

Artículo de Casos y Series de Casos

ASOCIACIÓN ENTRE VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y DESARROLLO DE ANEURISMAS CEREBRALES: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Ana Cristina Ayala Villegas * - anycrisayala@yahoo.es

Francisco Javier Londoño Ocampo **

Claudia Ximena Garzón Molina ***

* Universidad de Antioquia

** Hospital Universitario San Vicente Fundación

*** Universidad Militar Nueva Granada

Resumen

Dentro de la fisiopatología de las formaciones aneurismáticas del sistema vascular cerebral, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una causa poco estudiada, sin embargo, existen ya varios reportes de casos y revisiones de la literatura que los relacionan. Presentamos el caso de un paciente menor de 30 años con diagnóstico de novo de VIH-SIDA, que ingresa al servicio de urgencias por una hemorragia subaracnoidea (HSA) secundaria a la ruptura de un aneurisma sacular de la arteria cerebral media; no se encontraron en este paciente otros factores de riesgo personales, ni familiares para la formación de aneurismas ni para HSA. Se realizó una revisión de la literatura disponible y aunque existe asociación entre vasculopatía, formación de aneurismas y VIH, aún no ha sido completamente entendida, y faltan estudios que permitan determinar de manera concreta los mecanismos involucrados en las alteraciones vasculares intracraneales, causadas en los pacientes con VIH.

Abstract

Within the physiopathology of the aneurysmal formations of the cerebral vascular system, the human immunodeficiency virus (HIV) is a little studied cause, however, there are already several case reports and reviews of the literature that relate them. We present the case of a patient under 30 years of age with a de novo diagnosis of HIV-AIDS, admitted to the emergency department for a subarachnoid hemorrhage (SAH) secondary to the rupture of a saccular aneurysm of the middle cerebral artery; no other personal or family risk factors for the formation of aneurysms or for SAH were found in this patient. A review of the available literature was carried out and although there is an association between vasculopathy, aneurysm formation and HIV, it has not yet been fully understood, and there is a lack of studies to determine in a concrete way the mechanisms involved in intracranial vascular disorders, caused in patients with HIV.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana, vasculitis, hemorragia subaracnoidea, aneurisma cerebral.

Key words: Human immunodeficiency virus, vasculitis, subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm.

Introducción

La enfermedad por VIH se describió desde los años 80. La introducción del tratamiento antirretroviral ha cambiado la morbimortalidad de los pacientes con VIH y ha logrado que haya mayor sobrevida. La relación con aneurismas cerebrales se conoce desde 1989, cuando se publicó el primer caso en un niño de 6 años con VIH, en el que los estudios postmortem revelaron ectasia vascular, múltiples infartos cerebrales, y una dilatación aneurismática difusa del polígono de Willis, asociada a destrucción de la lámina elástica y fibrosis marcada de la íntima (1). En adultos la asociación se encontró hace solo algunos años, sin embargo, actualmente ya existen varios estudios en esta población de pacientes (2).

Se estima que la mortalidad en la mayoría de los individuos con VIH y enfermedad aneurismática, sobreviene en los primeros 6 meses después del diagnóstico del aneurisma cerebral (3). Pese a que la mortalidad relacionada con sus complicaciones es alta, y a que en la última década ha habido un aumento de los accidentes cerebrovasculares en los pacientes con VIH, poco se ha avanzado en el entendimiento de la patología aneurismática asociada a este virus.

Los aneurismas cerebrales en pacientes con VIH comprometen en mayor porcentaje pacientes pediátricos, se estima una incidencia de eventos cerebrovasculares de 3.4 niños por cada 10.000 al año (4,5). Los aneurismas intracerebrales son sólo una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular que se puede ver en pacientes con VIH, y es por esto que no es raro, sobretodo en adultos, que existan alteraciones clínicas y deterioro cognitivo, incluso sin que haya sucedido la ruptura del aneurisma, los infartos cerebrales son comunes, y se cree de hecho que son más comunes que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos. Cuando viene la ruptura del aneurisma las manifestaciones son como en otros casos de HSA, principalmente una cefalea fuerte y súbita y deterioro del estado de consciencia (4,5). Generalmente los aneurismas asociados a vasculopatía por VIH son múltiples, fusiformes y se encuentran ya cuando la inmunosupresión es intensa (6).

Caso clínico

Paciente masculino de 29 años de edad, quien ingresó por cefalea y deterioro súbito del estado de consciencia asociado a varios episodios eméticos. Antecedentes patológicos, alérgicos y quirúrgicos negativos; no consumía cigarrillo ni sustancias psicoactivas, solo alcohol que era ocasional; tenía conductas sexuales de riesgo; en la familia no había antecedente de aneurismas o hemorragias intracerebrales, la madre era hipertensa y el padre tenía Diabetes Mellitus tipo II. Al examen físico al ingreso se encontró somnoliento (Glasgow 11/15), alerta al llamado, con hemiparesia del lado izquierdo, desviación de la mirada conjugada a la derecha. Se realizó tomografía simple de cráneo en la que se encontró una hemorragia subaracnoidea (HSA) Fisher IV, con epicentro en la cisura de Silvio del lado derecho, en la que había un hematoma parenquimatoso (Figura 1). Se clasificó por el estado clínico al ingreso como una HSA World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) 4,

Hunt and Hess (HH) 4. Se solicitó arteriografía cerebral en la que se observó aneurisma sacular, lobulado e irregular en la bifurcación de la arteria cerebral media derecha de 5.3 x 2.2 mm, cuello de 3.4 mm, con signos de ruptura (Figura 2).

Este paciente se llevó a cirugía para clipaje del aneurisma cerebral, y drenaje del hematoma parenquimatoso, sin complicaciones; se dejó ventriculostomía externa por 10 días. Tomografía de cráneo postoperatoