence of CNS abnormalities by histopathological examination complemented by immunohistochemistry. To establish the frequency of HIV encephalopathy, opportunistic infections and their combinations, studying their morphological characteristics. To identify the presence of HIV in brain tissue by immunohistochemistry. To compare the obtained data with findings from other parts of Brazil and of the world. **MATERIAL AND METHODS** - 62 consecutive cases of AIDS from the Pathology Department of the University Hospital Prof. Edgar Santos were studied. Macroscopic, histological and immunohistochemical examination of the brain was performed. The presence of HIV in brain was investigated with immunohistochemistry using the monoclonal antibody p24. **RESULTS / CONCLUSIONS** - The present study showed a high prevalence of CNS changes, occurring in 93.5% of the cases. Of these 61% had macroscopic alterations and 64.5% had neurological symptoms. Opportunistic infections were more frequent occurring in 53% of the cases including toxoplasmosis (29%), tuberculosis (10%), cryptococcosis (6.5%), histoplasmosis (4.8%), cytomegalovirus infection (4.8), progressive multifocal leukoencephalopathy (3.2%). HIV direct lesion was observed in 9.5% and all cases were positive for protein p24 in macrophages or multinucleated giant cells. Besides, 29% of the cases were positive for protein p24 in the absence of histological alterations typical of HIV direct lesion. The results of this study demonstrate the importance of the histological study of the CNS in the diagnosis of HIV encephalopathy and opportunistic infections in AIDS. It also shows that there are differences in the frequency of HIV directly related lesions and opportunistic infections when a comparison is made with other areas of Brazil and of the world. Neuro-tuberculosis was the second most frequent oportunistic infection, differently from what is observed in the South/Southeasten Brazil. It is important to notice that there was a high frequency of choroid plexus and ependimal changes suggesting that they may be important foci of dissemination of disease. Key words: 1. Acquired Immunodeficiency Syndrome. 2. HIV. 3. Central nervous system. 4. Opportunistic infections.

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS GERAIS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) representa a manifestação clínica tardia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV é um retrovírus membro da família *Retroviridae* e da subfamília dos lentivírus (LEVY *et al.*, 1984; GALLO *et al.*, 1984). A AIDS representa um sério problema de saúde pública mundial, com aumento contínuo do número de casos, sendo considerada uma pandemia (MELLORS, 1998). No Brasil, os primeiros casos da doença foram diagnosticados em 1982 (AMATO NETO *et al.*, 1983; GONÇALVES JR *et al.*, 1983) ocorrendo um progressivo crescimento da incidência, sendo atualmente o segundo país em número de notificações das Américas (UNAIDS, 1999). Desde 1980 até junho de 2000 foram registrados 190.949 casos de AIDS no Brasil de acordo com a Coordenação Nacional de DST e AIDS (DHALIA *et al.*, 2000). Houve uma evolução na taxa de incidência de 8,0 por 100.000 habitantes em 1991 para 13,7 por 100.000 habitantes em 1998, com acentuada variação nas diferentes regiões do país (DHALIA *et al.*, 2000). O Sudeste que sempre apresentou as maiores taxas de incidência, vem apresentando um decréscimo no ritmo de crescimento com tendência a estabilidade, enquanto em pequenos municípios do Brasil, com menos de 50.000 habitantes, a epidemia está em fase de expansão (DHALIA *et al.*, 2000). Deve-se destacar que desde o início da epidemia a faixa etária de 20 a 30 anos é a mais atingida pela AIDS, correspondendo a 70% do total de casos notificados até junho de 2000 (DHALIA *et al.*, 2000). Está ocorrendo alteração na proporção de infecção homem/mulher em decorrência das mudanças no tipo de transmissão do vírus. Em 1984, 71% dos casos de AIDS notificados eram do sexo masculino, homossexuais ou bissexuais e em 1999/2000 esta categoria apresenta uma redução para 22%. Paralelamente houve também declínio na transmissão de HIV através de sangue e hemoderivados em pacientes hemofílicos devido ao controle laboratorial desses produtos. Dessa forma esse grupo de indivíduos

infectados através da recepção de produtos sanguíneos que representava 62% em 1984, passou para 0,9% em 1999/2000. No entanto, a prevalência proporcional dos usuários de droga injetáveis, entre o grupo de aquisição do HIV por via sanguínea, passou de 37% em 1984 para 99% em 1999/2000. Nesse mesmo período tem se observado um acentuado aumento de infecção no sexo feminino através do contato heterossexual, com uma mudança no perfil epidemiológico comprovada pela redução na relação homem/mulher de 24:1 em 1985 para 2:1 em 1999-2000 (DHALIA *et al.*, 2000).

O HIV causa infecção persistente e seu modelo usual de progressão clínica se constitui em um processo trifásico representado por: uma infecção aguda seguida de período de latência e depois por uma fase com doença aparente ou AIDS que leva ao óbito (PANTALEO *et al.*, 1993). A ação do vírus ocorre de forma direta sobre dois importantes sistemas do organismo que são: o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC). No sistema imune desencadeia um quadro de imunossupressão que permite o surgimento das afecções oportunistas com graves repercussões para o organismo. No SNC o vírus pode causar uma lesão primária - a encefalopatia pelo HIV (BUDKA *et al.*, 1991; ESIRI & KENNEDY, 1997).

1.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O HIV apresenta estrutura icosaédrica com aproximadamente 100nm de diâmetro constituída por um cerne viral representado por: quatro proteínas do capsídio (*p24*, *p17*, *p9* e *p7*), duas fitas de RNA e três enzimas virais envolvidos por duas principais proteínas do envelope protéico viral (*gp120* e *gp41*) em uma dupla membrana lipídica com várias proteínas do hospedeiro como antígenos de histocompatibilidade tipos I e II adquiridos durante a replicação (GELDERBLOM *et al.*, 1987). O seu genoma apresenta genes regulatórios (*tat*, *nef*, *ver*, *vif*, *vpu* e *vpr*), além dos três genes estruturais principais (*gag*, *pol*, *env*)

característicos dos retrovírus (GREENE, 1991). O HIV é dividido em subtipos 1 e 2 com algumas características distintas. O HIV-1 é o tipo com predominância mundial e caracteriza-se pelo alto risco de desenvolver AIDS. O HIV-2 é endêmico no Oeste da África e não há casos confirmados no Brasil.

O HIV tipo 1 é classificado de acordo com a variabilidade genética observada na sequência dos genes *env* e *gag* que permite a divisão em grupo principal (M) e grupo O. O primeiro é composto de variantes de A à J a partir do grau de similaridade e o outro grupo é formado por isolados divergentes (COHEN *et al.*, 1999). Além dessas variantes observam-se formas recombinantes ou mosaicas em isolados do HIV-1 como consequência da co-infecção de diferentes subtipos, que podem se modificar a cada ciclo replicativo (ARTENSTEIN *et al.*, 1995). Essa capacidade do vírus de modificar-se permite o desenvolvimento de resistência ao tratamento antiviral e dificulta o desenvolvimento de uma vacina única e eficaz.

O polimorfismo genético do vírus se reflete na sua patogênese em decorrência das diferenças de células alvo e dos efeitos citopáticos durante a infecção. Estudos sobre a biologia molecular do HIV demonstram que os vírus que atingem o SNC são genética e fenotipicamente distintos dos vírus presentes no sangue e baço (EPSTEIN *et al.*, 1991; DITTMAR *et al.*, 1997; POWER *et al.*, 1998) e que o tropismo celular e capacidade de produzir sincício, isto é a formação de célula multinucleada, também é dependente destas variações moleculares (TERSMETTE *et al.*, 1988; TERSMETTE *et al.*, 1989; VAN'T WOUT *et al.*, 1998).

1.3 NEUROTROPISMO

O comprometimento do SNC nos pacientes com AIDS é demonstrado pela ocorrência dos sintomas neurológicos em cerca de 50% dos casos (MCARTHUR, 1987; LEVY *et al.*,

1985; LANJEWARD *et al.*, 1998). Estes sintomas podem ser a primeira manifestação da AIDS em aproximadamente 10% dos casos (BUDKA *et al.*, 1987; LEVY & BREDSSEN, 1988; GRAY *et al.*, 1996). Nos estudos de necropsia, a presença de lesões cerebrais atinge uma taxa mais elevada variando de 80 a 90% (ANDERS *et al.*, 1986; PETITO *et al.*, 1986; MOSSAKOWSKI & ZELMAN, 1997; LANJEWAR *et al.*, 1998). Nestes casos, o SNC pode ser atingido de forma direta pelo HIV ou ser acometido por afecções oportunistas decorrentes do quadro geral de imunossupressão. Deve-se destacar que as lesões podem ser decorrentes de processos patológicos distintos sequenciais ou sincrônicos (MARTINEZ *et al.*, 1995; WALOT *et al.*, 1996).

A ação direta do HIV no encéfalo está associada ao desenvolvimento de quadros neuropatológicos bem definidos e, desde 1991, com nomenclatura padronizada: meningite linfocítica, encefalite pelo HIV, leucoencefalopatia pelo HIV e vasculite cerebral incluindo angiite granulomatosa (BUDKA *et al.*, 1991). O HIV penetra no SNC na fase inicial da infecção sendo detectado no líquido cefalorraquiano (RESNICK *et al.*, 1988; DAVIES *et al.*, 1992). Neste período da infecção, geralmente na época da soroconversão, o quadro de meningite linfocítica é observado clinicamente em 5 a 10% dos indivíduos e apresenta uma evolução benigna e limitada (HOLLANDER & STRINGARI, 1987; ESIRI & KENNEDY, 1997).

Os quadros de encefalite e da leucoencefalopatia pelo HIV são denominados em conjunto como encefalopatia pelo HIV e apresenta-se como a principal lesão primária do HIV no SNC correspondendo ao complexo demencial da AIDS que geralmente ocorre na fase tardia da doença e tem como principais sintomas: perda de memória, lentidão mental, apatia, distúrbios de comportamento e de concentração (ESIRI & KENNEDY, 1997).

Nos caso de encefalopatia pelo HIV o aspecto macroscópico do encéfalo exhibe em geral discreta atrofia difusa. Histologicamente, as lesões são variáveis e representadas principalmente por: nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas, esparsos focos de infiltrado linfocitário e vacuolização da mielina. O marcador neuropatológico da encefalopatia pelo HIV é representado pela célula gigante multinucleada. Esta célula mede 15 a 25µm de diâmetro e caracteriza-se por citoplasma eosinofílico e núcleos em número variável de 2 a 10 com disposição periférica. Antígenos do HIV podem ser demonstrados em seu citoplasma pela imuno-histoquímica (BUDKA, 1986; KATO *et al.*, 1987; GOSZTONYI *et al.*, 1994). As células gigantes multinucleadas são observadas em número variável e geralmente localizam-se em torno de vasos, na substância branca, núcleos da base e nos casos da leucoencefalopatia pelo HIV apresentam-se com uma distribuição mais difusa do que nos casos de encefalite pelo HIV. Embora sejam fundamentais para o diagnóstico histológico da encefalopatia, as células gigantes multinucleadas são observadas em apenas 25-30% dos casos o que restringe substancialmente este diagnóstico mesmo em pacientes com quadro de demência (ESIRI & KENNEDY, 1997). Na ausência da célula gigante multinucleada, o diagnóstico da encefalopatia pelo HIV depende da demonstração do vírus nos nódulos microgliais através de técnicas imuno-histoquímicas e hibridização *in situ* (BUDKA *et al.*, 1991). Deve-se destacar que os antígenos virais não se distribuem de maneira uniforme no encéfalo, tendo sido demonstrado através de técnica imuno-histoquímica utilizando-se anticorpos contra proteínas p24 (BREW *et al.*, 1995) e gp41 (KURE *et al.*, 1990) que os núcleos da base são mais frequentemente infectados.

O principal receptor para o HIV é o receptor da molécula de CD4, presente principalmente em linfócitos-T, contudo observa-se que em células com baixos níveis desse receptor como monócitos e macrófagos ou até em que esses receptores não podem ser

diretamente detectados com a micróglia ocorre infecção, indicando a existência de outros receptores como os das quimiocinas. As principais células alvo e o local de maior replicação na infecção pelo HIV no SNC são os macrófagos/micróglia (WARD *et al.*, 1987; BREW *et al.*, 1995; GLASS *et al.*, 1995). Esse tropismo de alguns tipos de HIV para infectar macrófagos é influenciado por aminoácidos da região hipervariável V3 do envelope do vírus (JORDAN *et al.*, 1991; CHESEBRO *et al.*, 1992) e algumas de suas sequências específicas se relacionam com a ocorrência de demência (POWER *et al.*, 1994). A eficiência da replicação viral dentro dessas células é modulada pelas regiões hipervariáveis V1 e V2 (TTOHEY *et al.*, 1995). Outras proteínas virais com *Tat* e *gp41* também estão relacionadas a alterações neuropatológicas (POWER *et al.*, 1998). Astrócitos e células endoteliais podem ter baixos níveis de infecção (WARD *et al.*, 1987, MOSES *et al.*, 1993; RANKI *et al.*, 1995). Já os neurônios não parecem se infectar pelo HIV e alguns fatores indicam que a perda neuronal observada nestes casos ocorre devido a mecanismos indiretos sendo considerado como importante fator a apoptose de neurônios e astrócitos (PETITO & ROBERTS, 1995; GELBARD *et al.*, 1995; SHI *et al.*, 1996).

A microvasculatura do SNC apresenta características especiais que são fundamentais no funcionamento da barreira hemato-encefálica, como a presença de firmes junções entre as células endoteliais, suas relações com astrócitos e a expressão de moléculas regulatórias (PERSIDSKY *et al.*, 1997). A habilidade do HIV em infectar células endoteliais tem sido demonstrada (MOSES & NELSON, 1994), mas a replicação viral é considerada mínima (POLAND *et al.*, 1995). A interação do HIV com a célula do endotélio cerebral não depende da via CD4 (MOSES *et al.*, 1993) e parece se relacionar à presença de receptores de quimiocinas (SANDERS *et al.*, 1998). Em indivíduos com AIDS observam-se alterações nas células endoteliais e na lâmina basal dos vasos, que podem justificar o distúrbio na barreira hemato-encefálica (BUTTNER *et al.*, 1996; WEIS *et al.*, 1996; DALLASTA, *et al.*, 1999).

Ao se avaliar a importância da barreira hemato-encefálica, devemos destacar que sua presença não é uniforme em todo o encéfalo sendo ausente no plexo coróide (BRIGHTMAN, 1975). O plexo coróide é uma importante estrutura do SNC localizada nos ventrículos, sendo responsável pela produção do líquido cefalorraquidiano. Apresenta-se com um eixo conjuntivo ricamente vascularizado, cujos capilares têm como peculiaridade a presença de fenestrações nas células endoteliais e uma delgada membrana basal, que permite a circulação entre o sangue e o estroma das vilosidades, sendo um local desprovido de barreira hemato-encefálica (BRIGHTMAN, 1975). Revestindo as vilosidades do eixo observam-se células epiteliais cúbicas com características estruturais distintas das células ependimárias, que permitem o alto metabolismo necessário para formação do líquido cefalorraquidiano. Esse epitélio está sobre uma membrana basal contínua e entre as células existem firmes complexos juncionais que vão formar a barreira hemato-liquórica. Essa barreira impede que macromoléculas do sangue, que passam livremente pelo endotélio fenestrado do eixo do plexo coróide atinjam o líquido (FALANGOLA, 1996). No entanto, a barreira hemato-liquórica apresenta uma seletividade menor do que a hemato-encefálica, permitindo a passagem de alguns elementos como: complexos imunes (PITTELLA & BAMBIRRA, 1989) ou agentes infecciosos (QUEIROZ & CENDON-FILHA, 1991; FALANGOLA & PETITO, 1993). Na AIDS o plexo coróide também é considerado como porta de entrada e de disseminação do vírus no SNC (FALANGOLA *et al.*, 1995), além de reservatório durante a fase de latência da doença (PETITO *et al.*, 1999).

1.4 FATORES EPIDEMIOLÓGICOS

Os tipos e as frequências das lesões que acometem o SNC na infecção pelo HIV dependem de vários fatores e merecem destaque: o estágio da infecção, fatores geográficos,

tipo de exposição ao vírus e terapêutica utilizada (ESIRI & KENNEDY, 1997; DAVIES *et al.*, 1998).

O reconhecimento de qual o tipo de lesão oportunista que acomete com maior frequência determinado grupo de indivíduos com AIDS é crucial para direcionar condutas clínicas e terapêuticas, pois muitas vezes é necessária a instituição imediata do tratamento antes de se obter os resultados laboratoriais que confirmem o diagnóstico. Um exemplo é a ampla utilização do tratamento empírico para a encefalite pelo *Toxoplasma gondii* nos pacientes de AIDS com lesões cerebrais focais antes de uma confirmação etiológica do agente devido a sua elevada frequência (COHN *et al.*, 1989; LUFT *et al.*, 1993). No entanto, deve-se destacar a importância e as dificuldades do diagnóstico diferencial com linfoma primário do SNC cuja terapêutica é distinta (AMMASSARI *et al.*, 1998).

O advento da AIDS determinou o aumento da incidência de doenças raras como os linfomas primários do SNC cuja frequência correspondia a apenas 1,0% dos tumores cerebrais (JELLINGER *et al.*, 1975; TRAWEEK, 1998) e passou a 3 a 10% (ANDERS *et al.*, 1986; MACMAHON *et al.*, 1991). Nestes pacientes os linfomas são geralmente B, de células grandes e com alto grau de malignidade, sendo de 80 a 100% dos casos multifocais (MORGELLO *et al.*, 1990); a presença de vírus *Epstein-Barr* é detectada em mais de 80% dos casos (CAMILLERI-BROËT *et al.*, 1997).

Em relação ao estágio de infecção pelo HIV, observa-se que a maioria das complicações no SNC ocorre usualmente na fase tardia da AIDS, pois incluem além das lesões diretas pelo HIV, as infecções oportunistas e o linfoma primário do SNC (KIBAYASHI *et al.*, 1996). Os pacientes com infecção inicial pelo HIV podem ser assintomáticos do ponto de vista neurológico, apesar do vírus ser detectado no líquido

cefalorraquidiano (BUFFET *et al.*, 1991; CHIODI *et al.*, 1992) e de alguns casos apresentarem lesões no tecido encefálico (AN *et al.*, 1996; GRAY *et al.*, 1996).

Na análise do fator de risco para infecção pelo HIV observa-se que nos pacientes hemofílicos a encefalopatia pelo HIV e as infecções oportunistas apresentam uma menor frequência que nos outros grupos, porém apresentam maior número de casos com lesões vasculares (ESIRI *et al.*, 1989). Em 1995, em uma série de 200 casos, os usuários de droga apresentaram uma incidência de encefalopatia pelo HIV de 59,5% e os homossexuais e bissexuais de 33,5% (MARTINEZ *et al.*, 1995). A maior incidência de encefalopatia pelo HIV em usuários de droga pode decorrer de uma ação da droga como co-fator que potencializa o aumento dos níveis de a replicação do HIV como demonstrado em estudos *in vitro* com células mononucleares do sangue periférico e células do encéfalo de fetos tratados com morfina ou cocaína (BAGASRA & POMERANTZ, 1993; PETERSON *et al.*, 1994).

Ao se avaliar a importância da terapêutica utilizada, há relatos de que antivirais como o Zidovudine são capazes de reduzir a prevalência da encefalopatia pelo HIV (VAGO *et al.*, 1993; GRAY *et al.*, 1994).

A encefalopatia pelo HIV apresenta prevalência bastante variável entre as séries dos estudos neuropatológicos, sendo estas diferenças atribuídas em parte à utilização de critérios diagnósticos distintos e à seleção dos casos (GLASS *et al.*, 1993; WILEY & ACHIM, 1994). Contudo, observam-se também diferenças entre séries de alguns países comparando trabalhos que usam os mesmos critérios diagnósticos. Em diferentes séries observamos as seguintes prevalências da encefalopatia pelo HIV: 65% em Nova York (NAVIA *et al.*, 1986), 33,5% em Berlim (MARTINEZ *et al.*, 1995), 15% em Baltimore (MCARTHUR *et al.*, 1993) e 10,7% no Brasil (CHIMELLI *et al.*, 1992). Em estudos mais recentes, no Reino Unido, incluindo 388 casos, a encefalopatia foi o diagnóstico patológico mais prevalente ocorrendo em 25,3% (DAVIES *et al.*, 1997). Na Índia, em uma avaliação retrospectiva de 1988 a 1996, em 88

encéfalos, não foi observada encefalopatia pelo HIV (LANJEWAR *et al.*, 1998). Em uma análise mais detalhada destas séries, observa-se que nos locais com menor prevalência da encefalopatia, as infecções oportunistas representam a lesão mais frequente, como no trabalho de CHIMELLI *et al.* (1992) que encontrou uma frequência de 65,4% no Rio de Janeiro e São Paulo.

1.5 INFECÇÕES OPORTUNISTAS DO SNC ASSOCIADAS A AIDS

Na análise das principais séries dos estudos neuropatológicos dos casos de AIDS em diferentes países observam-se diferenças nas frequências e tipos de lesões. Um estudo que faz uma comparação internacional das lesões encefálicas nos pacientes com AIDS em um total de 1114 casos em cidades da Europa e América do Norte, destaca a grande variedade dessas lesões a depender do centro do estudo e que esta diferença independe da idade, sexo ou grupo étnico (DAVIES *et al.*, 1998). Dentre as lesões que ocorrem no SNC desses pacientes, as infecções oportunistas merecem destaque por ocorrerem em todas as séries e serem responsáveis por quadros com repercussões clínicas graves. Alguns agentes oportunistas devem ser enfatizados pela sua alta prevalência em distintas áreas geográficas, o que significa que globalmente contribuem com elevado número de casos. Entre estes estão: *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* e *Citomegalovírus*.

1.5.1 Infecções parasitárias

A toxoplasmose é a causa mais frequente de lesão focal encefálica em pacientes com AIDS (COHN *et al.*, 1989) e apresenta-se como a infecção oportunista mais prevalente no SNC em vários estudos (CHIMELLI *et al.*, 1992; MARTÍNEZ *et al.*, 1995; LANJEWAR *et al.*, 1998). O diagnóstico da encefalite pelo toxoplasma é usualmente presuntivo e tem como

base: manifestações neurológicas, título positivo anti-toxoplasma no liquor e lesões encefálicas sugestivas pelos métodos de imagem. A resposta terapêutica específica ajuda a confirmar o diagnóstico (LUFT *et al.*, 1993).

Os aspectos neuropatológicos da toxoplasmose nos pacientes com AIDS dependem: da resposta do hospedeiro, da idade da lesão e da utilização de terapêutica específica (NIELSEN & DAVIS, 1988). O aspecto macroscópico mais frequente caracteriza-se por múltiplos abscessos de tamanho variados que geralmente localizam-se nos núcleos da base (STRITTMATTER *et al.*, 1991). Nas descrições da apresentação histológica observa-se que de acordo com o grau de reação tecidual, alguns trabalhos dividem as lesões em: recente ou antiga e outros seguem a classificação de: lesão aguda, em organização ou crônica.

As lesões recentes caracterizam-se por extensas áreas de necrose de coagulação apresentando na periferia graus variáveis de infiltrado inflamatório crônico, astrocitose reativa, necrose dos vasos, numerosos parasitas e nódulos microgliais. Nas lesões antigas observa-se em torno à necrose a presença de gliose, colagenização, infiltrado inflamatório esparso, mineralização dos vasos e parasitas raros ou ausentes (NIELSEN & DAVIS, 1988; STRITTMATTER *et al.*, 1991; BURNS *et al.*, 1991).

NAVIA *et al.* (1986) classificaram as lesões causadas pela toxoplasmose em fases: aguda, em organização e crônica. Na fase aguda da infecção ou toxoplasmose ativa ou de abscesso necrotizante, observam-se vários focos de necrose, variável infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear e numerosos parasitas sob a forma de taquizoítos livres ou pseudocistos e em outras áreas do parênquima observam-se nódulos microgliais. O abscesso em organização caracteriza-se por áreas bem delimitadas de necrose de coagulação apresentando ao redor gliose, numerosos macrófagos espumosos e ocasionais parasitos. A fase crônica ou de abscesso crônico é descrita como lesão cistificada, representada por reação

glial, escassos macrófagos espumosos, eventuais macrófagos com hemossiderina e parasitas raros ou ausentes. Os vasos frequentemente são atingidos nas diferentes fases, apresentando desde necrose da parede, trombose e proliferação na fase aguda até hialinização e mineralização na crônica. Essa divisão tem sido utilizada por vários autores como: ANDERS et al. (1986), DE GIROLANI et al. (1990), WAINSTEIM et al. (1992) e FALANGOLA (1996).

Essas diferentes lesões podem coexistir e um dos fatores que afetam sua evolução e a presença de parasitos é o uso da terapêutica específica. Os bradizoítos nos pseudocistos e os taquizoítos livres são visualizados na coloração de hematoxilina-eosina, mas pode haver dificuldades nos casos com escassos parasitas ou com muitos fragmentos nucleares decorrentes da necrose e uso de técnica imuno-histoquímica com anticorpo específico é fundamental nesses casos. (NIELSEN & DAVIS, 1988).

Outros agentes parasitários observados no SNC em relatos de casos isolados causando meningoencefalite e/ou forma pseudoneoplásica são: *Trypanosoma cruzi* (ROSEMBERG et al., 1992; ROCHA et al., 1994), *Acanthamoeba sp* (GARDNER et al., 1991) e *Leishmania* (RAMOS et al., 1994).

1.5.2 Infecções fúngicas

A AIDS tem contribuído para o aumentado de frequência das infecções fúngicas nas últimas décadas (CHIMELLI & MAHLER-ARAÚJO, 1997). Nos pacientes com AIDS a micose oportunista mais frequente no SNC é a criptococose, que se apresenta frequentemente com um quadro de meningite com escasso infiltrado inflamatório crônico e numerosos microorganismos no espaço subaracnóide. Um outro tipo de apresentação constitui a forma pseudoneoplásica com formação de lesões expansivas, representadas por tecido gelatinoso bem delimitado e contendo numerosos fungos. Essas apresentações podem ocorrer de forma

isolada ou associada (NIELSEN & DAVIS, 1988; CHIMELLI & MAHLER-ARAÚJO, 1997).

Outros agentes fúngicos observados com uma menor frequência nas séries estudadas são: *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*. Nos casos com histoplasmoze do SNC a apresentação anatomopatológica pode ser representada por uma forma mais grave com lesões necrotizantes e/ou meningite multifocal com numerosos fungos intra e extracelular e infiltrado inflamatório com número variável de linfócitos e macrófagos. E uma forma leve com focos microscópicos isolados de necrose no córtex cerebral com fungos extracelulares dispersos (BURNS *et al.*, 1991).

O envolvimento do SNC pela *Candida albicans* ocorre em um pequeno número de casos apesar da alta frequência desse agente como causa de esofagite em pacientes com AIDS. No encéfalo a apresentação histológica mais comum da candidíase caracteriza-se por múltiplos microabscessos constituídos por mistura de polimorfonucleares, mononucleares e por vezes a formação de granulomas (NIELSEN & DAVIS, 1988; CHIMELLI & MAHLER-ARAÚJO, 1997).

A aspergilose é uma outra infecção fúngica que raramente envolve o SNC e pode apresentar-se como: meningite, encefalite, meningoencefalite ou forma pseudoneoplásica, sendo que a maioria se apresenta como lesões focais localizadas. Em todos os casos merece destaque a presença de numerosos fungos (CHIMELLI & MAHLER-ARAÚJO, 1997).

1.5.3 Infecções virais

O Citomegalovírus (CMV) é o principal agente de infecção oportunista viral na AIDS, sendo a mais frequente causa de encefalite viral nestes pacientes (ANDERS *et al.*, 1986). O aspecto macroscópico do encéfalo é geralmente normal e excepcionalmente observam-se pequenas áreas de necrose na região periventricular. O aspecto histológico clássico da

encefalite pelo CMV é a presença de nódulos microgliais com mínimo infiltrado perivascular e localização preferencial no córtex cerebral. Nestes casos a presença de inclusão viral é observada em menos de 10% dos casos e a avaliação imuno-histoquímica pode definir o diagnóstico. Uma outra forma de apresentação é a ventriculite com focos de necrose e numerosas células com inclusão citomegálica, com lesões localizadas no epêndima e subepêndima (NIELSEN & DAVIS, 1988).

Um agente viral menos frequente nos pacientes com AIDS, mas que assumiu uma nova importância com o advento dessa doença foi vírus JC, vírus do grupo papova, responsável pela leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (NIELSEN & DAVIS, 1988). A LMP que era considerada rara, atualmente acomete de 2% a 11% desses pacientes (DAVIES *et al.*, 1998). O aspecto macroscópico do encéfalo apresenta-se como áreas de desmielinização em forma de placas localizados na substância branca e nos casos avançados focos necrose. Histologicamente, observam-se múltiplas lesões desmielinizantes com variável número de macrófagos, presença de astrócitos atípicos e apresentando como marcador a presença de oligodendrócitos com aumento de volume e contendo inclusão viral intranuclear (DIX & BREDESEN, 1988).

Outros agentes virais que podem atingir o SNC com uma frequência ainda menor são os vírus de herpes simples e vírus do varicela-zóster, que causam meningoencefalite necrotizante. A meningoencefalite pelo vírus herpes simples envolve predominantemente as regiões do sistema límbico que apresentam necrose e algumas vezes hemorragia. Na histologia exibe como características a presença de: lesões vasculares (necrose fibrinóide e trombose de pequenos vasos), inclusões intranucleares Cowdry tipo A e infiltrado inflamatório mononuclear perivascular no córtex, substância branca e meninges. As inclusões de Cowdry que aparecem em neurônios e células da glia podem estar ausentes e nestes casos, o estudo imuno-histoquímico permite o diagnóstico pela detecção de antígenos virais. A

meningoencefalite pelo vírus varicela zoster tem no SNC, características semelhantes aquela do vírus herpes simples, exceto pela diferença do aspecto da inclusão viral que ocorre nos núcleos de neurônios (DE GIROLAMI *et al.*, 1990).

1.5.4 Infecções bacterianas

Outras infecções que acometem o SNC de pacientes com AIDS são causadas por agentes bacterianos oportunistas como: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* ou não oportunistas como: *Treponema pallidum* e bactérias piogênicas.

As lesões no SNC causados pelo *Mycobacterium tuberculosis* nos casos de AIDS têm uma frequência bastante variável, que depende de diferenças sócio-econômicas e geográficas das populações avaliadas (TRUJILLO *et al.*, 1995). Um estudo em 1998, comprova esta diferença ao demonstrar a importância da prevalência da tuberculose do SNC de pacientes com AIDS na Índia (LANJEWAR *et al.*, 1998), diferentemente de outros países em que trabalhos com grandes séries não relatam neurotuberculose (PETITO *et al.*, 1986; ANDERS *et al.*, 1986; RHODES *et al.*, 1987) ou referem poucos casos (CHIMELLI *et al.*, 1992). A variação da frequência da neurotuberculose entre países desenvolvidos e em desenvolvimento foi observada em um trabalho comparativo entre pacientes com AIDS do México e Estados Unidos, sendo constatado a presença de tuberculoma apenas nos casos mexicanos com uma prevalência de 10% enquanto nos pacientes dos Estados Unidos houve maior prevalência de linfoma primário do SNC (TRUJILLO *et al.*, 1995). No Brasil, os estudos realizados em Porto Alegre com 138 casos por WAINSTEIN *et al.* (1992) e no Rio de Janeiro e São Paulo em 252 casos por CHIMELLI *et al.* (1992) a neurotuberculose foi relatada respectivamente em 1% e 0,8% dos casos.

A tuberculose no SNC pode atingir tanto a meninge como o parênquima encefálico, sem uma localização específica e causar meningite crônica e tuberculoma (forma pseudoneoplásica). O estudo histológico mostra áreas de necrose caseosa apresentando ao

redor infiltrado inflamatório mononuclear de intensidade variável (LANJEWAR *et al.*, 1998). A reação granulomatosa com células gigantes nestes casos também é variável, sendo descrita em algumas séries de estudo como semelhante ao de indivíduos imunocompetentes (BURNS *et al.*, 1991) e em outras como ausente. A pesquisa para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) através de colorações específicas mostra numerosos bacilos (LANJEWAR *et al.*, 1998).

A infecção do SNC pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com AIDS é infrequente e os quadros de meningite crônica e encefalite têm como características a presença de resposta inflamatória menos pronunciada do que a observada na tuberculose, sendo constituída por macrófagos espumosos e células mononucleares sem formação de granulomas. A pesquisa BAAR confirma o diagnóstico pela presença de numerosos bacilos (DE GIROLAMI *et al.*, 1990).

Nos pacientes HIV positivos há relatos de aumento de risco do desenvolvimento de neuro-sífilis e essa se apresenta com uma doença de progressão mais rápida e grave. O *Treponema pallidum* no SNC pode causar: meningite aguda sífilítica, sífilis meningovascular e mais raramente encefalite necrotizante extensa com numerosos treponemas (DE GIROLAMI *et al.*, 1990). Na avaliação da maioria das séries os casos com comprovação histológica de sífilis são raros, ocorrendo de forma isolada.

A presença de bactérias piogênicas com agentes de lesões no SNC de indivíduos com AIDS não é considerada como infecção oportunista, sendo observado em poucos casos, representados por quadros de meningite aguda e microabscessos, usualmente originados de endocardite bacteriana (ANDERS *et al.*, 1986; CHIMELLI *et al.*, 1992).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar o estudo anatomopatológico do encéfalo de todas as necropsias de pacientes com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, do Hospital Universitário Prof Edgard Santos - Bahia, no período de 1991 a 1999.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Identificar e caracterizar os tipos de lesões presentes no encéfalo através do exame anatomopatológico e imuno-histoquímico.
- 2- Detectar a presença do HIV no encéfalo através de técnicas de imuno-histoquímica.
- 3- Correlacionar as alterações encefálicas decorrentes da ação direta do HIV e das afecções oportunistas com os aspectos epidemiológicos e clínicos.
- 4- Comparar os dados obtidos com os observados em outras regiões do Brasil e do mundo.
- 5- Nos casos com infecção oportunista do encéfalo, verificar a frequência do envolvimento sistêmico pelo mesmo agente.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos neuropatológicos dos casos de AIDS demonstram acentuadas diferenças na frequência e nos tipos de lesões encefálicas na dependência das características geográficas e sócio-econômicas de cada país. Este fato ocorre tanto em relação à ação direta do HIV como nos casos das afecções oportunistas. No Brasil, as principais séries de estudo estão restritas as regiões Sul e Sudeste, que apresentam acentuadas diferenças regionais em relação ao Nordeste do Brasil. Os casos deste estudo correspondem aos únicos pacientes de AIDS com necropsias clínicas do Estado da Bahia e suas informações irão contribuir para determinar o perfil das lesões neuropatológicas e permitir uma comparação com os dados de outras regiões.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DOS CASOS

O material consta do estudo retrospectivo de todos os 62 pacientes adultos necropsiados com AIDS no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (UFBA), no período de outubro de 1991 à dezembro de 1999.

4.2 DADOS CLÍNICOS

Os seguintes informes clínicos foram obtidos dos resumos dos protocolos das necropsias: idade, sexo, tempo de doença, presença de sintomas neurológicos, exames complementares especialmente o estudo do líquido cefalorraquidiano, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do encéfalo e terapêutica utilizada.

4.3 ESTUDO MACROSCÓPICO

Os encéfalos foram fixados, em suspensão, com formalina a 10% durante um período mínimo de 15 dias. O exame macroscópico foi efetuado com cortes coronais nos hemisférios cerebrais e cortes axiais no cerebelo e tronco cerebral. Em todos os casos estava disponível uma descrição macroscópica completa incluindo peso, superfície externa e corte do encéfalo. Em cada caso foram estudadas em média 16 secções representadas por: córtex cerebral, substância branca, núcleos da base, epêndima, plexo coróide, cerebelo e locais com lesões.

Em todos os casos foram realizadas necropsias completas, de acordo com o protocolo do referido Serviço, estando disponível uma avaliação sistemática macroscópica e microscópica de todos os órgãos. Informações sobre o estudo histológico dos outros órgãos

foram consultados nos relatórios de necropsias para avaliar a presença de infecção oportunista disseminada.

4.4 ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

As secções do tecido encefálico foram incluídas em parafina e dos blocos selecionados de cada caso foram feitos cortes sequenciais e numerados na espessura de 5µm, sendo realizado na primeira lâmina a coloração pela hematoxilina-eosina, na segunda a imunohistoquímica para o HIV e nas posteriores as outras colorações ou reações imunohistoquímicas complementares. A utilização de numeração nas lâminas teve como objetivo minimizar o risco de perder os casos com lesões pequenas e focais em que o aprofundamento das secções poderia levar ao desaparecimento do aspecto estudado como, por exemplo, um pequeno nódulo microglial ou um escasso foco de infiltrado inflamatório.

4.5 ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO

O estudo imuno-histoquímico dos encéfalos foi realizado em secções do tecido em blocos parafinados e cortados com 5 micrômetros de espessura, montados em lâminas previamente tratadas com solução sulfocrômica e passadas em solução adesiva (cola Cascorez a 5%). Foi empregada a técnica padronizada da streptavidina-biotina-peroxidase (BOENISH, 1989), utilizando o Strep-ABComplex-Dakopatts. O protocolo está descrito em ANEXO.

Em todos os casos foi realizado estudo imuno-histoquímico para detectar antígeno para HIV, utilizando-se anticorpo monoclonal para a proteína viral *p24* (Dako). Foram selecionadas para reação imuno-histoquímica secções da substância branca incluindo epêndima, córtex cerebral e áreas com lesões observadas na hematoxilina-eosina. Em todas as reações foram utilizadas duas secções do mesmo caso de encefalite por HIV previamente

testada como positiva, sendo adicionado o anticorpo *p24* para o controle positivo e sua omissão para o controle negativo.

Nos casos com encefalite sem características específicas foram realizadas também imuno-histoquímica para citomegalovírus (CMV, Dako) e para o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*, Dako). Nestas reações também foram utilizados controles específicos para cada agente, com acréscimo ou omissão do anticorpo primário. Os linfomas primários do sistema nervoso foram fenotipados utilizando-se painel imuno-histoquímico ampliado com os seguintes anticorpos: marcadores celulares para linfócitos T e B, índice de proliferação celular e marcador para o vírus *Epstein Barr*. A lista de anticorpos com seu clone, especificidade e diluição está na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Anticorpos utilizados para identificação imuno-histoquímica de agentes e caracterização de linfoma.

Anticorpo	Clone	Especificidade	Diluição
HIV, p24	Kal-1	HIV tipo 1	1:5
Anti-Citomegalovírus	DDG9&CCCH2	Citomegalovírus	1:25
Anti-Toxoplasma gondii	Policlonal	Taquizoítos e bradizoítos de <i>T. gondii</i>	Pré-diluído
Anti-Epstein-barr vírus	CS 1- 4	<i>Vírus Epstein-barr</i>	1:50
CD20	L26	Linfócitos B	1:50
CD3	Policlonal	Linfócitos T	1:100
CD45RO	UCHL-1	Linfócitos T	1:100
CD68	PG-M1	Macrófago	1:20
Ki-67	Ki-S5	Índice de proliferação celular	1:25

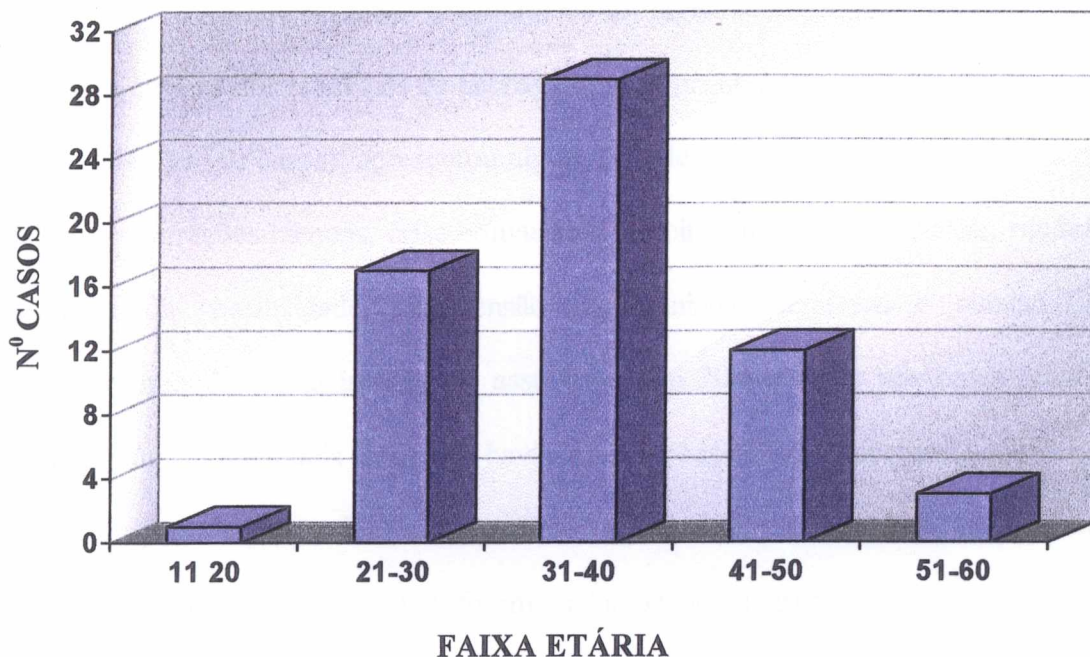
Todos os anticorpos utilizados são da Dakopatts.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GRUPO

Nos 62 pacientes estudados a distribuição de acordo com o sexo mostra que 48 (77,4%) eram do sexo masculino e 14 (22,6%) do sexo feminino. A distribuição por faixa etária está apresentada no **Gráfico 1**; a menor idade foi 18 anos e a maior 56 anos, a média de idade foi de 35,33 anos, sendo que 75,8% dos casos se concentram entre 18 e 40 anos.

Gráfico 1 – Distribuição dos casos de AIDS de acordo com a faixa etária. Estudo de 62 casos.



O tipo de transmissão está apresentado na Tabela 2. Observa-se que no grupo em estudo, o contato sexual representa a mais frequente forma de transmissão do vírus representando 62,9%. Em 14 casos (22,6%) não há informações sobre o tipo de transmissão, sendo que destes 10 são do sexo masculino e 4 do feminino.

Tabela 2 – Tipos de transmissão em 62 casos de AIDS.

Categoria de exposição	N ^o de casos	%
Homossexual	18	29,0
Heterossexual	14	22,6
Sem informe	14	22,6
Usuário de droga endovenosa	08	12,9
Bissexual	04	6,5
Homossexual / Usuário de droga endovenosa	03	4,8
Transfusão de hemoderivados	01	1,6
TOTAL	62	100,0

A presença de sinais e sintomas neurológicos foi registrada retrospectivamente a partir das informações clínicas dos relatórios de necropsia ou de prontuários dos 62 pacientes, sendo que a maioria, 64,5% (40 casos), apresentou algum tipo de manifestação neurológica durante a doença como: alterações mentais, crise convulsiva, déficit motor, coma, cefaléia, rigidez de nuca, distúrbio de sensibilidade, hipertensão intracraniana, demência e ataxia. Essas alterações ocorreram de forma isolada ou associada. Em 20 pacientes não havia relato de alterações neurológicas e em dois casos não havia informações clínicas disponíveis.

As alterações mentais foram às manifestações descritas com maior frequência ocorrendo em 33 pacientes (53,2%) e foram incluídos nesse grupo os seguintes sinais e sintomas: desorientação (15), confusão mental (10), apatia (8), distúrbios de memória (4) e de comportamento (7).

Em todos os casos com convulsão as crises foram descritas como generalizadas. A presença de déficit motor foi relatada em 14 pacientes representados por: 13 com hemiplegia ou hemiparesia e um com paraplegia. Em sete casos havia registro de distúrbio de

sensibilidade representado por parestesia, principalmente em membros inferiores. A **Tabela 3** mostra os resumo das manifestações neurológicas nos 62 pacientes.

Tabela 3 – Manifestações neurológicas nos 62 pacientes de AIDS.

Sinais e sintomas neurológicos *	Nº de casos	%
Alterações mentais	33	53,2
Crises convulsivas	16	25,8
Déficit motor	14	22,5
Coma	13	20,9
Cefaléia	12	19,6
Rigidez de nuca	08	12,9
Distúrbio de sensibilidade	07	11,2
Hipertensão intracraniana	03	4,8
Sem informe clínico	02	3,2
Demência	01	1,6
Ataxia	01	1,6
Sem manifestações neurológicas	20	32,2

* Vários pacientes apresentaram associação de sinais e sintomas.

Na correlação entre a presença de sinais e sintomas neurológicos e os diagnósticos anatomopatológicos observou-se que em 28 dos 40 casos o que corresponde a 70% dos pacientes havia algum tipo de infecção oportunista isolada ou associada. A **Tabela 4** apresenta os diagnósticos nos casos com manifestações neurológicas.

Tabela 4 - Diagnósticos nos 40 casos com manifestações neurológicas.

Diagnóstico	N ^o caso	%
Toxoplasmose	12	30,0
Tuberculose	04	10,0
Criptococose	02	5,0
Citomegalovirose	01	2,5
LMP	01	2,5
Toxoplasmose e linfoma primário do SNC	02	5,0
Toxoplasmose e tuberculose	01	2,5
Toxoplasmose e LMP	01	2,5
Criptococose e encefalite pelo HIV	01	2,5
Histoplasmose e encefalite pelo HIV	01	2,5
Citomegalovirose e linfoma primário do SNC	01	2,5
Toxoplasmose, criptococose e encefalite HIV	01	2,5
Encefalite pelo HIV	02	5,0
Meningite crônica	04	10,0
Ependimite granular	05	12,5
Normal	01	2,5
Total	40	100,0

5.2 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

5.2.1 Macroscopia

Em 38 casos (61,3%) foram observadas alterações macroscópicas no encéfalo. O peso médio desse órgão foi de 1380g com uma variação de 1175g a 1590g. Edema cerebral com achatamento dos giros e estreitamento dos sulcos foram às alterações externas mais frequentes ocorrendo em 20 casos. Em 12 destes a presença de herniação de uncus ou amígdalas cerebelares indicavam a existência de hipertensão intracraniana, demonstrando gravidade do edema. Ao exame externo observaram-se ainda as seguintes alterações: opacificação de

meninges em 15, sinais de atrofia (estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos) em oito, espessamento das meninges em quatro e hemorragia subaracnóide em quatro. A Tabela 5 mostra o aspecto macroscópico externo do encéfalo nos 62 casos.

Tabela 5 – Aspecto macroscópico externo do encéfalo em 62 casos de AIDS.

Aspecto macroscópico externo *	N ^o de casos	%
Edema cerebral	20	32,2
Opacificação das meninges	15	24,1
Atrofia	08	12,9
Espessamento das meninges	04	6,4
Hemorragia subaracnóide	04	6,4
Normal	24	38,7

* Vários casos apresentaram associação de lesões.

Nos 38 encéfalos que apresentaram alterações macroscópicas, a superfície de corte tinha aspecto bastante variável, ocorrendo desde casos sem lesões até com lesões proeminentes de aspecto tumoral. Essa diferença na apresentação morfológica tem uma correspondência direta com o tipo de agente responsável pela lesão. As lesões de aspecto tumoral que correspondem a massas expansivas bem delimitadas constituídas por tecido esbranquiçado ou amarelado entremeada por focos de necrose ou hemorragia foram observadas em 16 casos e incluíam 13 com lesões pseudoneoplásicas decorrentes de infecções oportunistas e três com lesões verdadeiramente neoplásicas representada pelo linfoma primário do SNC. O local de maior frequência dessas lesões foi na região dos núcleos da base com 11 casos e em dois casos a localização foi no cerebelo (um caso de linfoma e outro de

tuberculose). Nas lesões pseudoneoplásicas por agentes oportunistas a distribuição foi de nove casos com toxoplasmose, três casos de tuberculose e um caso de criptococose. As maiores lesões foram causadas pelo *T. gondii* com até 7,0cm de diâmetro. A determinação do diagnóstico nestes casos depende do estudo histológico, pois na maioria os aspectos macroscópicos não são específicos. A **Tabela 6** mostra os diagnósticos dos 16 casos com lesão de aspecto tumoral.

Tabela 6 – Diagnósticos das lesões de aspecto tumoral em 16 casos de AIDS.

Diagnóstico	Nº de casos	%
Toxoplasmose	09	56,3
Tuberculose	03	18,7
Linfoma primário do SNC	03	18,7
Criptococose	01	6,3
Total	16	100,0

Em 24 casos o estudo macroscópico do encéfalo foi normal. Entretanto, apenas quatro apresentavam-se sem alterações ao estudo histológico.

5.2.2 Microscopia

No estudo histológico dos encéfalos foram observadas lesões em 58 casos (93,5%). Em 36 os aspectos histológicos e imuno-histoquímicos permitiram a definição de uma doença específica e em 22 havia lesões inespecíficas.

As meninges apresentaram alterações em 42 casos (67,7%). Infiltrado inflamatório crônico foi à alteração mais frequente ocorrendo em 36 casos (58,1%).

Observou-se ainda nas meninges as seguintes alterações em relação ao total dos 62 casos: espessamento fibroso em seis (9,7%) e célula gigante multinucleada no espaço subaracnóide em cinco (8,1%). A célula gigante observada no espaço subaracnóide apresentava citoplasma escasso e vários núcleos distribuídos irregularmente (Fig. 1). Em dois casos essas células apareceram de forma isolada, em um havia uma meningite crônica discreta inespecífica, em um observou-se toxoplasmose associada no parênquima cerebral e em outro citomegalovirose.

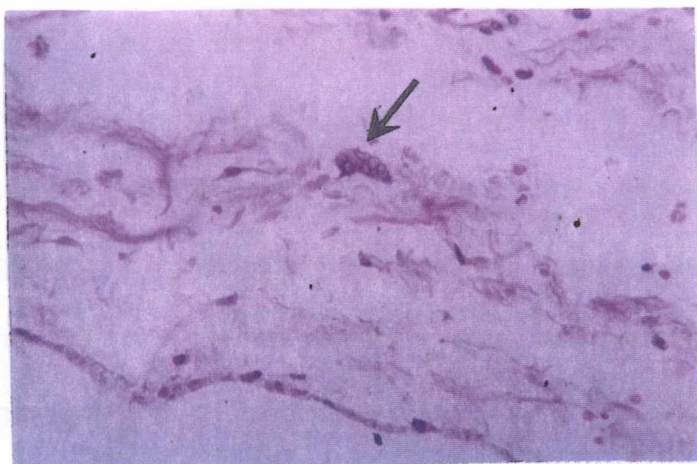


FIGURA 1 - Célula gigante multinucleada no espaço subaracnóide. Hematoxilina-eosina X400. Indicado na seta.

Em 24 casos existia um quadro histológico de meningoencefalite crônica. Em 18 deles as lesões das meninges e do parênquima encefálico eram decorrentes da ação do mesmo agente constituindo um quadro de meningoencefalite específica: toxoplasmose (10), tuberculose (quatro), citomegalovirose (dois), criptococose (um) e histoplasmose (um). Houve um caso de associação de toxoplasmose e tuberculose; neste, a lesão da meninge tinha características de infecção tuberculosa e no parênquima as lesões eram típicas da toxoplasmose, sendo identificados os microorganismos correspondentes em cada área. Nos cinco casos com encefalite pelo HIV pertencentes a esse grupo observou-se que em dois a

meningite tinha como agente o *Cryptococcus neoformans* e no parênquima as lesões eram decorrentes da ação do HIV e um apresentou também *T. gondii*. Em outro caso a meningite tinha como agente o *H. capsulatum* e no parênquima observou-se lesões pelo *H. capsulatum* e pelo HIV. Nos outros dois últimos casos a meningite tinha características inespecíficas e no parênquima as lesões eram decorrentes da ação do HIV em um e no outro do HIV e *T. gondii*.

A encefalite sem meningite foi observada em cinco casos: uma citomegalovirose e quatro toxoplasmose.

As infecções oportunistas foram responsáveis pelo maior número de lesões encefálicas ocorrendo em 33 casos (53,2 %). Em 22 casos (35,4%) foram excluídas as infecções oportunistas como fungos, bactérias, *T. gondii* e *Citomegalovírus* através do estudo histológico convencional (HE e colorações especiais) e imuno-histoquímico, sendo diagnosticado: ependimite (11), meningite crônica (oito), célula gigante multinucleada na meninge (dois) e sinéquia ventricular (um). A Tabela 7 apresenta os principais diagnósticos com suas respectivas frequências.

Tabela 7- Relação dos diagnósticos neuropatológicos em 62 casos de AIDS.

DIAGNÓSTICOS	N ^o de casos	%
Infecções Oportunistas		
Toxoplasmose	18	29,0
Tuberculose	06	9,7
Criptococose	04	6,5
Histoplasmose	03	4,8
Citomegalovirose	03	4,8
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	02	3,2
Lesão Direta pelo HIV		
Leucoencefalopatia / Encefalite pelo HIV	06	9,7
Neoplasias		
Linfoma Primário do SNC	03	4,8
Astrocitoma	01	1,6
Lesões inespecíficas		
Ependimite Granular	11	17,8
Meningite Crônica	08	12,9
Célula Gigante Multinucleada na Meninge	02	3,2
Sinéquia Ventricular	01	1,6
Normal	04	6,5

Em 9 casos (14,4%) havia associação de doenças, sendo a toxoplasmose a lesão que mais se repetiu, ocorrendo em seis de nove. A encefalite pelo HIV e o linfoma primário do SNC estavam associados com infecção oportunista em respectivamente 80% e 100% dos casos com essas lesões. A **Tabela 8** mostra os diagnósticos das doenças associadas.

Dos 24 casos em que estudo macroscópico do encéfalo foi normal, apenas quatro apresentavam aspecto histológico também normal. Nos outros 20 as alterações histológicas foram bastante variadas compreendendo desde infecções oportunistas até lesões inespecíficas. A **Tabela 9** mostra os diagnósticos histológicos dos encéfalos sem alterações macroscópicas.

Tabela 8 – Diagnósticos nos 9 casos com associação de doenças no SNC em estudo de 62 casos de AIDS.

DIAGNÓSTICOS	N ^o de casos	%
Linfoma Primário do SNC e Toxoplasmose	02	3,2
Encefalite pelo HIV e Criptococose	01	1,6
Encefalite pelo HIV e Histoplasmosse	01	1,6
Encefalite pelo HIV e Toxoplasmose	01	1,6
Encefalite pelo HIV, Criptococose e Toxoplasmose	01	1,6
Toxoplasmose e Tuberculose	01	1,6
Toxoplasmose e Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	01	1,6
Linfoma Primário do SNC e Citomegalovirose	01	1,6
TOTAL	09	14,4

Tabela 9 - Diagnóstico histológico em 24 casos com aspecto macroscópico normal.

Diagnóstico	N ^o de casos	%
Ependimite Granular	09	37,5
Meningite crônica	03	12,5
Citomegalovirose	02	8,3
Histoplasmose	02	8,3
Toxoplasmose	01	4,2
Toxoplasmose e encefalite pelo HIV	01	4,2
Astrocitoma	01	4,2
Célula gigante multinucleada na meninge	01	4,2
Normal	04	16,6
Total	24	100,0

5.3 LESÃO POR AÇÃO DIRETA DO HIV

As lesões relacionadas com a ação direta do HIV ocorreram em seis casos (9,7%) e se dividiram em: cinco com o quadro de encefalite e um com leucoencefalopatia. Todos os pacientes eram do sexo masculino. Na avaliação macroscópica dos encéfalos em apenas dois observou-se uma discreta atrofia. Nos demais o exame macroscópico foi normal ou apresentava lesões encefálicas decorrentes das infecções oportunistas associadas. A **Tabela 10** mostra o resumo dos casos com lesão direta pelo HIV.

Tabela 10 - Casos de AIDS com lesão por ação direta do HIV. (06 casos)

Diagnóstico	N ^o de
Leucoencefalopatia pelo HIV	01
Encefalite pelo HIV	01
Encefalite pelo HIV e Criptococose	01
Encefalite pelo HIV e Histoplasmose	01
Encefalite pelo HIV e Toxoplasmose	01
Encefalite pelo HIV, Toxoplasmose e Criptococose	01

As encefalites pelo HIV se caracterizaram na sua maioria pela presença de vários agrupamentos de macrófagos, linfócitos e células gigantes multinucleadas (**Fig. 2 e 3**). Esses nódulos microgliais foram observados principalmente na substância branca e em menor frequência na área mais profunda do córtex cerebral. A marcação imuno-histoquímica com anticorpo para a proteína viral p 24 foi positiva nesses casos (**Fig. 4**). Em 2 dos 5 casos de encefalite pelo HIV observou-se na substância branca infiltrado de linfócitos e macrófagos ao redor dos vasos (**Fig. 5**) e esparsos focos com vacuolização da substância branca permeada por infiltrado de macrófagos (**Fig. 6**). Nestes casos em que o aspecto histológico era de uma encefalite inespecífica o diagnóstico de lesão direta pelo HIV só foi possível pela marcação imuno-histoquímica com p24 que foi intensamente positiva (**Fig. 7**). Um caso tinha criptococose associada e o outro toxoplasmose e criptococose; entretanto pesquisas para agentes infecciosos oportunistas foram negativas nas áreas de lesões com positividade para p24.

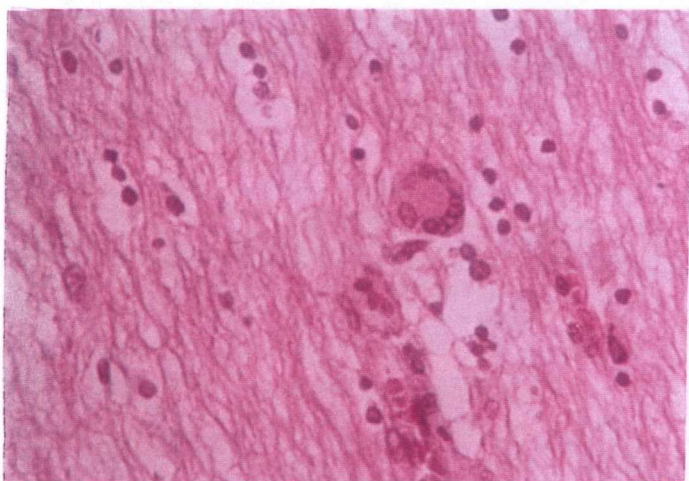


FIGURA 2 – Encefalite pelo HIV.
Hematoxilina-eosina X400.

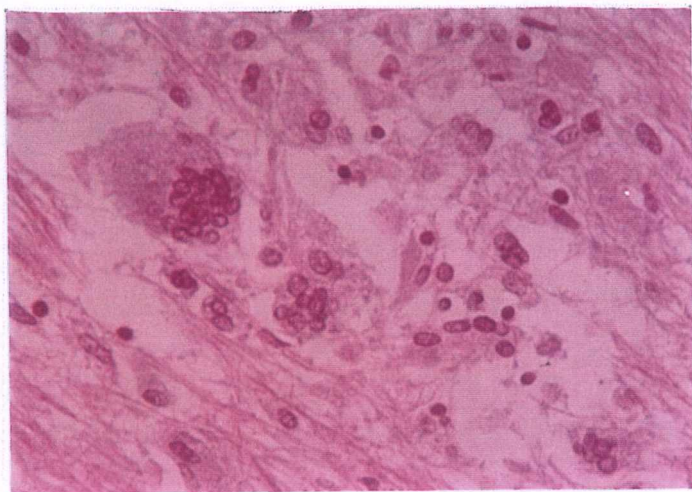


FIGURA 3 – Detalhe do nódulo microglial no caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400

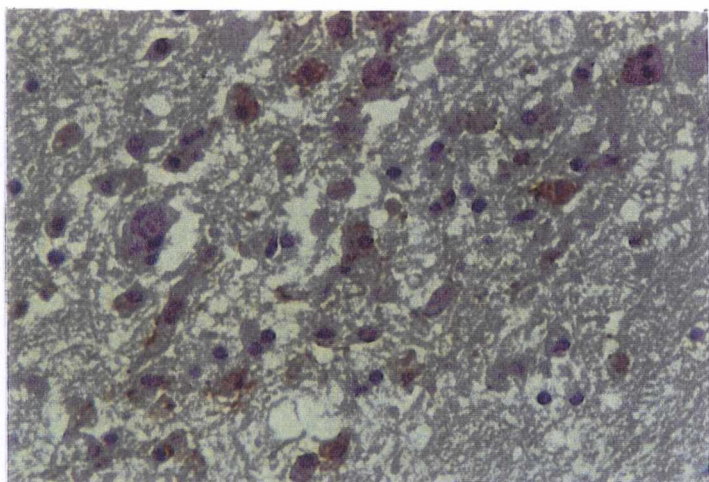


FIGURA 4 – Nódulo microglial no caso de encefalite pelo HIV com positividade para p24. Imuno-histoquímica X400.

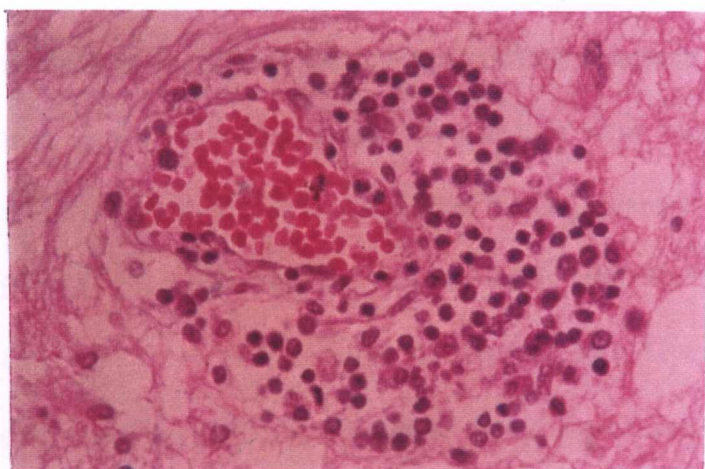


FIGURA 5 – Infiltrado inflamatório peri-vascular em caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.

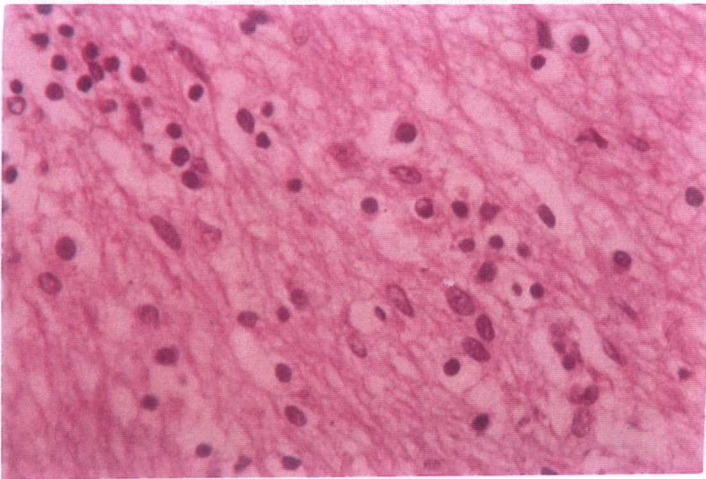


FIGURA 6 – Desmielinização e infiltrado de linfócitos e macrófagos no caso de encefalite pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.

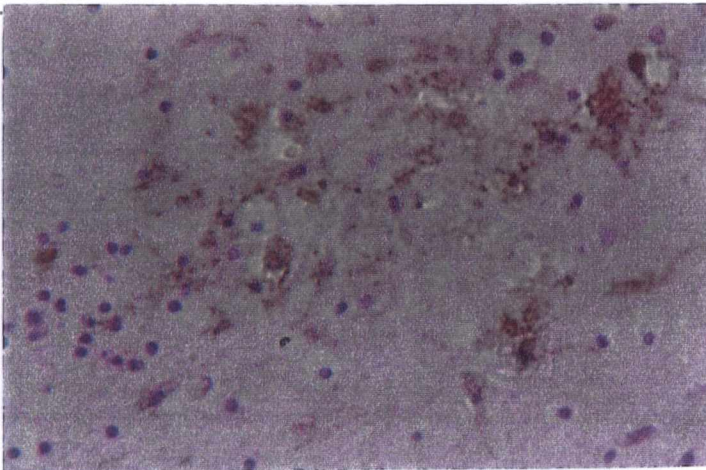


FIGURA 7 – Macrófagos com positividade para p24. Caso das figuras 5 e 6. Imuno-histoquímica X400.

O paciente com leucoencefalopatia pelo HIV foi o único com relato de quadro clínico suspeito do complexo demencial da AIDS. O estudo do encéfalo mostrou atrofia cerebral e uma exuberância das lesões histológicas com vacuolização da substância branca com frequentes macrófagos e numerosas células gigantes multinucleadas difusamente distribuídas (**Fig. 8**) ou localizadas ao redor de vasos (**Fig. 9**). Não se observou infiltrado inflamatório como nos casos de encefalite. As **Figuras 10 e 11** mostram a marcação imuno-histoquímica com o p24 em macrófagos e células gigantes multinucleadas.

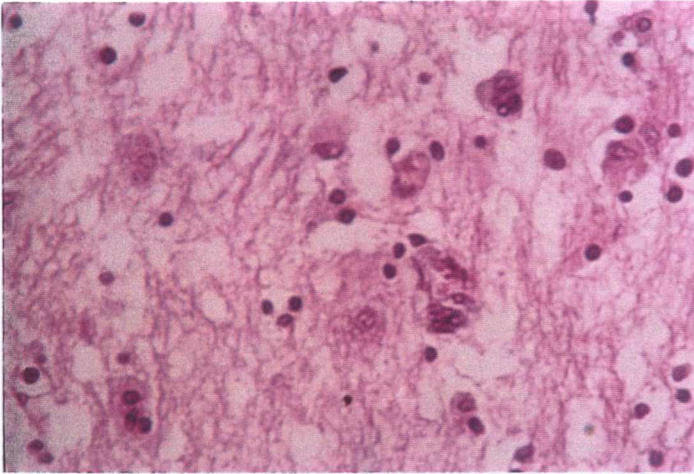


FIGURA 8 – Desmielinização da substância branca e células gigantes multinucleadas no caso de leucoencefalopatia pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.

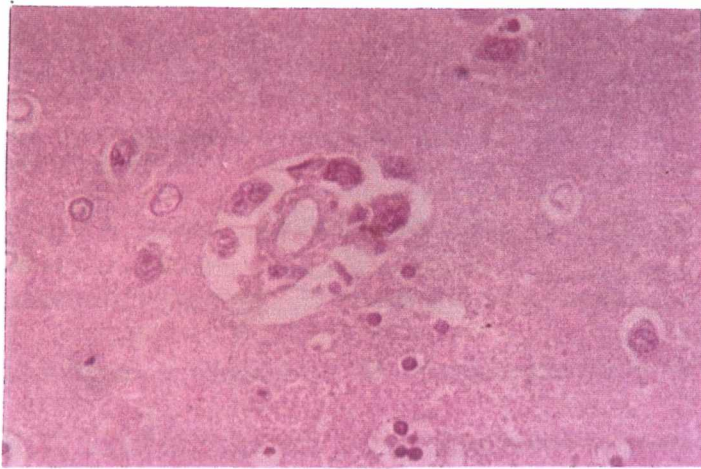


FIGURA 9 – Distribuição perivascular de células gigantes multinucleadas no caso com leucoencefalopatia pelo HIV. Hematoxilina-eosina X400.

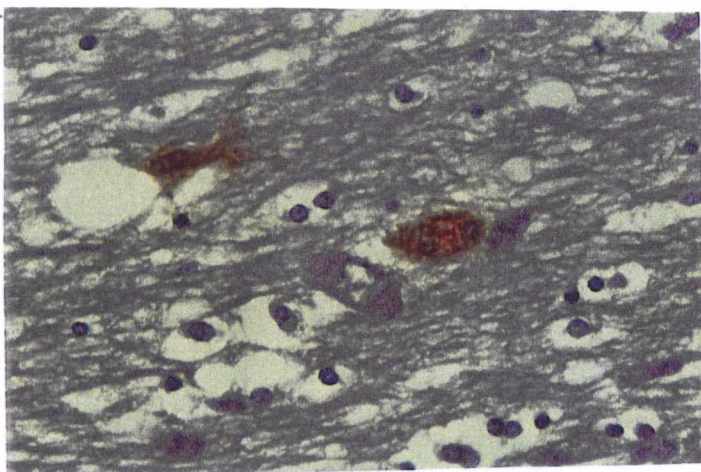


FIGURA 10 – Macrófagos com positividade para p24 na leucoencefalopatia pelo HIV. Imuno-histoquímica X400.

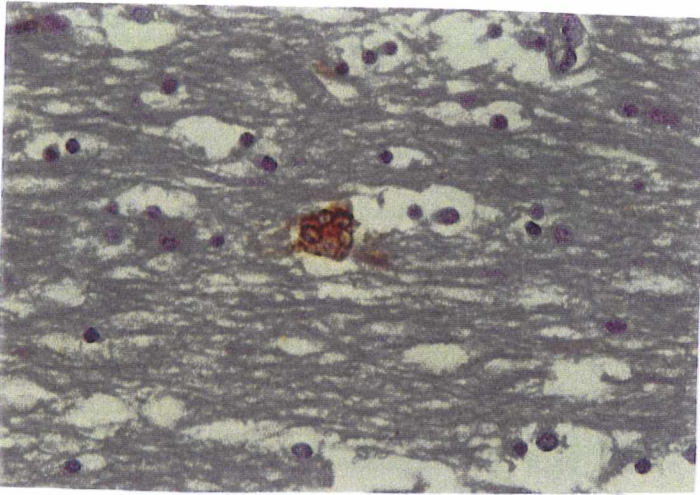


FIGURA 11 – Célula gigante multinucleada com positividade para p24 na leucoencefalopatia pelo HIV. Imuno-histoquímica X400.

5.4 IMUNO-HISTOQUÍMICA PARA O HIV

A análise imuno-histoquímica dos 62 casos utilizando anticorpo p24 revelou imunoreatividade em 22 casos (35,5%), sendo que em 6 casos os aspectos histológicos permitiram o diagnóstico de encefalopatia pelo HIV (encefalite / leucoencefalopatia pelo HIV) como demonstrado acima, observando-se positividade em macrófagos e células gigantes multinucleadas. Nos outros 16 casos a imunoreatividade para p24 ocorreu em encéfalos normais ou com lesões distintas (**Tabela 11**). As células positivas apresentaram-se isoladas ou formando pequenos agrupamentos. Nas secções estudadas havia uma clara predominância de células positivas nos núcleos da base.

Tabela 11 - Casos com imunoreatividade para p24 na ausência de encefalopatia pelo HIV. (16 casos).

Diagnóstico	N ^o de casos	%
Ependimite granular	06	37,50
Meningite crônica	02	12,50
Linfoma primário do SNC e toxoplasmose	02	12,50
Normal	01	6,25
Célula gigante multinucleada na meninge	01	6,25
Criptococose	01	6,25
Toxoplasmose	01	6,25
Tuberculose	01	6,25
Citomegalovirose	01	6,25
Total	16	100,0

5.5 AFECÇÕES OPORTUNISTAS

5.5.1 Toxoplasmose

A toxoplasmose cerebral foi a doença mais frequente ocorrendo em 18 casos (29%), sendo que em 12 foi a única doença do SNC. A presença de alterações neurológicas foi observada em 17 pacientes (94,4%), havendo uma multiplicidade de sinais e sintomas que podem ser representados por: alterações mentais (12), convulsão (sete), déficit motor (sete), cefaléia (seis), coma (seis), rigidez de nuca (três) e hipertensão intracraniana (um). Em 12 pacientes as alterações neurológicas foram atribuídas exclusivamente a toxoplasmose. Já nos outros cinco como havia outras doenças associadas no SNC (dois linfomas primários do SNC, uma LMP, uma tuberculose e uma encefalite pelo HIV associado a criptococose) e essas manifestações podem resultar dessa associação. As manifestações neurológicas nos 12 casos que apresentaram apenas toxoplasmose foram: alterações mentais (sete), convulsão (cinco),

déficit motor (cinco), cefaléia (cinco), coma (quatro), rigidez de nuca (dois) e hipertensão intracraniana (um). Em oito desse observou-se à forma pseudoneoplásica da toxoplasmose.

Dos 18 pacientes com toxoplasmose houve relato de tratamento específico em 9 (50%) e em todos foi realizado exame do líquido cefalorraquidiano e/ou tomografia computadorizada que sugeriam o diagnóstico.

Ao exame macroscópico, os encéfalos apresentaram lesões variadas com extensas áreas de necrose (nove), focos de necrose e/ou de gliose (11) e dois sem alterações. Em nove casos (50%) foi observado aspecto pseudoneoplásico caracterizado pela presença de lesões expansivas necro-hemorrágicas de tamanhos variados e localizadas principalmente ao redor dos ventrículos laterais (núcleos da base), na junção córtex/substância branca e com menor frequência no córtex. Nesses encéfalos chamavam atenção a presença de edema cerebral e evidência anatômica de hipertensão intracraniana com herniação do uncus. As **Figuras 12 e 13** mostram respectivamente a tomografia computadorizada e a superfície de corte do cérebro com esse tipo de lesão. Na histologia observaram-se áreas de necrose apresentando na periferia graus variáveis de infiltrado inflamatório crônico, hiperplasia endotelial e frequentes taquizoítos e pseudocistos, representando a fase aguda da doença (**Fig. 14 e 15**). O estudo imuno-histoquímico com anticorpo para *T. gondii* confirmou o diagnóstico demonstrando os pseudocistos ou taquizoítos isolados no tecido (**Fig. 16**).

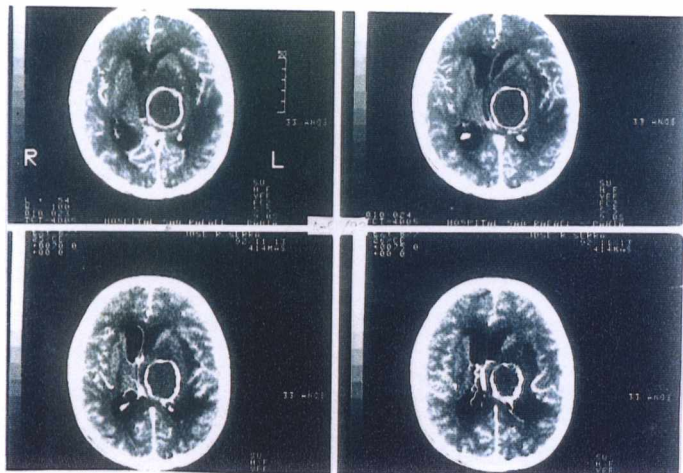


FIGURA 12 – Imagem da tomografia computadorizada de um caso de toxoplasmose na forma pseudoneoplásica.

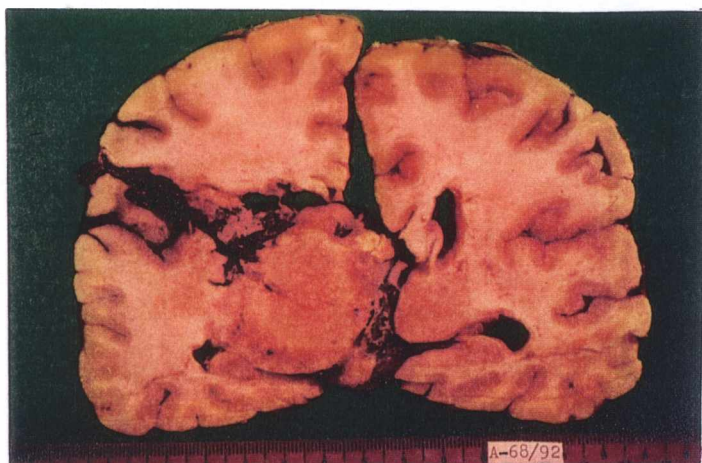


FIGURA 13 – Aspecto macroscópico do caso da forma pseudoneoplásica da toxoplasmose ilustrado na figura 12

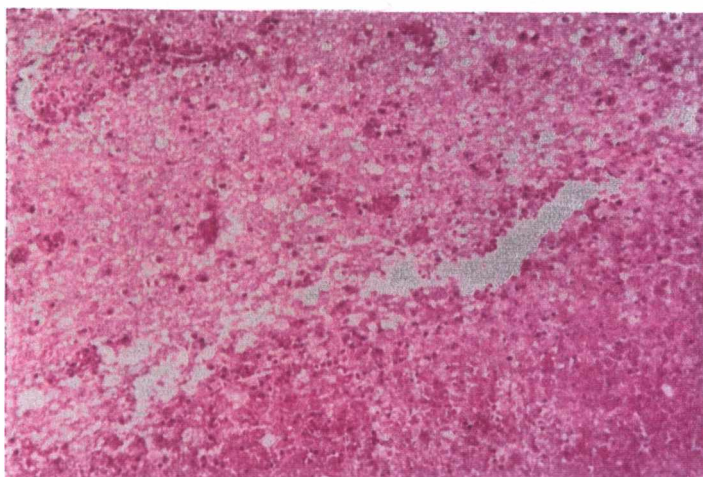


FIGURA 14 – Encefalite necrotizante na toxoplasmose. Hematoxilina-eosina X200.

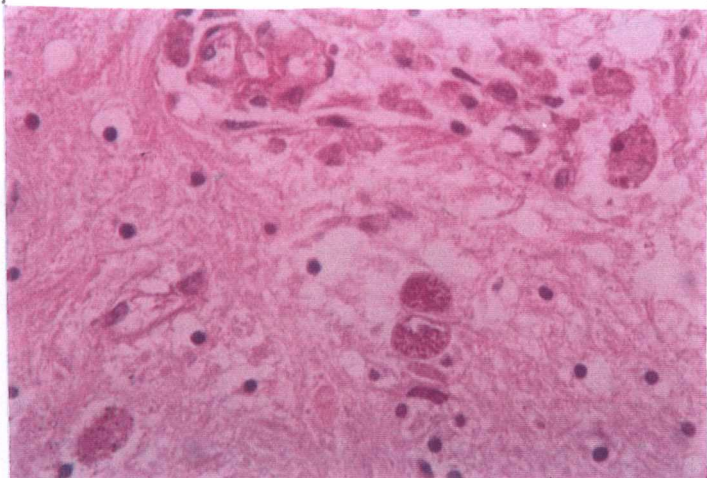


FIGURA 15 – Pseudocistos em um caso de encefalite pelo *T. gondii*. Hematoxilina-eosina X200.

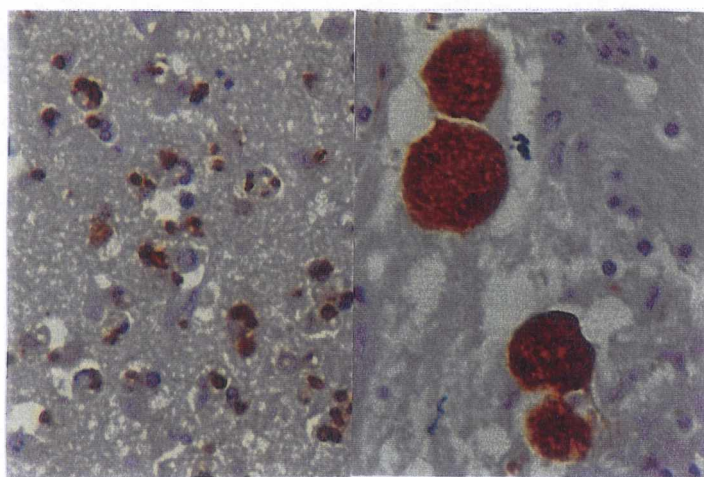


FIGURA 16 – Imuno-histoquímica para *T. gondii* taquizoítos (A) e pseudocistos (B). X200.

A

B

Outros casos apresentaram ao exame macroscópico focos de necrose e/ou gliose com áreas de coloração branco-amarelada, amolecidas medindo em média 1,0cm e com localização principalmente nos núcleos da base e na junção córtex/substância branca. Ao estudo histológico observou-se lesões em fase de organização e em fase crônica. Na fase de organização observaram-se focos de necrose, escasso infiltrado inflamatório crônico com macrófagos espumosos, poucos parasitos livres (taquizoítos) e raros pseudocistos. Na fase crônica observou-se gliose com astrócitos gemistocíticos, frequentes macrófagos espumosos, calcificação, ausência de inflamação e raros *T. gondii* (Fig. 17), por vezes evidentes apenas no

estudo imuno-histoquímico A Tabela 12 mostra a classificação anatomopatológica da toxoplasmose.

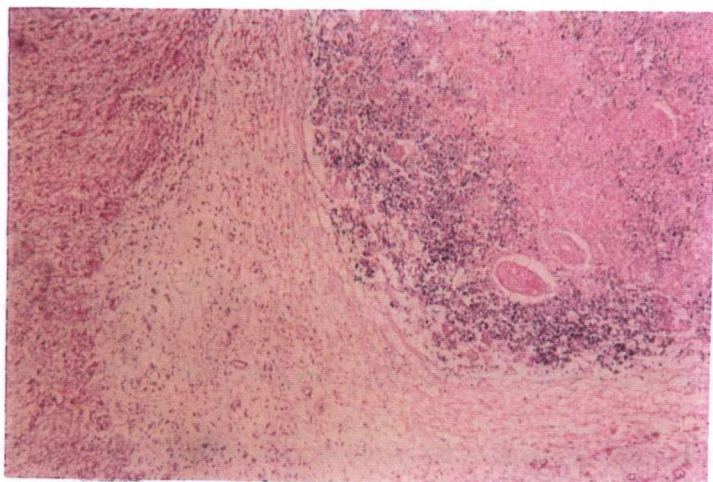


FIGURA 17 – Fase crônica da toxoplasmose com calcificação delicada. Hematoxilina-eosina X100.

Tabela 12 – Classificação anatomopatológica da toxoplasmose em 18 casos de AIDS.

Estágios da toxoplasmose	Número de casos	%
Agudo	08	44,4
Em organização	05	27,8
Crônico	03	16,7
Vários estágios	02	11,1
TOTAL	18	100,0

Em todos os casos de toxoplasmose foi realizado o estudo imuno-histoquímico com anticorpo para *T. gondii*, sendo confirmado o agente em 16 dos 18 casos. Os dois sem evidência do parasito, apresentavam lesões crônicas e correspondiam a casos com tratamento específico. A infecção pelo *T. gondii* foi restrita ao encéfalo, não havendo disseminação para outros órgãos.

5.5.2 Tuberculose

A segunda infecção oportunista mais frequente em nosso estudo foi à tuberculose que ocorreu em seis casos (9,7%), sendo cinco do sexo masculino e um do feminino. Alterações neurológicas foram observadas em cinco pacientes (83,3%) que apresentavam uma sintomatologia variável representada por: alterações mentais (cinco), déficit motor (três), coma (dois), convulsão (um) e rigidez de nuca (um). Em quatro desses pacientes a tuberculose ocorreu como doença isolada e em um havia associação com a forma pseudoneoplásica da toxoplasmose. Neste último, os sinais e sintomas observados (alteração mental, déficit motor, rigidez de nuca e coma) podem ser atribuídos às doenças de forma isolada ou à associação.

O estudo anatomopatológico dos seis casos de neurotuberculose mostrou que em cinco essa foi a única doença do SNC e em apenas um houve associação com toxoplasmose. Ao exame externo observaram-se três com opacificação das meninges, dois com sinais de edema e um sem alterações. Na superfície de corte do encéfalo observou-se em cinco a presença várias de áreas de desintegração tecidual com tamanhos variados (a menor medindo 0,5cm e a maior 3,0cm de diâmetros) distribuídas na córtex e substância branca. Em dois desses encéfalos às lesões apresentaram aspecto expansivo com acentuado edema ao redor, com o aspecto pseudoneoplásico. Em um único caso a superfície de corte do cérebro foi normal e a lesão da tuberculose se localizou no cerebelo sob a forma pseudoneoplásica. No total três (50%) apresentaram a forma pseudoneoplásica da tuberculose. A **Figura 18** mostra a superfície de corte de um dos casos com a forma pseudoneoplásica da tuberculose.

A histologia dos seis casos demonstrou expressivo envolvimento das meninges, com infiltrado inflamatório variável constituído por macrófagos e linfócitos, acompanhado por vários focos de necrose caseosa com extensão para o parênquima, constituindo meningoencefalite necrotizante. A presença de células gigantes com esboço de granuloma foi observada em dois. Nos encéfalos com tuberculoma havia extensas áreas de necrose caseosa

apresentando ao redor escasso infiltrado inflamatório crônico e importante edema. Em todos os casos a presença do *Mycobacterium tuberculosis* foi confirmada pela presença de BAAR à coloração de Ziehl-Neelsen.

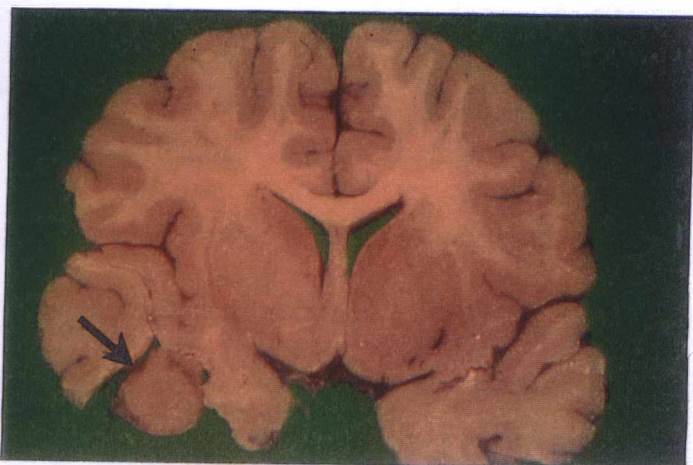


FIGURA 18 – Superfície de corte do cérebro de um caso da forma pseudoneoplásica da tuberculose. Indicado na seta

Houve envolvimento do plexo coróide em todos os casos, à exceção do tuberculoma do cerebelo. Nos cinco plexos com inflamação observou-se: três com inflamação intensa, um com inflamação moderada e outro com inflamação discreta. Três desses tinham focos de reação granulomatosa, um apresentou vários focos de necrose caseosa com infiltrado crônico em torno e o outro apresentou infiltrado crônico inespecífico. O envolvimento do cerebelo também foi proeminente nesses pacientes ocorrendo em cinco: dois com meningite, dois com meningoencefalite e um com a forma pseudoneoplásica.

A avaliação dos outros órgãos na necropsia demonstrou que em todos os casos com neurotuberculose havia um quadro de tuberculose disseminada.

5.5.3 Criptococose

A criptococose foi a infecção fúngica mais frequente no SNC ocorrendo em quatro casos (6,5%). Todos os pacientes eram do sexo masculino e apresentaram manifestações neurológicas representadas por: cefaléia, convulsão e alterações mentais (todos), sinais de hipertensão intracraniana e rigidez de nuca (um) e déficit motor e ataxia (um). Em metade dos pacientes a criptococose foi a única doença do SNC e nos outros havia associado encefalite pelo HIV, somada a toxoplasmose em um caso.

O tratamento específico para criptococose foi relatado em um paciente com diagnóstico pelo líquido. Dois tinham alterações tomográficas descritas como sugestivas de toxoplasmose sendo realizado tratamento específico para essa doença. No estudo anatomopatológico do encéfalo apenas um desses casos foi confirmado toxoplasmose.

O estudo macroscópico do encéfalo mostrou como característica comum ao exame externo à presença de meninges opacificadas e brilhantes. Três apresentaram sinais anatômicos de hipertensão intracraniana com herniação de uncus e de amígdalas cerebelares. Na superfície de corte o aspecto constante foi o de alargamento do espaço subaracnóide contendo material viscoso. O comprometimento do parênquima encefálico pela criptococose foi observado em apenas um com a forma pseudoneoplásica, apresentando várias vesículas brilhantes medindo entre 0,4 a 1,5 cm de diâmetro, localizadas nos núcleos de base e no cerebelo. No caso associado a toxoplasmose, o parênquima cerebral apresentou focos irregulares de necrose localizadas na córtex cerebral e substância branca.

A histologia mostrou em todos a presença de meningite crônica com discreto infiltrado inflamatório e numerosos parasitos, confirmados na impregnação pela prata (método de Grocott). Na forma pseudoneoplásica da criptococose havia vários focos de encefalite com discreto infiltrado e muitos parasitos. No dois encéfalos que apresentaram associado uma encefalite pelo HIV e o diagnóstico dependeu da imuno-histoquímica, pois se observou

apenas uma encefalite inespecífica. No caso associado a toxoplasmose, esta apresentava-se no estágio de organização.

Em todos havia processo inflamatório crônico no plexo coróide e em dois observou-se a presença do fungo de permeio a inflamação.

A avaliação da presença da infecção criptocócica em outros órgãos mostrou: um caso com doença disseminada, um caso com lesões pulmonar e renal, um caso com lesões em linfonodos e um caso com lesão restrita ao SNC.

5.5.4 Histoplasmose

A outra infecção fúngica presente no material em estudo foi a histoplasmose que ocorreu em três pacientes (4,8%), todos do sexo masculino, sendo que em dois era a única doença do SNC e um estava associado à encefalite pelo HIV. O único paciente que apresentou manifestação neurológica (cefaléia e convulsão) foi aquele com a encefalite pelo HIV associada.

O estudo macroscópico do encéfalo foi normal em dois e em um havia opacificação das meninges e foco de desintegração tecidual no córtex cerebral.

À histologia observou-se em dois a presença de meningite crônica com discreto infiltrado de linfócitos e macrófagos e, no parênquima cerebral, focos de gliose com macrófagos espumosos. A pesquisa para fungos nessas áreas pela técnica de Grocott demonstrou a presença de *Histoplasma capsulatum*. Em um desses casos havia ainda na substância branca nódulos microgliais característicos da infecção pelo HIV.

Em apenas um caso a presença de processo inflamatório com *H. capsulatum* no SNC foi restrita ao plexo coróide. Deve-se destacar que nos três casos havia importante envolvimento do plexo coróide com intenso infiltrado inflamatório crônico, por vezes formando granulomas e numerosos fungos.

Todos os pacientes com histoplasmose do SNC apresentaram doença disseminada.

5.5.5 Citomegalovirose

A infecção pelo Citomegalovírus (CMV) no SNC ocorreu em três casos (4,8%), sendo que em dois foi a única doença presente no encéfalo e em um havia associação com linfoma primário do SNC. Dos dois pacientes que apresentaram manifestações neurológicas, o que tinha apenas infecção pelo CMV apresentou alteração mental e o associado ao linfoma apresentou quadro mais importante com: alteração mental, déficit motor e distúrbios de sensibilidade. Neste último a presença do linfoma pode justificar a exuberância do quadro neurológico.

O aspecto macroscópico do encéfalo foi normal, exceto no associado ao linfoma. A avaliação histológica mostrou em dois uma meningoencefalite e um com encefalite pelo CMV. No parênquima cerebral, o epêndima e o subepêndima dos ventrículos laterais foram os locais mais frequentemente comprometidos, apresentando discreto infiltrado perivascular de linfócitos e macrófagos, focos de necrose e grande número de células contendo inclusões nucleares características da infecção pelo CMV (**Fig. 19**). As inclusões intranucleares foram observadas em células ependimárias, macrófagos, células endoteliais e astrócitos. Nas meninges o infiltrado inflamatório era constituído por um número variável de linfócitos e macrófagos, apresentando de permeio um menor número de células com inclusão citomegálica. A reação imuno-histoquímica com anticorpo para CMV confirmou os diagnósticos (**Fig. 20**).

Nos três casos havia citomegalovirose disseminada à necropsia.

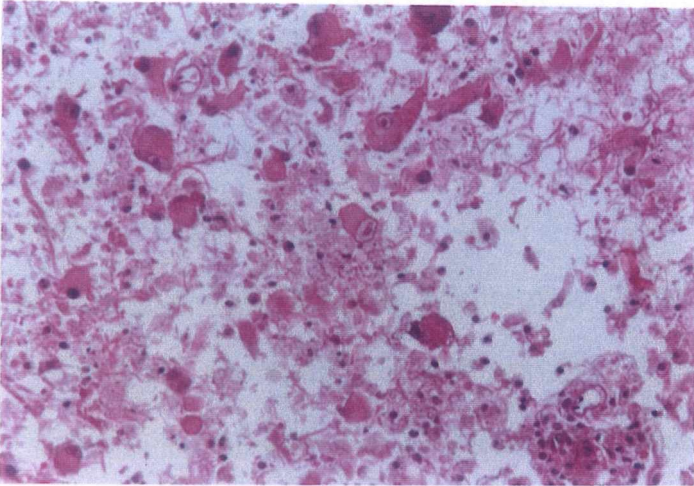


FIGURA 19 – Encefalite pelo citomegalovírus. Hematoxilina-eosina X400.

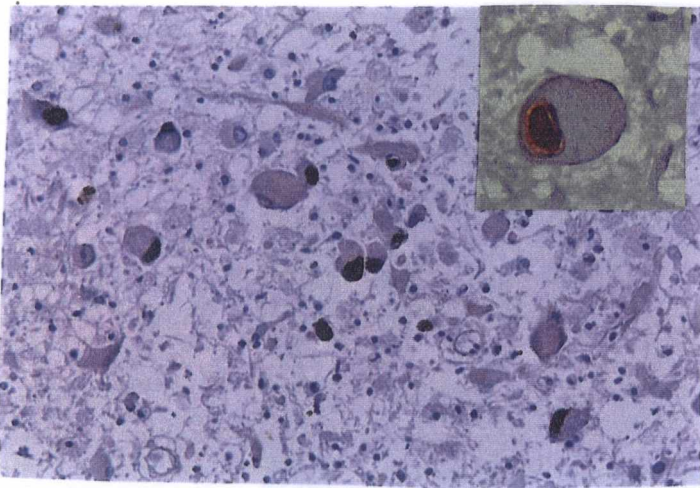


FIGURA 20 – Encefalite pelo citomegalovírus. Células positivas para anti-CMV. Imuno-histoquímica X 400. Detalhe 1000X

5.5.6 Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) foi a segunda doença viral oportunista, sendo observada em dois casos (3,2%), em pacientes do sexo feminino que apresentaram como manifestações neurológicas: alterações mentais (dois), incontinência urinária (dois), convulsão e coma (um). A **Figura 21** mostra a ressonância magnética com quadro característico de desmielinização observada na LMP.

Ao estudo macroscópico dos encéfalos observou-se na superfície de corte, difuso amolecimento da substância branca dos hemisférios cerebrais que apresentavam aspecto

brilhante com coloração castanho-amarelada e perda do limite entre o córtex e a substância branca (Fig. 22). Havia ainda áreas bem delimitadas de aspecto nodular e tonalidade cinza-escuro localizadas na substância branca e nos núcleos da base. Em dos um dos casos essas lesões também comprometiam cerebelo e tronco cerebral. À microscopia, as lesões se caracterizaram por áreas de necrose e de desmielinização associadas a número variável de macrófagos, frequentes astrócitos com núcleos bizarros e numerosos oligodendrócitos com inclusões anfólicas nos núcleos típicas da infecção pelo papova vírus (Fig. 23). Em um dos casos houve associação com encefalite pelo *T. gondii*.

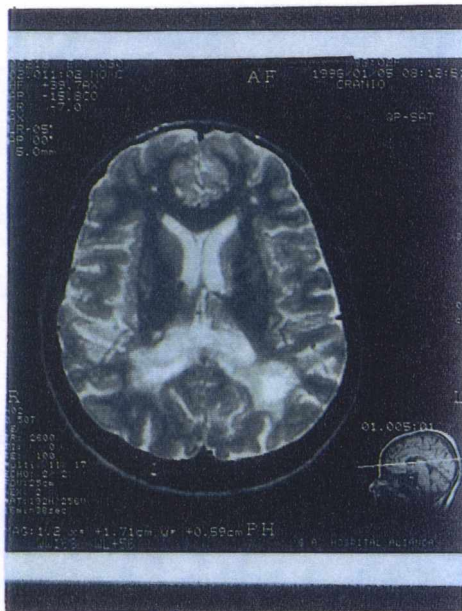


FIGURA 21 - Ressonância magnética de um caso com LMP. Observam-se lesões multifocais na substância branca.



FIGURA 22 – Superfície de corte do cérebro com LMP representado na figura 21. Focos de desmielinização em forma de placas na substância branca.

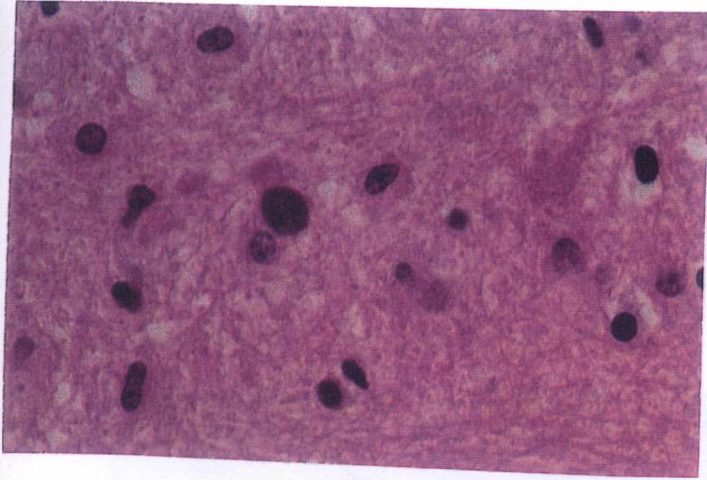


FIGURA 23 – Substância branca no caso de LMP com inclusão nuclear em oligodendrócitos. Hematoxilina-eosina X400.

5.5.7 Linfoma primário do SNC

O linfoma primário do SNC em nossa série ocorreu em três pacientes do sexo masculino (4,8%), que apresentaram como manifestações neurológicas: alteração mental, déficit motor e distúrbio de sensibilidade (todos), cefaléia e sinais de hipertensão intracraniana (um).

Ao exame externo do encéfalo observou-se em dois a presença de sinais anatômicos de edema cerebral e de hipertensão intracraniana com herniação de amígdalas cerebelares ou do uncus. Na superfície de corte o aspecto comum foi a presença de lesão expansiva constituída por tecido branco-amarelado e granuloso com áreas de necrose e hemorragia e apresentando na periferia alargamento da substância branca com edema. A lesão mais extensa media 6,0cm de diâmetro. Essas lesões apresentaram localização supratentorial e multifocal (substância branca e núcleos da base) em 2 casos e no outro caso foi unifocal e infratentorial (cerebelo). As Figuras 24, 25 e 26 mostram a tomografia computadorizada e a superfície de corte de um dos casos de linfoma.

Em 2 casos observaram-se ainda na superfície de corte do cérebro várias lesões irregulares e amareladas distribuídas no córtex e substância branca causadas por toxoplasmose.

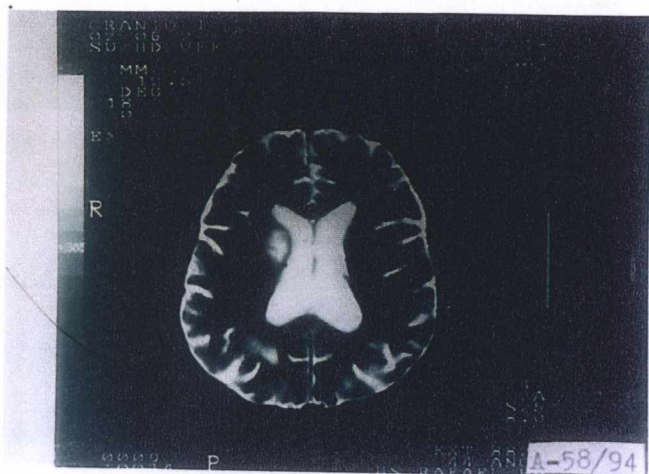


FIGURA 24 – Tomografia computadorizada apresentando uma tumoração periventricular no caso de linfoma primário do SNC.

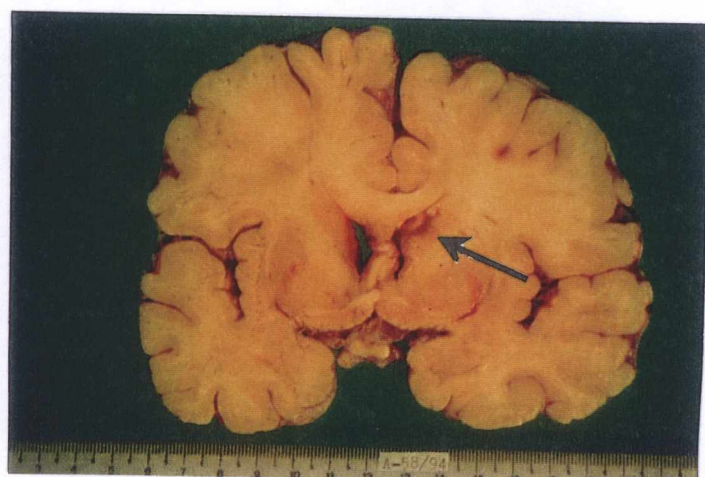


FIGURA 25 – Superfície de corte do cérebro da figura 24. Tumoração nos núcleos da base com compressão do ventrículo lateral. Indicado na seta.

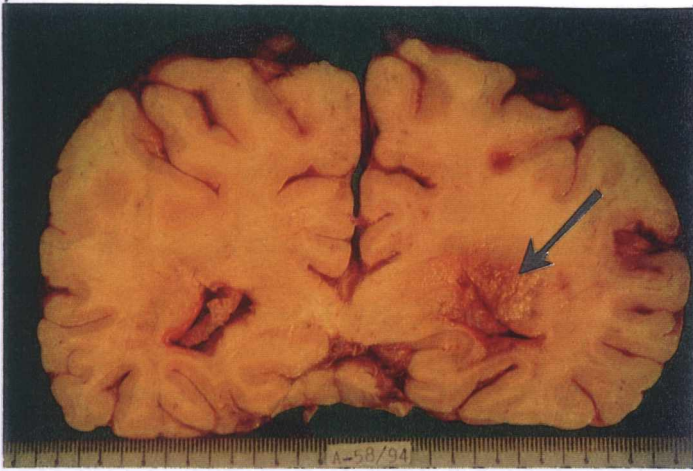


FIGURA 26 – Superfície de corte do cérebro da figura 25 ao nível dos cornos posteriores dos ventrículos laterais apresentando infiltração do epêndima e do plexo coróide. Indicado na seta.

A avaliação histológica do tumor mostrou nos três casos a área central densamente povoada por células de tamanhos grandes com diferenciação plasmocitóide focal, permeada por extensas áreas de necrose e focos de hemorragia recente. Na periferia observou-se uma infiltração angiocêntrica dessas células. Havia também infiltração neoplásica nas meninges. A **Figura 27** mostra o aspecto histológico de um caso de linfoma no cerebelo.

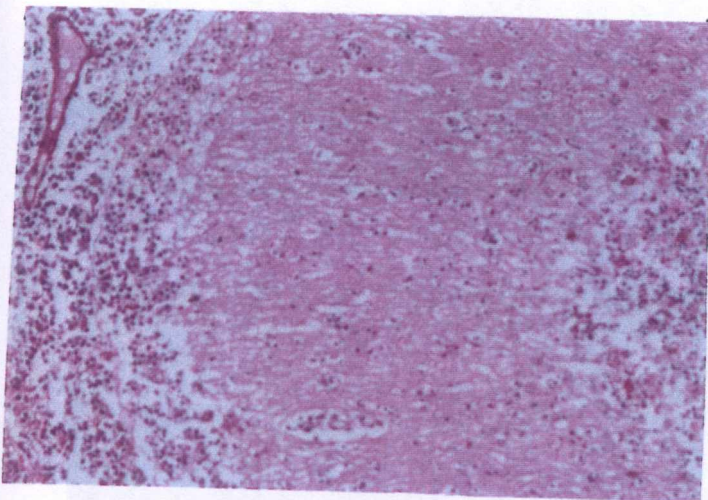


FIGURA 27 – Linfoma primário no cerebelo com infiltração do espaço subaracnóide e camada molecular. Hematoxilina-eosina X200.

O estudo imuno-histoquímico das células neoplásicas mostrou positividade para linfócitos B e negatividade para linfócitos T. A demonstração do fenótipo B permitiu a classificação em linfoma B difuso de grandes células de acordo com a classificação REAL (Fig. 28 e 29). A pesquisa de antígenos para o vírus *Epstein-Barr* utilizando o anticorpo Cs1-4 foi positiva em 2 casos (Fig. 30).

Nos três casos havia associado infecção oportunista, sendo dois com meningoencefalite pelo *T.gondii* e um com encefalite pelo CMV. Os marcadores específicos para esses agentes também foram positivos. Nos dois associados a toxoplasmose a imuno-histoquímica para o HIV foi positiva em macrófagos isolados na substância branca, mas não havia o quadro histológico característico da encefalite pelo HIV.

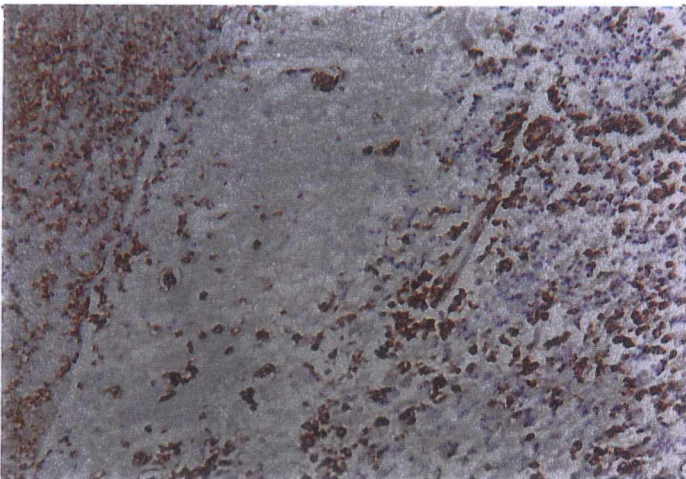


FIGURA 28 – Linfoma primário do cerebelo com células neoplásicas positivas para CD20 (pan-B) (Imuno-histoquímica X200).

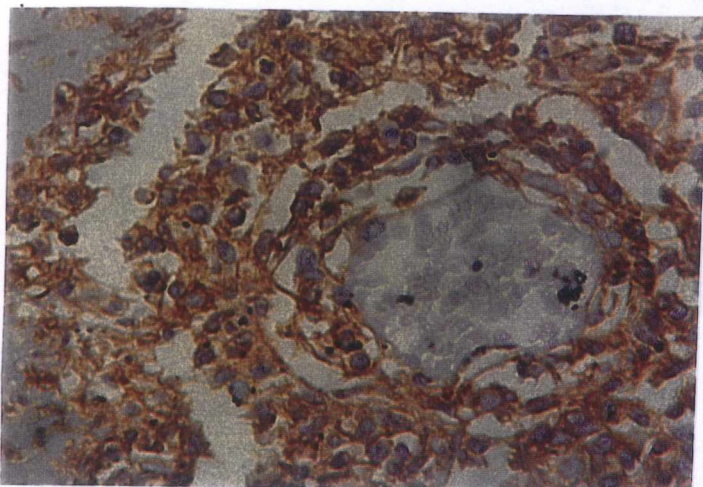


FIGURA 29 – Distribuição perivascular das células B em um caso de linfoma primário do cerebelo. Imuno-histoquímica X400.

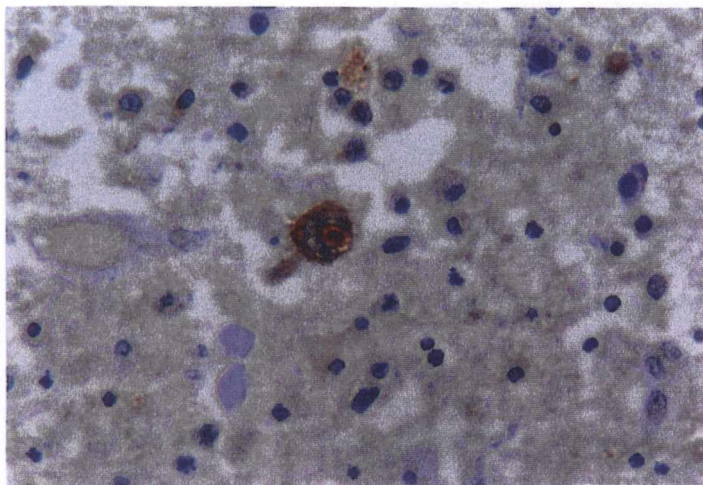
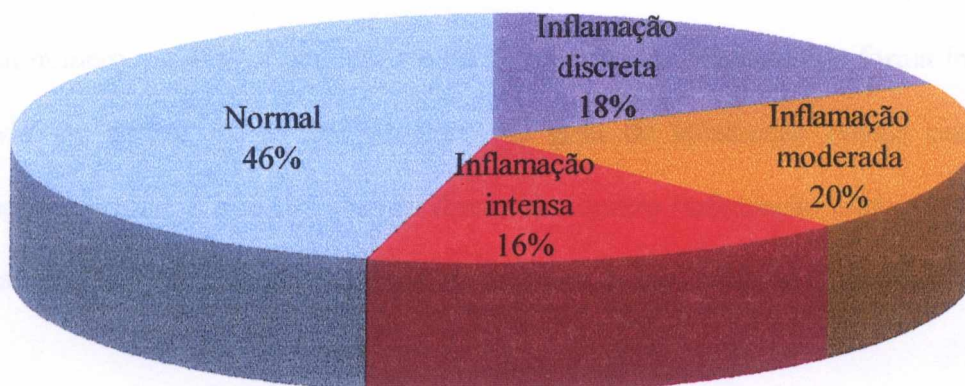


FIGURA 30 – Células com positividade para o vírus *Epstein-Barr* no caso de linfoma primário do SNC. Imuno-histoquímica X400

5.6 ALTERAÇÕES DO PLEXO CORÓIDE E EPÊNDRIMA

O plexo coróide foi estudado em 61 pacientes. Em um caso não havia secção em decorrência da destruição por hemorragia intra-ventricular. Em 33 plexos (54,1%) foi observado processo inflamatório crônico que foi graduado de discreto a intenso de acordo com o número e extensão dos focos de inflamação (**Gráfico 2**).

Gráfico 2 – Avaliação do plexo coróide em 61 casos de AIDS.



Na avaliação dos 33 casos com processo inflamatório observou-se que em 11 (33,3%) a inflamação era discreta havendo apenas um foco de infiltrado de linfócitos e macrófagos. Nos 12 (36,4%) com inflamação moderada observaram-se de dois a três focos de infiltrado de linfócitos e macrófagos. Nos dez restantes (30,3%) o infiltrado de linfócitos e macrófagos estava difusamente distribuído no eixo do plexo coróide (Fig. 31).

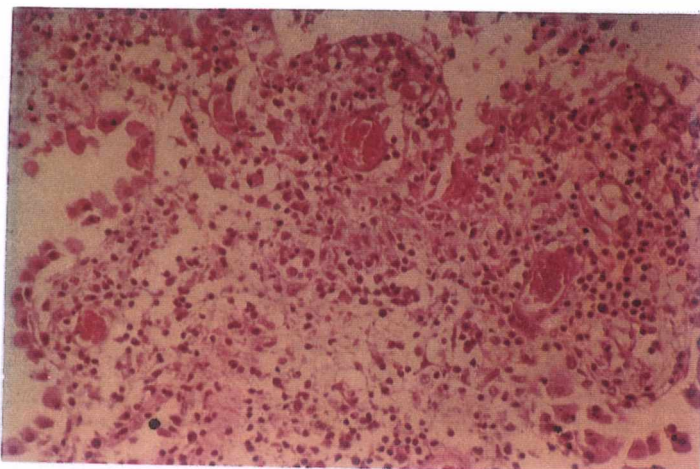


FIGURA 31 – Inflamação crônica intensa do plexo coróide. Hematoxilina-eosina X200.

No estudo das características do infiltrado inflamatório observou-se que em 22 casos havia um número variável de linfócitos e/ou de macrófagos dispostos de forma inespecífica e não havia um agente infeccioso associado. O grau de inflamação nesses casos foi: dez (inflamação moderada), oito (inflamação discreta) e quatro (inflamação intensa). A Tabela 13 mostra as lesões diagnosticadas no encéfalo nos casos com inflamação inespecífica do plexo coróide.

Tabela 13 - Lesões diagnosticadas nos encéfalos dos casos de AIDS com inflamação inespecífica do plexo coróide. (22 casos)

Diagnósticos	N ^o de casos	%
Toxoplasmose	07	31,8
Meningite crônica	04	18,18
Ependimite	03	13,63
Criptococose	02	9,09
Célula gigante multinucleada na meninge	02	9,09
Citomegalovirose	01	4,54
Tuberculose	01	4,54
Encefalite pelo HIV	01	4,54
Normal	01	4,54
Total	22	100,0

Em cinco plexos o infiltrado inflamatório não apresentava características específicas exceto pela presença de agente infeccioso observando-se: dois com criptococose, dois com histoplasmose e um com CMV. No caso com CMV havia infiltração linfomatosa associada no plexo coróide (**Fig. 32**). Em outros cinco observou-se, a presença de reação granulomatosa constituída por linfócitos, macrófagos e células epitelióides, sendo quatro com tuberculose e um com histoplasmose. Em um dos casos de tuberculose havia ainda focos de necrose caseosa. As **Figuras 33 e 34** mostram caso com reação granulomatosa por tuberculose (hematoxilina-eosina e Ziehl-Neelsen). A **Figura 35** mostra a presença de *H. capsulatum* no plexo coróide. Em um único caso foi observada a presença de célula gigante multinucleada isolada no eixo do plexo coróide com característica semelhante à anteriormente vista na meninge e neste caso as pesquisas para bacilos álcool-ácido resistente e fungos foram negativas.

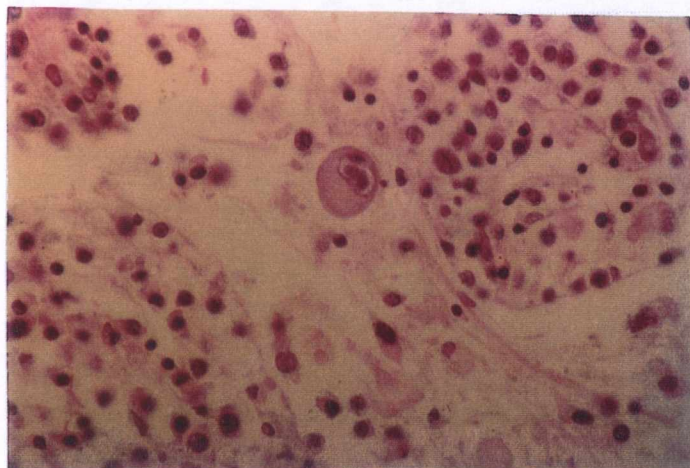


FIGURA 32 – Infiltração do plexo coróide por linfoma primário do SNC e infecção pelo CMV. Hematoxilina-eosina X400.

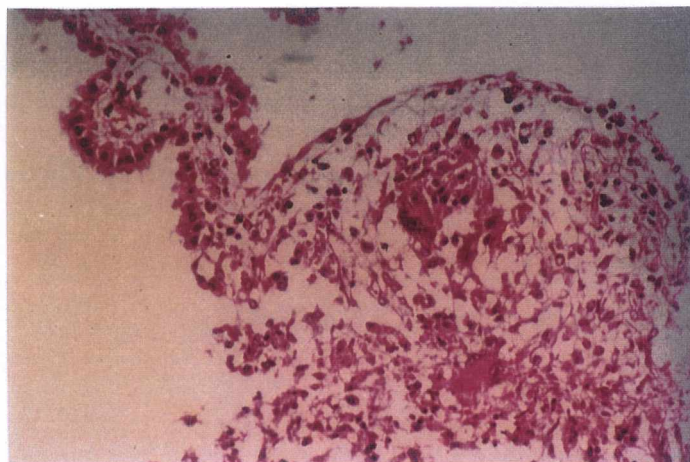


FIGURA 33 – Inflamação crônica granulomatosa do plexo coróide em um caso de tuberculose. Hematoxilina-eosina X200.

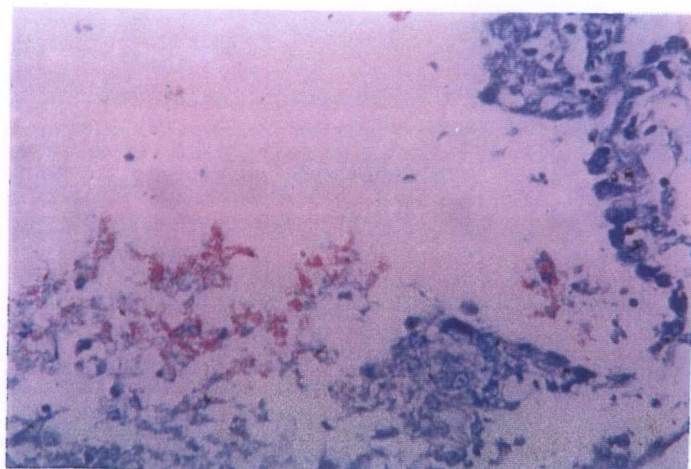
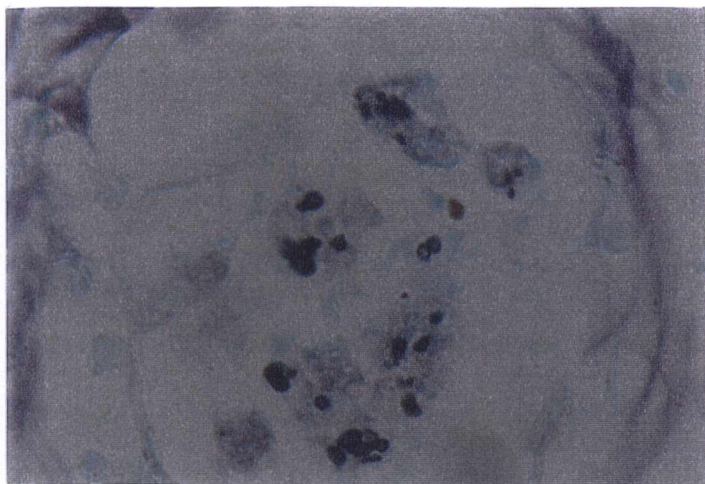


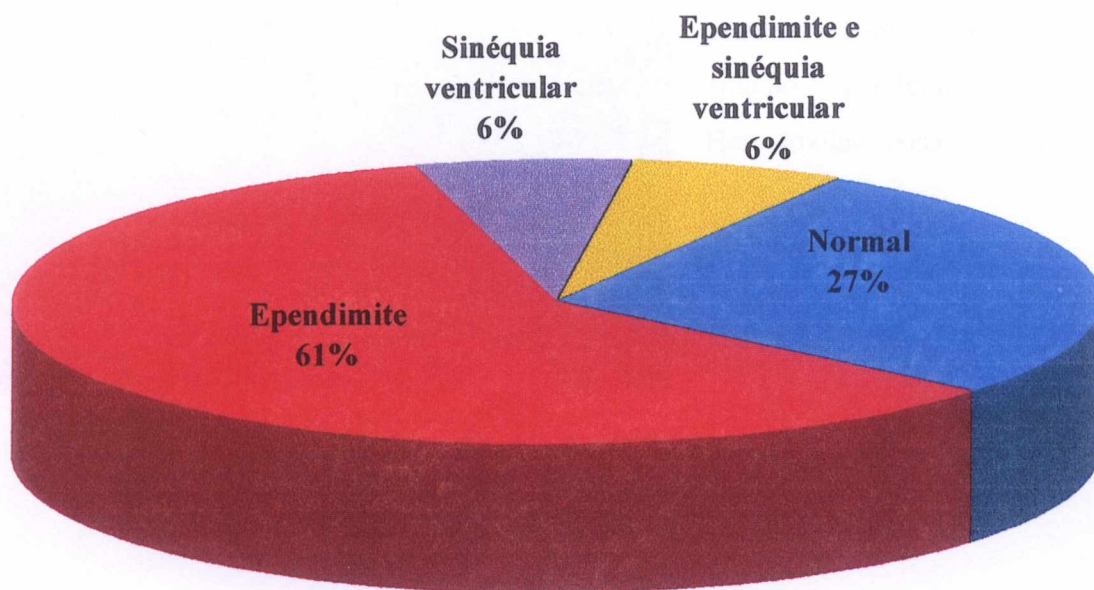
FIGURA 34 – Inflamação crônica granulomatosa do plexo coróide em um caso de tuberculose. Ziehl-Neelsen X1000.

FIGURA 35 – Histoplasmosse do plexo coróide. Grocott X1000.



O epêndima foi estudado nos 62 casos, sendo que em 45 (72,6%) havia algum tipo de lesão que corresponderam a: ependimite em 37 (61%), sinéquia ventricular em quatro (6%), ependimite e sinéquia ventricular em quatro (6%). O epêndima foi normal em 17 (27%). O **Gráfico 3** mostra o aspecto do epêndima.

Gráfico 3 – Avaliação do epêndima em 62 casos de AIDS.



Dos 41 casos que apresentaram endimite as lesões variaram de inespecíficas e discretas até lesões extensas associadas a agentes infecciosos. Em 30 o diagnóstico foi de endimite granular, caracterizada por focos de desgarramento do revestimento endimário e presença de arranjo fibrilar do subepêndima (Fig. 36). As Figuras 37 e 38 mostram um caso de endimite crônica inespecífica. Em oito observou-se um processo inflamatório constituído de linfócitos e macrófagos sem características específicas exceto pela presença de *Toxoplasma gondii* em cinco e de CMV em três. Na tuberculose (dois casos) apresentaram como aspecto específico a presença de granulomas e focos de necrose e a pesquisa para o bacilos álcool-ácido resistentes foi positiva. No caso associado à ação direta pelo HIV existia leucoencefalopatia com grande número de células gigantes isoladas com positividade para o anticorpo p24. A Tabela 14 mostra um resumo dos casos com endimite.



FIGURA 36 – Ependimite granular com vários focos do epitélio endimário desgarrado. Hematoxilina-eosina X200.



FIGURA 37 – Ependimite crônica.
Hematoxilina-eosina X200.



FIGURA 38 – Detalhe do infiltrado inflamatório da figura 36.
Hematoxilina-eosina X400.

Tabela 14 - Tipos de lesão em 41 casos de AIDS com ependimite.

Tipo de lesão	Número de casos	%
Ependimite granular	30	73,1
Ependimite por toxoplasma	05	12,2
Ependimite por citomegalovírus	03	7,3
Ependimite tuberculosa	02	4,9
Ependimite pelo HIV	01	2,4
Total	41	100

Em oito casos havia sinéquia ventricular, sendo que quatro apresentava associadoependimite granular, dessa forma o número total de casos com endimite granular foi de 30 o que correspondeu a 48,4% em relação aos 62 estudados. A avaliação imuno-histoquímica com o anticorpo p24 nos casos de endimite granular mostrou positividade em 13. Em três havia um quadro de encefalite/ leucoencefalopatia pelo HIV. Nos outros dez com endimite granular as células positivas para o p24 foram observadas no subependima sendo que: em seis a endimite foi a única lesão do encéfalo, em dois havia linfoma e toxoplasmose, um com meningite crônica e um com tuberculose.

5.7 LESÕES INESPECÍFICAS DO ENCÉFALO

As complicações vasculares incluindo lesões isquêmicas ou hemorragias foram observadas em sete casos. Hemorragia subaracnóide estava presente em quatro, com três de aspecto recente e um caso antigo. Em dois com hemorragia subaracnóide recente havia também hemorragia parenquimatosa. Nos três casos com alteração isquêmica observaram-se pequenas áreas de gliose comprometendo o córtex cerebral.

Na avaliação dos capilares do parênquima cerebral observou-se que em 39 casos (62,9%) havia proliferação, hiperplasia e tumefação das células endoteliais no córtex e substância branca. Foram considerados os capilares sem processo inflamatório perivascular. Os capilares apresentavam um aumento do número de células endoteliais e essas exibiam o citoplasma amplo (**Fig. 39 e 40**). Em seis havia ainda a presença de células com citoplasma amplo aderidas ao endotélio capilar (**Fig. 41**). As alterações nos capilares foram observadas em casos com diagnósticos distintos incluindo: afecções oportunistas, lesão por ação direta pelo HIV, alterações inespecíficas e casos sem lesão cerebral. Dos 39 casos com alteração na

microvasculatura cerebral 21 (53,8%) apresentam um quadro de encefalite, correspondendo a 72,4% do total de casos com esse diagnóstico.

A **Tabela 15** mostra os diagnósticos neuropatológicos desses 39 casos separando os casos com doença única e os com associação. As infecções oportunistas aparecem como principal diagnóstico totalizando 25, merecendo destaque à toxoplasmose que ocorreu em 12 casos, sendo em nove de forma isolada e três associado a outras doenças.

Analisando o aspecto da microvasculatura cerebral em relação ao total de casos de cada doença de forma isolada, observou-se que a proliferação e hiperplasia endotelial estavam presentes em todos os casos de tuberculose e criptococose. Nas outras doenças a frequência foi de: 83,3% na encefalopatia pelo HIV, 66,7% na toxoplasmose e histoplasmose, 50,0% na LMP e 33,3% na citomegalovirose.

A presença de calcificações na substância branca foi observada em 9 casos (14,5%) e estava representada por formações arredondadas de aspecto distinto dos corpos amiláceos ou psamomas, na ausência de reação inflamatória ou glial.



FIGURA 39- Hiperplasia e proliferação endotelial. Hematoxilina-eosina X200.



FIGURA 40 - Hiperplasia e proliferação endotelial. Hematoxilina-eosina X400.

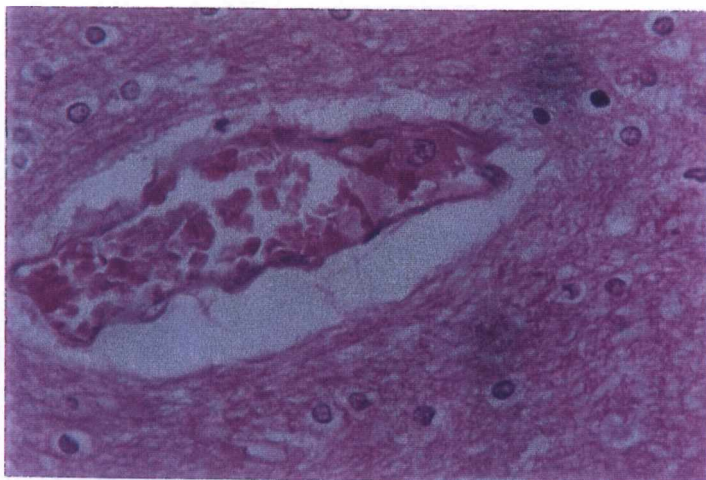


FIGURA 41 - Célula aderida à parede do vaso. Hematoxilina-eosina X400.

Tabela 15 - Relação dos diagnósticos neuropatológicos nos casos de AIDS com alteração nos capilares cerebrais (31 casos).

DIAGNÓSTICOS	N ^o de casos	%
Infecções oportunistas (isolada)		
Toxoplasmose	09	23,0
Tuberculose	05	13,0
Criptococose	02	5,1
Histoplasmose	01	2,6
Citomegalovirose	01	2,6
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva	01	2,6
Lesão direta pelo HIV (isolada)		
Leucoencefalopatia / Encefalite pelo HIV	02	5,1
Associações de doenças		
Encefalite pelo HIV e criptococose	01	2,6
Encefalite pelo HIV e histoplasmose	01	2,6
Encefalite pelo HIV, criptococose e toxoplasmose	01	2,6
Toxoplasmose e tuberculose	01	2,6
Linfoma primário do SNC e toxoplasmose	01	2,6
Outros		
Ependimite	05	12,8
Meningite crônica	04	10,3
Célula gigante multinucleada na meninge	02	5,1
Normal	02	5,1
Total	39	100

6 DISCUSSÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é a principal complicação resultante da infecção pelo HIV e representa um problema de saúde pública de repercussão mundial. Nas Américas, o Brasil ocupa o segundo lugar em número de notificações de casos de AIDS, após os Estados Unidos da América e é o primeiro na América do Sul.

Com o surgimento da AIDS a forma de apresentação anatomo-clínica e a prevalência de algumas doenças sofreram profunda modificação. Por exemplo, a gravidade das infecções oportunistas nesses pacientes, que apresentam ampla disseminação sistêmica e o aumento da incidência de doenças raras como o linfoma primário do SNC e a LMP.

A importância do envolvimento do SNC em pacientes infectados pelo HIV é amplamente conhecida, ocorrendo desde a fase inicial da infecção em que o vírus está presente no líquor e tecido encefálico, até atingir um ápice com o desenvolvimento da AIDS quando, além da ação direta do HIV no SNC, ocorrem as afecções oportunistas. A alta frequência de manifestações neurológicas nesses pacientes, assim como o elevado número de casos com alterações neuropatológicas reforçam a relevância do estudo do sistema nervoso na AIDS. As variações nos tipos e agentes de lesões encefálicas estão relacionadas com as divergências sócio-econômicas entre os locais de estudo, fato demonstrado ao avaliarem-se diferentes séries de estudos neuropatológicos entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos que usam os mesmos critérios diagnósticos. Identificar o tipo de afecção oportunista que mais acomete determinado grupo de pacientes pode ajudar a direcionar condutas preventivas, clínicas e terapêuticas.

No Brasil, os principais estudos neuropatológicos em paciente com AIDS foram restritos às séries das regiões Sudeste e Sul, que têm uma realidade distinta de uma cidade do Nordeste como Salvador; além disso, o estado da Bahia apresenta um elevado número de

pacientes com AIDS. Esse é o primeiro trabalho que avalia os aspectos neuropatológicos dos casos de AIDS na Bahia e demonstra alguns aspectos distintos das séries da região Sul e Sudeste.

A distribuição etária observada na série em estudo apresentou predomínio de indivíduos jovens com a média de idade de 35 anos, sendo que 75,8% dos casos concentraram-se entre 18 e 40 anos. Esses resultados estão de acordo com aqueles observados pelo Ministério da Saúde que referem que 70% do total de casos notificados estão entre os 20 e 30 anos de idade (DHALIA *et al.*, 2000) No presente estudo 77,4% pacientes eram do sexo masculino; o menor número de pacientes do sexo feminino é semelhante ao observado em outras séries.

Na avaliação sobre a categoria de exposição observou-se que o contato sexual representou a forma mais frequente de exposição ao vírus com 62,9% dos casos. Análise mais detalhada do tipo de exposição sexual foi prejudicada em devido ao elevado número de casos sem informações sobre o comportamento de risco.

Vários aspectos neuropatológicos da AIDS descritos neste trabalho apresentam características similares a outros trabalhos sobre o tema, incluindo muito das lesões resultantes das afecções oportunistas. Contudo, algumas características proeminentes em nosso estudo não aparecem da mesma forma nas descrições da literatura e serão enfatizadas.

Manifestações neurológicas foram descritas em 64,5% dos casos, à semelhança dos dados da literatura confirmando a importância da avaliação do sistema nervoso em aidséticos. Em 70% dos pacientes com sinais e/ou sintomas neurológicos havia algum tipo de infecção oportunista. Por se tratar de um estudo retrospectivo em que as avaliações clínicas foram obtidas em prontuários e não haver uniformidade na execução dos exames, uma adequada análise das manifestações neurológicas fica subestimada, principalmente em relação a caracterização dos sinais e sintomas.

No estudo anatomopatológico merece destaque o elevado número de casos com lesões encefálicas observadas em 93,5% dos casos. Contudo um dado importante é que apenas 61,3% desses casos apresentavam alteração macroscópica. Dentre os casos com aspecto macroscópico normal havia doenças importantes diagnosticadas à histologia como: citomegalovirose, histoplasmose, toxoplasmose e encefalite pelo HIV. Esse fato ressalta a necessidade de se avaliar histologicamente de forma cuidadosa o encéfalo desses pacientes mesmo quando o aspecto macroscópico é normal.

ANDERS *et al.* (1986) destacou a necessidade de avaliação sistemática de múltiplas áreas do SNC, independente de manifestações clínicas ou macroscópicas para evitar-se falha diagnóstica, principalmente porque em pacientes com AIDS é frequente a discrepância entre diagnósticos clínicos e de necropsia. Apesar da evolução dos métodos diagnósticos, até o momento mantém-se dificuldade de diagnósticos específicos, como por exemplo, em lesões focais onde, por vezes, os métodos de imagem como tomografia computadorizada ou de ressonância magnética não são capazes de definir a etiologia. Nesses casos a utilização de biópsia seria o método de escolha (WALOT *et al.*, 1996). Deve-se, no entanto destacar que esse procedimento tem acesso restrito a alguns centros hospitalares e em alguns pacientes a gravidade do quadro impede o procedimento. Outro agravante é que em alguns casos, mais de um agente é responsável pelas lesões (AMMASSARI *et al.*, 1998).

Lesões de aspecto tumoral caracterizadas como massas expansivas bem delimitadas e constituídas por tecido esbranquiçado ou amarelado, com focos de necrose ou hemorragia ocorreram, ao exame macroscópico em 16 casos (26%) desta série e incluíam 13 casos com lesões pseudoneoplásicas por infecções oportunistas (nove casos com toxoplasmose, três casos de tuberculose e um caso de criptococose) e três casos de lesões verdadeiramente neoplásicas representadas pelos linfomas primários do SNC. Nas séries da literatura relata-se a presença de lesões tumorais, porém não há destaque para frequência das diversas doenças.

Um outro dado importante em nossa série foi a maior frequência dessas lesões na região dos núcleos da base, indicando que tanto as infecções oportunistas como os linfomas podem se apresentar na mesma localização, dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial por métodos de imagem.

A avaliação anatomopatológica completa dos casos incluindo estudo histológico convencional e imuno-histoquímico mostrou que as infecções oportunistas foram responsáveis pelo maior número de alterações ocorrendo em 53% dos casos. Esse dado é compatível com os já descritos na literatura com frequências variando entre: 35% a 65% (LANJEWAR, *et al* 1998; WAINSTEIN *et al*, 1992; CHIMELLI *et al*, 1992). Apesar de diferenças de critérios diagnósticos entre as séries, fica clara a importância dessas infecções nesses pacientes, inclusive como fator agravante para o óbito.

A toxoplasmose cerebral foi a infecção oportunista mais frequente nesse estudo correspondendo a 29,0% dos casos, fato também observado em outras séries que consideram que o *T. gondii* é o principal agente de lesão focal nos pacientes com AIDS (CHIMELLI *et al.*, 1992; MARTÍNEZ *et al.*, 1995; LANJEWAR *et al.*, 1998). Observamos que nos pacientes com toxoplasmose há uma elevada frequência de alterações neurológicas correspondendo a 94% dos casos e em 50% deles há um relato de tratamento específico tendo como base alterações do líquido ou imagens tomográficas. A alta frequência de lesões pseudoneoplásicas que corresponderam a 50% dos casos não tem sido destacada na literatura. Esse dado é relevante por ser uma forma de apresentação grave, acompanhada por sinais anatômicos de hipertensão intracraniana e ser difícil o diagnóstico diferencial com linfoma que também ocorre preferencialmente em núcleos da base. A predileção do *T. gondii* pelos núcleos da base foi considerada por STRITTMATTER *et al.* (1992) como reflexo da distribuição primária desses parasitas no SNC e sua capacidade de persistir sob a forma de pseudocistos, uma vez

que a localização das lesões é semelhante em pacientes com doença aguda e naqueles com infecção latente reativada.

Na avaliação anatomopatológica da toxoplasmose cerebral, observa-se que alguns autores classificam as lesões em: recente e antiga (NIELSEN & DAVIS, 1988; STRITTMATTER *et al.*, 1992; BURNS *et al.*, 1991) e outros (ANDERS *et al.*, 1986; DE GIROLANI *et al.*, 1990; WAINSTEIM *et al.*, 1992; FALANGOLA, 1996) utilizam a classificação de NAVIA *et al.* (1986) de: aguda, em organização e crônica. Essas classificações descrevem as lesões de forma bastante semelhante, exceto pelo fato de NAVIA *et al.* (1986) utilizarem um estágio intermediário de lesão que consideram em organização. Utilizamos em nosso estudo a classificação de NAVIA *et al.* (1986), por ser mais completa, mas temos ressalvas em relação a alguns termos. A utilização do termo abscesso pelas duas classificações não parece muito adequada uma vez que na resposta inflamatória o predomínio é de células mononucleares. Uma alteração que merece destaque é a presença evidente de calcificação delicada vista apenas nos casos da fase crônica dessa doença. Esta alteração foi descrita por NIELSEN & DAVIS (1988), mas não foi destacada em outros trabalhos. Contudo, o fato dessa forma de calcificação ocorrer apenas na toxoplasmose, serve como um elemento diferencial para minimizar as dificuldades diagnósticas nesta fase, em que parasitas são sempre escassos. O estudo imuno-histoquímico com anticorpo para *T. gondii* tem grande utilidade no reconhecimento dos taquizoítos nos casos com predomínio de necrose, evitando a dúvida com detritos celulares. Ainda, sua utilidade é crucial nos casos com lesões crônicas e com tratamento específico, quando o parasita é escasso, fatos já reconhecidos na literatura (DE GIROLAMI *et al.*, 1990).

Outro dado importante nos casos de toxoplasmose foi à ausência de doença disseminada fora do SNC diferindo das outras infecções oportunistas em que frequentemente havia doença sistêmica ou pelo menos envolvimento de outro órgão.

A tuberculose foi a segunda infecção oportunista mais frequente no SNC correspondendo a 9,7% dos casos e apresenta uma importância ímpar que não foi observada nos estudos brasileiros em pacientes da região Sul (WAINSTEIN *et al.*, 1992) e Sudeste (CHIMELLI *et al.*, 1992), onde a neurotuberculose foi relatada em apenas 1% dos casos. A alta frequência da neurotuberculose assemelha-se aos dados observados na Índia (LANJEWAR *et al.*, 1998) e México (TRUJILLO *et al.*, 1995), que também apresentam uma acentuada diferença em relação aos estudos nos países desenvolvidos (PETITO *et al.*, 1986; ANDERS *et al.*, 1986; RHODES *et al.*, 1987). A alta frequência da tuberculose em nosso meio justifica-se pela prevalência elevada da infecção pelo *M. tuberculosis* na população geral, que associada a imunossupressão decorrente da AIDS facilita o desenvolvimento da forma grave da doença. Em todos os casos com neurotuberculose observou-se quadro de tuberculose disseminada.

A terceira infecção oportunista mais importante em nosso meio foi representada pela criptococose com frequência de 6,5%. A presença da criptococose como principal agente fúngico oportunista nas lesões encefálicas é unânime em todas as séries e os aspectos anatomopatológicos da meningite e da forma pseudoneoplásica são semelhantes aos descritos na literatura.

A frequência da histoplasmosse causando lesão encefálica em 4,8% dos casos foi alta ao comparar-se com outras séries que não registram a sua presença ou o fazem em casos isolados. Nas séries brasileiras observou-se frequências de 0,4% no Rio de Janeiro e São Paulo (CHIMELLI *et al.*, 1992) e nenhum caso em Porto Alegre (WAINSTEIN *et al.*, 1992). Esse fato pode ser explicado pela prevalência da infecção pelo histoplasma em nosso meio.

A frequência de 4,8% de infecção pelo CMV no SNC foi baixa se comparada com outras séries da literatura em que varia entre 8 a 30% (CHIMELLI *et al.*, 1992; ANDERS *et al.*, 1986). A outra infecção viral oportunista, foi a LMP que apresentou uma frequência de

3,2%, compatível com a literatura em que se observam relatos de 1 a 11% (CHIMELLI *et al.*, 1992; DAVIES *et al.*, 1998).

Em nosso estudo não foram observadas algumas infecções oportunistas referidas em outras séries como candidíase, aspergilose, micobacteriose atípica, herpes simples, herpes zoster e tripanossomiase (WAINSTEIN *et al.*, 1992; CHIMELLI *et al.*, 1992; DE GIROLAMI *et al.*, 1990; ROSEMBERG *et al.*, 1992; ROCHA *et al.*, 1994). Como essas doenças não têm uma distribuição uniforme entre as séries e geralmente ocorrem em casos isolados, a sua ausência reforça o fato de que esses agentes são ocasionais.

O linfoma primário do SNC foi observado em 4,8%, com uma frequência e características anatomopatológicas semelhantes às observadas na literatura. Como características observou-se fenótipo B das células neoplásicas e presença de vírus *Epstein-Barr* (MORGELLO *et al.*, 1990; CAMILLERI-BROËT *et al.*, 1997). A elevada presença da infiltração linfomatosa do epêndima correlaciona-se com a tendência ao envolvimento do espaço subaracnóide e meninges, sendo importante para a possibilidade do diagnóstico através da pesquisa de células neoplásicas no líquido, fato já destacado por FALANGOLA (1996). A presença de infecção oportunista associada em todos os caso de linfoma indica o grau de imunossupressão nesses pacientes e achados semelhantes já foram relatados por MORGELLO (1992).

A presença de associação de doenças no SNC, observada em 14,4%, é semelhante ao descrito na maioria das séries e essa multiplicidade de doenças dificulta o diagnóstico e tratamento nestes pacientes.

A lesão direta pelo HIV (encefalite / leucoencefalopatia pelo HIV) foi observada em 9,7 % dos casos, todos do sexo masculino e um com quadro clínico de demência pelo HIV. A frequência da encefalopatia pelo HIV apresenta uma ampla variação a depender da série de estudo observando-se desde altas frequências como em Nova York que refere 65% (NAVIA

et al., 1986) até ausência de casos como na Índia (LANJEWAR *et al.*, 1998). Com frequências intermediárias observam-se: 33,5% em Berlim (MARTINEZ *et al.*, 1995), 25,3% no Reino Unido (DAVIES *et al.*, 1997) e 15% em Baltimore (MCARTHUR *et al.*, 1993). A frequência dessa lesão em nosso estudo é próxima ao observado por CHIMELLI *et al.* (1992) no Sudeste do Brasil. Apesar dos diferentes períodos de execução dos trabalhos citados os autores não descrevem se há impacto com o uso da terapêutica retroviral.

Nas descrições iniciais dos quadros neuropatológicos relacionados ao HIV até 1991, não havia consenso sobre a nomenclatura dessas lesões e muitos termos utilizados eram inespecíficos ou clínicos como: encefalite subaguda, complexo demencial pela AIDS. Com a padronização internacional feita em 1991 (BUDKA *et al.*, 1991) e a definição de critérios para o diagnóstico da encefalite pelo HIV pela presença da célula gigante multinucleada, considerada como marcador histológico do HIV ou, na sua ausência, pela presença do vírus nos nódulos microgliais, demonstrado através de técnicas imuno-histoquímicas ou hibridização *in situ* (BUDKA *et al.*, 1991), fica possível comparar as frequências das lesões partindo-se dos mesmos critérios diagnósticos.

Os aspectos neuropatológicos observados no presente estudo, nos casos de lesão direta pelo HIV, são semelhantes aos descritos na literatura. O estudo macroscópico como já demonstrado tem pouca utilidade para diagnóstico, uma vez que na maioria dos casos o encéfalo pode ser normal, como foi observado, ou apresentar discreta atrofia. Na avaliação histológica em três casos havia quadro característico da encefalite pelo HIV com células gigantes multinucleadas em nódulos microgliais principalmente na substância branca. No outro caso também havia células gigantes multinucleadas com a distribuição característica do quadro de leucoencefalopatia pelo HIV, acompanhada de desmielinização. Em dois casos o diagnóstico de encefalite pelo HIV só foi possível pelo uso de imuno-histoquímica para identificar o vírus, pois havia encefalite sem célula gigante multinucleada e infecções

oportunistas associadas. Deve-se destacar que nesses casos, a avaliação imuno-histoquímica com o anticorpo p24 foi fundamental para o diagnóstico correto.

A análise imuno-histoquímica dos 62 casos utilizando anticorpo p24 revelou imunoreatividade em 22 casos (35,5%). Em seis desses casos os aspectos histológicos permitirão o diagnóstico de encefalopatia pelo HIV. A positividade para antígenos virais nos casos com histologia de lesão pelo HIV é esperada e os achados são compatíveis com os observados na literatura que refere positividade intensa (SCHINDELMEISER & GULLOTTA, 1991; KURE *et al.*, 1991; MORRISON *et al.*, 1998).

Em nossa série observamos que 16 casos apresentaram positividade em macrófagos isolados na substância branca na ausência de critérios histológicos para o diagnóstico de lesão direta pelo HIV. Excluindo-se os caso de encefalopatia pelo HIV, todos positivos, observamos positividade para p24 em 29% dos encéfalos sem histologia sugestiva. Os estudos publicados divergem quanto à positividade para o vírus em pacientes sem quadro histológico de encefalopatia pelo HIV. SCHINDELMEISER & GULLOTTA (1991) utilizando o anticorpo p24 observaram positividade em macrófagos e células gigantes apenas em casos com quadros histológicos típicos de lesão direta pelo HIV. GOSZTONYI, *et al.* (1994) utilizando imuno-histoquímica com p24 e gp41, demonstraram positividade apenas nos casos com lesão histológica. Já KURE *et al.* (1991), utilizando anticorpo gp41, observaram positividade em 78% dos casos incluindo aqueles com encefalite pelo HIV e em 66,7% nos demais casos. Em 1998, MORRISON *et al.* (1998) utilizando anticorpos p24 e gp41 em encéfalos de AIDS com e sem lesão histológica característica do HIV, observaram que apenas os casos com lesão apresentaram positividade para HIV e recomendaram que em tecido fixado em formalina, deve-se utilizar os dois anticorpos para uma adequada avaliação da presença de antígenos para o HIV. A detecção do vírus mesmo em casos sem lesão

histológica não é uma surpresa uma vez que os macrófagos/micróglia são infectados pelo HIV e as diferenças na frequência dos níveis de detecção dependem das técnicas utilizadas.

A positividade para HIV observada apenas em macrófagos e células gigantes multinucleadas é compatível com vários trabalhos da literatura (KURE *et al.*, 1991; GOSZTONYI, *et al.*, 1994; MORRISON *et al.*, 1998). A presença de positividade em células endoteliais e astrócitos tem sido também relatada (WARD *et al.*, 1987, MOSES *et al.*, 1993; RANKI *et al.*, 1995).

A utilização da imuno-histoquímica é fundamental no estudo das lesões encefálicas dos pacientes com AIDS, pois permite o diagnóstico preciso dos casos com infecção oportunista, já que em alguns, esses agentes são detectados apenas com a utilização desta técnica, como por exemplo, em casos de toxoplasmose já submetidos a tratamento específico. Além disso, nos casos de nódulos microgliais sem células gigantes multinucleadas o diagnóstico de encefalite pelo HIV, depende da detecção do vírus (BUDKA *et al.*, 1991). Um trabalho realizado em 2000, NEBULONI *et al.* (2000) destacaram a importância do uso dessa técnica nos casos com nódulos microgliais por permitir o diagnóstico de lesões específicas na maioria deles.

O achado de processo inflamatório em plexo coróide em 54,1% dos casos de AIDS foi bastante elevado comparado-se aos 25% observado por LANJEWAR *et al.* (1998). Nas demais séries não há informação sobre o número total de casos com inflamação do plexo coróide na AIDS; as frequências relatadas estão relacionadas a doenças específicas, como por exemplo, na toxoplasmose cerebral onde há lesão do plexo em 53% e 28,5% na citomegalovirose (FALANGOLA *et al.*, 1996). Não se pode esquecer que no plexo coróide existe a barreira hemato-liquórica que é menos seletiva que a hemato-encefálica. A importância do plexo coróide como porta de entrada de diferentes agentes no encéfalo já foi demonstrada (QUEIROZ & MARTINEZ, 1977; QUEIROZ & CENDON FILHA, 1991;

FALANGOLA, 1996). A presença de agente apenas no plexo coróide sem outra lesão encefálica, reforça esse fato, como observamos em um caso de histoplasmose em que a presença de *H. capsulatum* estava restrita ao plexo. Nos pacientes com AIDS essa afirmativa tem sido confirmada pela presença de células infectadas pelo HIV (HAROUSE *et al.*, 1989) e FALANGOLA (1996) observaram esta lesão em 50% dos casos de AIDS. Posteriormente, HANLY & PETITO (1997) demonstraram que as células infectadas são as células dendríticas normais do plexo coróide. A presença de células infectadas pelo HIV em casos de pacientes assintomáticos sugere que o plexo coróide funciona como reservatório de infecção para o vírus (PETITO *et al.*, 1999).

Observou-se lesão no epêndima em 73% dos casos, com destaque para presença de endimite em 67% dos casos. Nos casos com endimite chama a atenção a elevada frequência de endimite granular observada em 73%. Essa informação é diferente da observada por MARTINEZ *et al.* (1995) que em uma revisão de 200 casos refere a presença de endimite granular em apenas 4% dos casos. Não há nas demais séries informações específicas para uma comparação. Contudo, a presença de endimite granular em 59% dos casos com positividade para HIV em nossa série incluindo casos com encefalopatia pelo HIV sugere a importância da avaliação do epêndima nesses pacientes. Outro dado importante é que entre os casos sem lesão específica para HIV, mas que apresentaram positividade para p24 a presença de endimite granular como única lesão do encéfalo ocorreu em 37,5%.

Em 25% dos casos de endimite havia infecção oportunista associada. A outra alteração do epêndima foi a presença de sinéquia ventricular observada em 12% dos casos, sendo acompanhada por endimite em metade dos casos. Os casos com sinéquia ventricular apresentaram características inespecíficas, mas pode indicar a presença de lesão prévia no epitélio endimário.

A presença de alterações na microvasculatura cerebral em áreas não inflamatórias, caracterizada por hiperplasia, tumefação e proliferação endoteliais observadas em 53,8% dos casos, não apresentou especificidade diagnóstica, pois ocorreu com diferentes agentes incluindo toxoplasmose, tuberculose, criptococose, LMP, CMV e encefalopatia pelo HIV. Essa alteração endotelial já foi observada por SMITH *et al.* (1990) em pacientes de AIDS com LMP. Como em todos os casos da nossa série, têm como ponto comum a presença da AIDS, não podemos descartar a possibilidade dessas alterações serem decorrentes apenas do HIV ou de uma associação. A presença de hiperplasia e proliferação endotelial já foi descrita na periferia das lesões por *T. gondii* associado a processo inflamatório (DE GIROLAMI *et al.*, 1990; BURNS *et al.*, 1991). Como a avaliação da lesão endotelial neste estudo foi realizada em vasos de área não inflamatória não é possível uma comparação.

A microvasculatura do SNC apresenta características especiais que são fundamentais para o funcionamento da barreira hemato-encefálica, como a presença de firmes junções entre as células endoteliais, sua interação com astrócitos e a expressão de moléculas regulatórias. A quebra da barreira hemato-encefálica tem sido demonstrada em pacientes com AIDS e poderia ser explicada pela presença dessas alterações nas células endoteliais e na lâmina basal dos vasos, que poderiam justificar o distúrbio na barreira hemato-encefálica (BUTTNER *et al.*, 1996; WEIS *et al.*, 1996; DALLASTA, *et al.*, 1999).

Já foram descritos no endotélio aórtico infectado pelo HIV *in vitro* a presença de proliferação endotelial, hiperplasia e aumento de moléculas de adesão (ZIETZ *et al.*, 1996). No entanto, uma correlação entre essas alterações e as descritas no encéfalo é difícil por se tratarem de estudos em tecidos diferentes e com formas distintas de avaliação.

Entre os achados de menor frequência, mas considerados relevantes, observou-se célula gigante multinucleada isolada no espaço subaracnóide em 8,1% casos. Este achado foi previamente descrito por DE GIROLAMI *et al.* (1990) em apenas um caso sendo considerado

um achado excepcional. As características histológicas dessas células são semelhantes às observadas nos casos com encefalopatia pelo HIV e não havia nos casos deste estudo outro agente infeccioso que justificasse a sua existência. Como essas células ocorreram de forma isolada no espaço subaracnóide, não foi possível detectar com a imuno-histoquímica a presença do HIV.

A presença de calcificações arredondadas na substância branca observada em 14,5% dos casos na ausência de inflamação ou gliose tem sido descrita na literatura, mas sem informação da frequência (ANDERS *et al.*, 1986). A calcificação descrita em 5% dos casos de LANJEWAR *et al.* (1998) inclui a parede do vaso, sendo distinta da observada em nossa série.

Em uma análise geral da nossa série observamos que assim como descrito na literatura, a presença de lesões encefálicas nos pacientes com AIDS também é elevada em nosso meio e a frequência de algumas doenças oportunistas são distintas dos trabalhos realizados no Brasil e em outros locais. Houve semelhança em alguns aspectos com o estudo na Índia (LANJEWAR *et al.*, 1998), principalmente em relação à importância da neurotuberculose, mas nesse estudo não se observou linfoma primário do SNC e/ou encefalite pelo HIV, indicando, possivelmente, que os pacientes da Índia morrem mais precocemente por infecção oportunista. No entanto, a frequência dos casos com lesão por ação direta pelo HIV é baixa em nossa série em relação aos países desenvolvidos sugerindo que os pacientes com AIDS em nosso meio se enquadram em uma categoria intermediária.

Estamos entrando na terceira década, desde que os primeiros casos de infecção pelo HIV foram descritos na literatura e nesse período houve grandes progressos em relação a patogênese, diagnóstico e terapêutica desta infecção. Contudo muitos aspectos ainda permanecem obscuros. Em dois estudos recentes, MASLIAH *et al.* (2000) e JELLINGER *et al.* (2000) analisaram retrospectivamente os casos de autópsias de AIDS nos últimos 15 anos

na Califórnia e Viena, respectivamente, e observaram que o encéfalo continua a ser o segundo órgão mais afetado após o pulmão. Eles concluem que apesar da terapêutica para agentes oportunistas e para o HIV, o envolvimento encefálico continua sendo muito importante nestes pacientes. O nosso estudo demonstrou diferenças entre as alterações neuropatológicas dos pacientes com AIDS de Salvador e de outras áreas do Brasil e do mundo. É importante que o estudo do encéfalo nos casos de AIDS necropsiados continue a ser realizado, uma vez que com as novas terapêuticas introduzidas o perfil destas alterações deverá mudar e é de grande relevância determinar quais as lesões neuropatológicas que irão predominar para proporcionar um tratamento específico para os pacientes.

7 CONCLUSÕES

1. A presença de manifestações neurológicas em 64,5% e principalmente a elevada frequência de lesão neuropatológica em 93,5% dos casos de AIDS confirmam a importância do envolvimento do SNC nesses pacientes.
2. A diferença entre a presença de sintomas neurológicos (64,5%), lesões macroscópicas (61,3%) e histológicas (93,5%), mostram a necessidade de uma avaliação histológica criteriosa em todos os encéfalos de pacientes autopsiados com AIDS.
3. As infecções oportunistas são responsáveis pelo maior número de lesões encefálicas ocorrendo em 53,2% dos casos.
4. A toxoplasmose cerebral é a infecção oportunista mais frequente, sendo observada em 29% dos casos. Em 50% desses casos havia a forma pseudoneoplásica
5. A neurotuberculose é a segunda infecção oportunista mais frequente em nosso meio, correspondendo a 9,7% dos casos.
6. As infecções oportunistas fúngicas em nosso meio são mais importantes que as virais. A criptococose e histoplasmose apresentam uma frequência de 11,3%, enquanto a citomegalovirose e a LMP ocorrem em 8%.
7. A lesão direta pelo HIV (encefalite / leucoencefalopatia pelo HIV) foi observada em 9,7% dos casos e todos apresentaram uma intensa positividade para p24 em macrófagos e/ou células gigantes multinucleadas.
8. A análise imuno-histoquímica com p24 no total de casos mostra em 35,5% a positividade em macrófagos e/ou células gigantes multinucleadas.
9. Considerando-se apenas casos sem características histológicas de lesão direta pelo HIV, obteve-se positividade para p24 em 29% com o vírus presente em macrófagos.

10. A utilização de imuno-histoquímica é fundamental no estudo das lesões encefálica nos casos de AIDS.
11. Associação de doenças no SNC foi observado em 14,4 %.
12. O plexo coróide e o epêndima são estruturas frequentemente comprometidas nos pacientes com AIDS correspondendo, respectivamente, a 54,1% e 73,0% dos casos e contribuem para a disseminação de doenças no SNC.
13. A lesão do endotélio cerebral foi observada em 53,8% dos casos, em diferentes infecções oportunistas e é uma resposta inespecífica, porém característica do endotélio capilar do SNC, não sendo observada em outros órgãos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMATO NETO, V.; UIP, D.E.; BOULOS, M. Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS): descrição do primeiro caso autóctone do Brasil e estudo imunológico. *Rev. Paul. Med.*, **101**:165-68, 1983.
- AMMASSARI, A.; SCOPPETTUOLO, G.; MURRI, R.; PEZZOTTI, P.; CINGOLANI, A.; DEL BORGO, C.; DE LUCA, A.; ANTINORI, A.; ORTONA, L. Changing disease patterns in focal brain lesion-causing disorders in AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, **18**: 365-71, 1998.
- AN, S.F.; GIOMETTO, B.; SCARAVILLI, F. HIV-1 DNA in brains in AIDS and pre-AIDS: correlation with the stage of disease. *Ann. Neurol.*, **40**:611-17, 1996.
- ANDERS, K.H.; GUERRA, W.F.; TOMIYASU, U.; VERITY, M.A.; VINTERS, H.V. The neuropathology of AIDS. UCLA experience and review. *Am. J. Pathol.*, **124**: 537-58, 1986.
- ARTENSTEIN, A.W.; VANCOTT, T.C.; MASCOLA, J.R.; CARR, J.K.; HEGERICH, P.A.; GAYWEE, J.; SANDERS-BUELL, E.; ROBB, M.L.; DAYHOFF, D.E.; THITIVICHIANLERT, S.N.; NITAYAPHAN, S.; MCNEIL, J.G.; BIRX, D.L.; MICHAEL, R.A.; BURKE, D.S.; MCCUTCHAN, F.E. Dual infection with human immunodeficiency virus type 1 of distinct envelope subtypes in humans. *J. Infect. Dis.*, **171**: 805-10, 1995.
- BAGASRA, O. & POMERANTZ, R.J. Human immunodeficiency virus type 1 replication in peripheral blood mononuclear cells in the presence of cocaine. *J. Infect. Dis.*, **168**: 1157-64, 1993.
- BOENISH, T. *Imunochemical staining methods*. Dako Corporation, carpinteria, USA, 1989.
- BREW, B.J.; ROSENBLUM, M.; CRONIN, K.; PRICE, R.W. AIDS dementia complex and HIV-1 brain infection: clinical-virological correlations. *Ann. Neurol.*, **38**: 563-70, 1995.
- BRIGHTMAN M.W. Ultrastructural characteristics of adult choroid plexus: relation to the blood-cerebrospinal fluid barrier to proteins. In: *The Choroid Plexus in Health and Disease*. Netsky MG, Shuangshoti S eds. John Wright, Bristol. p. 86 – 112, 1975.
- BUDKA, H. Multinucleated giant cell in brain: a hallmark of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol.*, **69**: 253-58, 1986.
- BUDKA, H.; COSTANZI, G.; CRISTINA, S.; LECHI, A.; PARRAVICINI, C.; TRABATTONI, R.; VAGO, L. Brain pathology induced by infection with the human immunodeficiency virus (HIV). A histological, immunocytochemical and electron microscopical study of 100 autopsy cases. *Acta Neuropathol.*, **75**: 185-98, 1987.

- BUDKA, H.; WILEY, C.A.; KLEIHUES, P.; ARTIGAS, J.; ASHBURY, A.K.; CHO, E.-S.; CORNBATH, D.R.; DAL CANTO, M.C.; DeGIROLAMI, U.; DICKSON, D.; EPSTEIN, L.G.; ESIRI, M.; GIANGASPERO, F.; GOSZTONYI, G.; GRAY, F.; GRIFFIN, J. W.; HÉNIN, D.; IWASAKI, Y.; JANSSEN, R. S.; JOHNSON, R. T.; LANTOS, P.L.; LYMAN, W.D.; MCARTHUR, J.C.; NAGASHIMA, K.; PERESS, N.; PETITO, C.K.; PRICE, R.W.; RHODES, R.H.; ROSENBLUM, M.; SAID, G.; SCARAVALLI, F.; SHARER, L.R.; VINTERS, H.V. HIV-associated disease of the nervous system: Review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. **Brain Pathol.**, **1**: 143-152, 1991.
- BUFFET, R.; AGUT, H.; CHIEZE, F.; KATLAMA, C.; BOLGERT, F.; DEVILLECHABROLE, A.; DIQUET, B.; SCHULLER, E.; PIERROT-DESEILLIGNY, C.; GENTILINI, M.; HURAU, J-M. Virological markers in cerebrospinal fluid from HIV-1 infected individuals. **AIDS**, **5**: 1419-24, 1991.
- BURNS, D.K.; RISSER, R.C.; WHITE, C.L. The neuropathology of human immunodeficiency virus infection. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **115**: 1112-29, 1991.
- BUTTNER, A.; MEHRAEIN, P.; WEIS, S. Vascular changes in the cerebral cortex in HIV-1 infection: II. An immunohistochemical and lectin histochemical investigation. **Acta Neuropathol.**, **92**: 35-41, 1996.
- CAMILLERI-BROËT, S.; DAVI, F.; FEUILLARD, J.; SEILHEAN, D.; MICHIELS, J. F.; BROUSSET, P.; EPARDEAU, B.; NAVRATIL, E.; MOKHTARI, K.; BOURGEOIS, C.; MARELLE, L.; RAPHAËL, M.; HAUW, J.-J.; THE FRENCH STUDY OF GROUP FOR HIV-ASSOCIATED TUMORS. AIDS-related primary brain lymphomas: histopathologic and immunohistochemical study of 51 cases. **Hum. Pathol.**, **28**: 367-74, 1997.
- CHESEBRO, B.; WEHRLY, K.; NISHIO, J.; PERRYMAN, S. Macrophage-tropic human immunodeficiency virus isolates from different patients exhibit unusual V3 envelope sequence homogeneity in comparison with T-cell-tropic isolates: definition of critical amino acids involved in cell tropism. **J. Virol.**, **66**: 6547-54, 1992.
- CHIMELLI, L. & MAHLER-ARAÚJO, M.B. Fungal Infections. **Brain Pathol.**, **7**: 613-27, 1997.
- CHIMELLI, L.; ROSEMBERG, S.; HAHN, M.D.; LOPES, M.B.S.; BARRETTO NETTO, M. Pathology of the central nervous system in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV): a report of 252 autopsy cases from Brazil. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, **18**: 478-88, 1992.
- CHIODI, F.; KEYS, B.; ALBERT, J.; HAGBERG, L.; LUNDEBERG, J.; UHLEN, M.; FENYÖ, E.M.; NORKRANS, G. Human immunodeficiency virus type 1 is present in cerebrospinal fluid of a majority of infected individuals. **J. Clin. Microbiol.**, **130**: 1768-71, 1992.

- COHEN, O; WEISSMAN, D; FAUCI, A.S. The Immunopathogenesis of HIV Infection. In: WILLIAM, E.P. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999. Cap. 44, p. 1455-94.
- COHN, J.A; MCMEEKING, A.; COHEN, W.; JACOBS, J.; HOLZMAN, R.S. Evaluation of the policy of empiric treatment of suspected Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Med.*, **84**: 521-27, 1989.
- DALLASTA, L.M.; PISAROV, L.A.; ESPLIN, J.E.; WERLEY, J.V.; MOSES, A.V.; NELSON, J.A.; ACHIM, C.L. Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am. J. Pathol.*, **155**: 1915-27, 1999.
- DAVIES J.; EVERALL I.P.; WEICH, S.; GLASS, J.; SHARER, L.R.; CHO, E.S.; BELL J.E.; MAJTENYI, C.; GRAY, F.; SCARAVALLI, F.; LANTOS, P.L. HIV-associated brain pathology: a comparative international study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **24**: 118-24, 1998.
- DAVIES, J; EVERALL, I.P.; WEICH, S.; MCLAUGHLIN, J.; SCARAVILLI, F.; LANTOS, P.L. HIV-associated brain pathology in the United Kingdom: an epidemiological study. *AIDS*, **11**: 1145-50, 1997.
- DAVIES, L.E.; HJELLE, B.L.; MILLER, V.E.; PALMER, D.L.; LLEWELLYN, A.L.; MERLIN, T.L.; YOUNG, S.A.; MILLS, R.G.; WACHSMAN, W.; WILEY, C.A. Early viral brain invasion in iatrogenic human immunodeficiency infection. *Neurology*, **42**: 1736-39, 1992.
- DE GIROLAMI, U.; SMITH, T.W.; HÉNIN, D.; HAUW, J.-J. Neurophatology of the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, **114**: 643-55, 1990.
- DHALIA, C.; BARREIRA, D; CASTILHO, E.A. AIDS no Brasil: situação atual e tendências. Brasília, MINISTÉRIO DA SAÚDE 2000.
- DITTMAR, M.T.; SIMMONS, G.; DONALDSON, Y.; SIMMONDS, P.; CLAPHAM, P.R.; SCHULZ, T.A.; WEISS, R.A. Biological characterization of human immunodeficiency virus type 1 clones derived from different organs of an AIDS patient by long-range PCR. *J. Virol.*, **71**: 5140-47, 1997.
- DIX, R.D & BREDESEN, D.E. Opportunistic viral infections in acquired immunodeficiency syndrome. In: ROSEBLUM, M.L.; LEVY, R.M.; BREDESEN; D.E. *AIDS and the nervous system*. New York: Raven Press 1988. Cap. 11. p. 221-61.
- EPSTEIN, L.G.; KUIKEN, C.; BLUMBERG, B.M.; HARTMAN, S.; SHARER, L.R.; CLEMENT, M.; GOUDSMIT, J. HIV-1 V3 domain variation in brain and spleen of children with AIDS: tissue-specific evolution within host-determined quasispecies. *Virology*, **180**: 583-90, 1991.
- ESIRI, M.M. & KENNEDY, P.G.E. Viral disease. In: GRAHAM, D.I. & LANTOS, P.L. *Greenfield's Neuropathology*. New York: Arnold, 1997. V. 2 Cap. 1, p. 1-50.

- ESIRI, M.M.; SCARAVILLI, F.; MILLARD, P.M.; HARCOURT-WEBSTER, J.N. Neuropathology of HIV infection in haemophiliacs: comparative necropsy study. **Br. Med. J.**, **299**: 1312-15, 1989.
- FALANGOLA, M.F. & PETITO, C.K. Choroid plexus infection in cerebral Toxoplasmosis in AIDS patients. **Neurology**, **43**: 2035-40, 1993
- FALANGOLA, M.F. **Participação do plexo coróide na penetração e disseminação do HIV (Vírus da Imunodeficiência Adquirida) no sistema nervoso central.** Rio de Janeiro, 1996. Tese (Doutorado em Patologia Humana). Fundação Oswaldo Cruz, 1996. 104p.
- FALANGOLA, M.F.; HANLY, A.; GALVÃO-CASTRO, B.; PETITO, C.K. HIV infection of human choroid plexus: an possible mechanism of viral entry into the CNS. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **54**: 497-503, 1995.
- GALLO, R.C.; SALAHUDDIN, S.Z.; POPOVIC, M.; SHEARER, G.M.; KAPLA, M.; HAYNES, B.F.; PALKER, T.J.; REDFIELD, R.; OLESKE, J.; SAFAI, B.; WHITE, G.; FOSTER, P.; MARKHAM, P.D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and risk for AIDS. **Science**, **224**: 500-03, 1984.
- GARDNER, H.A.R.; MARTINEZ, A.J.; VISVESVARA, G.S. Granulomatous amebic encephalitis in an AIDS patient. **Neurology**, **41**: 1993-95, 1991.
- GELBARD, H.A.; JAMES, H.J.; SHARER, L.R.; PERRY, S.W.; SAITO, Y.; KAZEE, A.M.; BLUMBERG, B.M.; EPSTEIN, L.G. Apoptotic neurons in brains from paediatric patients with HIV-1 encephalitis and progressive encephalopathy. **Neuropathol. Appl. Neurobiol.**, **21**: 207-17, 1995.
- GELDERBLOM, H.R.; HAUSMANN, E.H.S.; OZEL, M.; PAULI, G.; KOCH, M.A. Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins. **Virology**, **156**: 171-76, 1987.
- GLASS, J.D.; FEDOR, H.; WESSELINGH, S.L.; MCARTHUR, J.C. Immunocytochemical quantitation of human immunodeficiency virus in the brain: correlations with dementia. **Ann. Neurol.**, **38**: 755-62, 1995.
- GLASS, J.D.; WESSELINGH, S.L.; SELNES, O.A.; MCARTHUR, J.C. Clinical-neuropathological correlation in HIV-associated dementia. **Neurology**, **43**: 2230-37, 1993.
- GONÇALVES JR., F.L.; PEDRO, R.T.; BRANCHINI, M.K.M. Infecção pelo *Pneumocystis carinii* em indivíduo adulto homossexual com imunodeficiência: a propósito de um caso. **Rev. Paul. Med.**, **101**:160-64, 1983.
- GOSZTONYI, G.; ARTIGAS, J.; LAMPERTH, L.; WEBSTER, H.F. Human immunodeficiency virus (HIV) distribution in HIV encephalitis: study of 19 cases with combined used of *in situ* hybridization and immunocytochemistry. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **53**: 521-34, 1994.

- GRAY, F.; BÉLEC, L.; KEOHANE, C.; De TRUCHIS, P.; CLAIR, B.; DURIGON, M.; SOBEL, A.; GHERARDI, R. Zidovudine therapy and HIV encephalitis: a 10-year neuropathological survey. **AIDS**, **8**: 489-93, 1994.
- GRAY, F.; SCARAVALLI, F.; EVERALL, I.; CHRETIEN, F.; AN., S.; BOCHE, D.; ADLEBIASSETTE, H.; WINGERTSMANN, L.; DURIGON, M.; HURTREL, B.; CHIODI, F.; BELL, J.; LANTOS, P. Neuropathology of early HIV-1 infection. **Brain Pathol.**, **6**: 1-15, 1996.
- GREEN, W.C. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, **324**: 308-17, 1991.
- HANLY, A. & PETITO, C.K. HLA-DR-Positive dendritic cells of the normal human choroid plexus: A potential reservoir of HIV in the central nervous system. **Hum Pathol.**, **29**: 88-93, 1998.
- HAROUSE, J.M.; WROBLEWSKA, Z.; LAUGHLIN, M.A.; HICKEY, W.F.; SCHONWETTER, B.S.; GONZALEZ-SCARANO, F. Human choroid plexus cells can be latently infected with human immunodeficiency virus. **Ann. Neurol.**, **25**: 406-11, 1989.
- HOLLANDER, H. & STRINGARI, S. Human immunodeficiency virus-associated meningitis. Clinical course and correlations. **Am. J. Med.**, **83**: 813-6, 1987.
- JELLINGER, J.; RADASKIEWICZ, T.H.; SLOWIK, F. Primary malignant lymphomas of central nervous system in man. **Acta Neuropathol, Suppl 6**: 95-102, 1975.
- JELLINGER, K.A.; SETINEK, U.; DRLICEK, M.; BOHM, G; STEURER, A.; LINTNER, F. Neuropathology and general autopsy findings in AIDS during the last 15 years. **Acta Neuropathol. (Berl.)**, **100**: 213-20, 2000.
- JORDAN, C.A.; WATKINS, B.A.; KUFTA, C.; DUBOIS-DALCQ, M. Infection of brain microglial cells by human immunodeficiency virus type 1 is CD4 dependent. **J. Virol.**, **65**: 736-42, 1991.
- KATO, T.; HIRANO, A.; LLENA, J.F.; DEMBITZER, H.M. Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. **Acta Neuropathol.**, **73**: 287-94, 1987.
- KIBAYASHI, K.; MASTRI, A.R.; HIRSCH, C.S. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection at different disease stages. **Hum. Pathol.**, **27**: 637-42, 1996.
- KURE, K.; LLENA, F.J.; LYMAN, W.D; SOEIRO, R.; WEIDENHEIM, K.M.; HIRANO, A.; DICKSON, D.W. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection of the Nervous System: An Autopsy Study of 268 Adult, Pediatric, and Fetal Brains. **Hum. Pathol.**, **22**: 700-10, 1991.

- KURE, K.; LYMAN, W.D.; WEIDENHEIN, K.M.; DICKSON, D.W. Cellular localization of an HIV-1 antigen in subacute AIDS encephalitis using an improved double-labeling immunohistochemical method. **Am. J. Pathol.**, **136**: 1085-92, 1990.
- LANJEWAR, D.N.; JAIN, P.P.; SHETTY, C.R. Profile of central nervous system pathology in patients with AIDS: an autopsy study from India. **AIDS**, **12**:309-13, 1998.
- LEVY, J.A. & BREDSSEN, D.E. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **1**: 41-64, 1988.
- LEVY, J.A.; BREDSSEN, D.E.; ROSENBLUM, M.L. Neurological manifestation of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. **J. Neurosurg.**, **62**: 475-95, 1985.
- LEVY, J.A.; HOFFMAN, A.D.; KRAMER, S.M.; LANDIS, J.A.; SHIMABUKURO, J.M.; OSHIRO, L.S. Isolation of lymphocytotropic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. **Science**, **225**: 840-42, 1984.
- LUFT, B.J.; HAFNER, R.; KORZUN, A.H.; LEPORTE, C.; ANTONISKIS, D.; BOSLER, E.M.; BOURLAND, D.D.; UTTAMCHANDANI, R.; FUHRER, J.; JACOBSON, J.; MORLAT, P.; VILDE, J.L.; REMINGTON, J.S.; MEMBERS OF THE ACTG 077P/ANRS 009 STUDY TEAM. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **N. Engl. J. Med.**, **329**: 995-1000, 1993.
- MACMAHON, E.M.; GLASS, J.D.; HAYWARD, S.D.; MANN, R.B.; BECKER, P.S.; CHARACHE, P.; MCARTHUR, J.C. AMBINDER, R.F. Epstein-Barr virus in AIDS-related primary central nervous system lymphoma. **Lancet**, **338**: 969-73, 1991.
- MARTÍNEZ, A.J.; SELL, M.; MITROVIC, T.; STOLTENBURG-DIDINGER, G.; IGLESIAS-ROZAS, J.R.; GIRALDO-VELÁSQUEZ, M.A.; GOSZTONYI, G.; SCHNEIDER, V.; CERVÓS-NAVARRO, J. The neuropathology and epidemiology of AIDS. A Berlin experience. A review of 200 cases. **Pathol. Res. Pract.**, **191**: 427-43, 1995.
- MASLIAH, E.; DE TERESA, R.M.; MALLORY, M.E.; HANSEN, L.A. Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. **AIDS**, **7**: 69-74, 2000.
- MCARTHUR, J.C. Neurologic manifestation of AIDS. **Medicine (Baltim.)**, **66**: 407-37, 1987.
- MCARTHUR, J.C.; HOOVER, D.R.; BACELLAR, H. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. **Neurology**, **43**: 2245-52, 1993.
- MELLORS, R.C. *Pathogenesis of HIV infection and AIDS*. Cornell University Medical College, 1998.

- MORGELLO, S. Epstein-Barr and human immunodeficiency viruses in acquired immunodeficiency syndrome – related primary central nervous system lymphoma. **Am. J. Pathol.**, **141**: 441-50, 1992.
- MORGELLO, S.; PETITO, C.K.; MOURADIAN, J.A.; Central nervous system lymphoma in the acquired immunodeficiency syndrome. **Clin. Neuropathol.**, **9**: 205-15, 1990.
- MORRISON, H.L.; NEAL, J.W.; PARKES, A.B.; JASANI, B. Immunohistochemical retrieval of the principal HIV antigens p24, gp 41, and gp120 in formalin fixed tissue: an investigation using HIV infected lymphoblasts and postmortem brain tissue from AIDS cases. **J. Clin. Pathol: Mol. Pathol.**, **51**: 227-31, 1998.
- MOSES, A.V & NELSON, J.A. HIV infection human brain capillary endothelial cells – implications for AIDS dementia. **Adv. Neuroimmunol.**, **4**: 239-47, 1994.
- MOSES, A.V.; BLOMM, F.E.; PAUZA, C.D.; NELSON, J.A. Human immunodeficiency virus infection of human brain capillary endothelial cells occurs via CD4/galactosylceramide-in dependent mechanism. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **90**:10474-78, 1993.
- MOSSAKOWSKI, M. J. & ZELMAN, I. B. Neuropathological syndromes in the course to full blown acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in adults in Poland (1987-1995). **Folia Neuropathol.**, **35**: 133-43, 1997.
- NAVIA, B.A; CHO, E.S.; PETITO, C.K.; PRICE, R.W. The AIDS dementia complex. II. Neuropathology. **Ann. Neurol.**, **19**: 525-35, 1986.
- NEBULONI, M.; PELLEGRINELLI, A.; FERRI, A.; TOSONI, A.; BONETTO, S.; ZERBI, P.; BOLDORINI, R.; VAGO, L.; COSTANZI, G. Etiology of microglial nodules in brains of patients with acquired immunodeficiency syndrome. **J. Neurovirol.**, **6**:46-50 2000.
- NIELSEN, S L & DAVIS, RL Neuropathology of Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: ROSEBLUM, M.L.; LEVY, R.M.; BREDESEN; D.E. *AIDS and the nervous system*. New York: Raven Press 1988. Cap. 8 p.155-81.
- PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C.; FAUCI, A.S. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, **328**: 327-36, 1993.
- PERSIDDSKY, Y.; STINS, M.; WAY, D.; WITTE, M.H.; WEINAND, M.; KIM, K.S.; BOCK, P.; GENDELMAN, H.E.; FIALA, M. A model for monocyte migration through the blood-brain barrier during HIV-1 encephalitis. **J. Immunol.**, **158**: 3499-510, 1997.
- PETERSON, P.K; GEKKER, G.; HU, S.; ANDERSON, W.R.; KRAVITZ, F.; PORTOGHESE, P.S.; BALFOUR, H.H. CHAO, C.C. Morphine amplifies HIV-1 expression in chronically infected promonocytes cocultured with human brain cells. **J. Neuroimmunol.**, **50**: 167-75, 1994.
- PETITO, C.K. & ROBERTS, B. Evidence of apoptotic cell death in HIV encephalitis. **Am. J. Pathol.**, **146**: 1121-30, 1995.

- PETITO, C.K.; CHO, E-S.; LEMANN, W.; NAVIA, B.A; PRICE, R.W. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): autopsy review. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, **45**: 635-46, 1986.
- PETITO, C.K; CHEN, H; MASTRI, A.R; TORRES-MUNOZ, J.; ROBERTS, B.; WOOD, C. HIV infection of choroid plexus in AIDS and asymptomatic HIV-infected patients suggests that the choroid plexus may be a reservoir of productive infection. **J. Neurovirol.**, **5**: 670-7, 1999.
- PITTELLA, J.E.H. & BAMBIRRA, E.A. Histopathological and immunofluorescence study of the choroid plexus in hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **41**: 548-52, 1989.
- POLAND, S.D.; RICE, G. P.A.; DEKABAN, G.A. HIV-1 infection of human brain-derived microvascula endothelial cells in vitro. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **8**: 437-45, 1995.
- POWER, C.; MCARTHUR, J.C.; JOHNSON, R.T.; GRIFFIN, D.E.; GLASS, J.D.; PERRYMAN, S.; CHESEBRO, B. Demented and nondemented patients with AIDS differ in brain-derived human immunodeficiency virus type-1 envelope sequences. **J. Virol.**, **68**: 4643-49, 1994.
- POWER, C.; MCARTHUR, J.C.; NATH, A; WEHRLY, K.; MAYNE, M.; NISHIO, J.; LANGELIER, T.; JOHNSON, R.T.; CHESEBRO, B. Neuronal death induced by brain-derived human immunodeficiency virus type 1 envelope genes differs between demented and nondemented AIDS patients. **J. Virol.**, **72**: 9045-53, 1998.
- QUEIROZ, A.C. & CENDON FILHA, S.P. O envolvimento do plexo coróide e epêndima na tuberculose: sua importância na disseminação da doença no sistema nervoso central. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **49**: 52-6, 1991.
- QUEIROZ, A.C. & MARTINEZ, A.M. Micoses do sistema nervoso central. Dados anatomopatológicos da criptococose e aspergilose cerebrais. **Arq. Neuropsiquiatr.**, **35**: 329-39, 1977.
- RAMOS, C.C; DUARTE, M.I.; RAMOS, A.M. Leishmaniose visceral fatal associada a síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de caso com achados necroscópicos e estudo imuno-histoquímico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **27**: 245-50, 1994.
- RANKI, A; NYBERG, M.; OVOD, V.; HALTIA, M.; ELOVAARA, I.; RAININKO, R.; HAAPASALO, H.; KROHN, K. Abundant expression of HIV Nef and Rev proteins in brain astrocytes in vivo is associated with dementia. **AIDS**, **9**: 1001-8, 1995.
- RESNIK, L.; BERGER, J.R.; SHAPSHAK, P.; TOURTELLOTTE, W.W. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. **Neurology**, **38**: 4-14, 1988.
- RHODES, R.H. Histopathologic features in the central nervous system of 400 acquired immunodeficiency syndrome cases: implications of rates of occurrence. **Hum. Pathol.**, **18**: 636-43, 1987.

- ROCHA, A.; DE MENESES, A.C.; DA SILVA, A.M.; FERREIRA, M.S.; NISHIOKA S.A.; BURGARELLI, M.K.; ALMEIDA, E.; TURCATO JÚNIOR, G.; METZE, K.; LOPES, E.R. Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J.Trop.Med. Hyg.*, **50**: 261-8, 1994.
- ROSEMBERG, S.; CHAVES, C.J.; HIGUCHI, M.L.; LOPES, M.B.; CASTRO, L.H.; MACHADO, L.R. Fatal meningoencephalitis caused by reactivation of *Trypanosoma cruzi* infection in a patient with AIDS. *Neurology*, **42**: 640-2, 1992.
- SANDERS, V.J.; PITTMAN, C.A.; WHITE, M.G.; WANG, G.; WILEY, C.A.; ACHIM, C.L. Chemokines and receptors in HIV encephalitis. *AIDS*, **12**: 1021-26, 1998.
- SCHINDELMEISER, J. & GULLOTTA, F. HIV-p24-antigen-bearing macrophages are only present in brains of HIV-seropositive patients with AIDS-encephalopathy. *Clin. Neuropathol.*, **10**: 109-11, 1991.
- SHI, B.; DE GIROLAMI, U.; HE, J.; WANG, S.; LORENZO, A.; BUSCIGLIO, J.; GABUZDA, D. Apoptose induced by HIV-1 infection of central nervous system. *J. Clin. Invest.*, **98**: 1979-90, 1996.
- SMITH, T.W.; DE GIROLAMI, U.; HÉNIN, D.; BOLGERT, F.; HAUW, J.J. Human immunodeficiency virus (HIV) leukoencephalopathy and the microcirculation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **49**: 357-70, 1990.
- STRITTMATTER, C.; LANG, W.; WIESTLER, O.D.; KLEIHUES, P. The changing pattern of human immunodeficiency virus-associated cerebral toxoplasmosis: a study of 46 postmortem cases. *Acta. Neuropathol.*, **83**: 475-81, 1992.
- TERSMETTE, M.; De GOEDE, R.E.Y.; AL, B.J.M.; WINKEL, I.N.; GRUTERS, R.A.; CUYPERS, H.T.M.; HUISMAN, H.G.; MIEDEMA, F. Differential syncytium-inducing capacity of human immunodeficiency virus isolates: frequent detection of syncytium-inducing isolates in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *J. Virol.*, **62**: 2026-32, 1988.
- TERSMETTE, M.; GRUTERS, R.A.; De WOLF, F.; De GOEDE, R.E.Y.; LANGE, J.M.A.; SCHELLEKENS, P.T.A.; GOUDSMIT, J.; HUISMAN, H.G.; MIEDEMA, F. Evidence for a role of virulent human immunodeficiency virus (HIV) variants in the pathogenesis of *acquired immunodeficiency syndrome: studies on sequential HIV isolates*. *J. Virol.*, **63**: 2118-25, 1989.
- TOOHEY, K.; WEHRLY, K.; NISHIO, J.; PERRYMAN, S.; CHESEBRO, B. Human immunodeficiency virus envelope V1 and V2 regions influence replication efficiency in macrophages by affecting virus spread. *Virology*, **213**: 70-9, 1995.
- TRAWEEK, S.T. Nervous system involvement by lymphoma, leukemia and other hematopoietic cell proliferations. In: BIGNER, D. D.; MCLENDON, R. E.; BRUNER, J. M. *Russel & Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. London: Arnold, 1998. Cap.13. p.195-238.

- TRUJILLO, J.R.; GARCIA RAMOS, G.; NOVAK, I.S.; RIVERA, V.M.; HUERTA, E.; ESSEX, M. Neurologic manifestations of AIDS: a comparative study of two populations from Mexico and the United States. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **8**: 23-9, 1995.
- VAGO, L.; CASTAGNA, A.; LAZZARIN, A.; TRABATTONI, G.; CINQUEN, P.; COSTANZI, G. Reduced frequency of HIV-induced brain lesion in AIDS patients treated with zidovudine. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, **6**: 42-5, 1993.
- VAN'T WOUT, A.B.; RAN, L.J.; KUIKEN, C.L.; KOOTSTRA, N.A.; PALS, S.T.; SCHUIITEMAKER, H. Analysis of temporal relationship between human immunodeficiency virus type 1 quasispecies in sequential blood samples and various organs obtained at autopsy. **J. Virol.**, **72**: 488-96, 1998.
- VINCENT, V.A.M.; DE GROOT, C.J.A.; LUCASSEN, P.J.; PORTEGIES, P.; TROOST, D.; TILDERS, F.J.H.; VAN DAM, A-M. Nitric oxide synthase expression and apoptotic cell death in brains of AIDS and AIDS dementia patients. **AIDS**, **13**: 317-26, 1999.
- WAINSTEIN, M.V.; FERREIRA, L.; WOLFENBUTTEL, L.; GOLBSPAN, L.; SPRINZ, E.; KRONFELD, M.; EDELWEISS, M.I. Achados neuropatológicos na síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA): Revisão de 138 casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** **25**: 95-9, 1992.
- WALOT, I.; MILLER, B.L.; CHANG, L.; MEHRINGER, C.M. Neuroimaging findings in patients with AIDS. **Clin. Infect. Dis.**, **22**: 906-19, 1996.
- WARD, J.M.; O'LEARY, T.J.; BASKIN, G.B.; BENVENISTE, R.; HARRIS, C.A.; NARA, P.L.; RHODES, R.H. Immunohistochemical localization of human and simian immunodeficiency viral antigens in fixed tissue sections. **Am. J. Pathol.**, **127**: 199-205, 1987.
- WEIS S.; HAUG, H.; BUDKA, H. Vascular changes in the cerebral cortex in HIV-1 infection: I. A morphometric investigation by light and electron microscopy. **Clin. Neuropathol.**, **15**: 361-66, 1996.
- WILEY, C.A. & ACHIM, C. Human immunodeficiency virus encephalitis is the pathological correlate of dementia in acquired immunodeficiency syndrome. **Ann. Neurol.**, **36**: 673-76, 1994.
- ZIETZ, C.; HOTZ, B.; STURZL, M.; RAUCH, E.; PENNING, R.; LOHRS, U. Aortic endothelium in HIV-1 infection. Chronic injury, activation, and increased leukocyte adherence. **Am. J. Pathol.**, **149**: 1887-98, 1996.

ANEXO

TÉCNICA DA IMUNO-HISTOQUÍMICA

1. Desparafinizar em xilol, dois banhos de 5 minutos cada.
2. Álcool absoluto, dois banhos de 3 minutos cada.
3. Álcool a 95%, banho por 3 minutos.
4. Álcool a 70%, banho por 3 minutos.
5. Lavar em água corrente por 2 minutos.
6. Lavar em água destilada por 2 minutos.
7. Para os anticorpos primários p24, Anti-*Toxoplasma gondii*, Anti-*Epstein-barr vírus*, CD20, CD3, CD45RO, CD68 e Ki-67: colocar em uma solução de ácido cítrico a 0,01M pH 6,0 por 8-15 minutos em panela de pressão deixando ferver. Esfriar a panela sob a água corrente. Lavar em água corrente por 2 minutos. Lavar com PBS. Com o Anti-*Toxoplasma gondii* colocar por duas vezes a solução de peróxido de hidrogênio por 15 minutos em temperatura ambiente e lavar com PBS.

Para o Anti-*Citomegalovírus*, não usar aquecimento, colocar em solução de peróxido de hidrogênio por 20 minutos em temperatura ambiente. Lavar em PBS. Fazer ingestão proteolítica com tripsina a 3% em tampão TRIS/NaCl (TRIS a 0,05M / NaCl 0,15M, pH 7,6) a 37^o C por 1 a 30 minutos.

8. Colocar o anticorpo primário, deixando incubado a 4^o C por 16 horas para o p24. Para os demais anticorpos colocar durante 40 minutos na câmara úmida a 37^o C.
9. Lavar com solução tampão por 2 minutos.
10. Incubar com anticorpo secundário conjugado com peroxidase (DAKO ENVISION) em câmara úmida a 37^o durante 30 minutos.
11. Lavar com solução tampão por 2 minutos.
12. Acrescentar solução cromogênica -- DAB por 10 a 15 minutos
13. Lavar em água corrente por 2 minutos.
14. Contracorar com hematoxilina de Harris por 40 segundos.
15. Lavar em água corrente por 2 minutos
16. Banhar em 3 álcoois absolutos, 3 minutos cada.
17. Banhar em 2 xilóis, 3 minutos cada.
18. Montar com bálsamo e lâminula.

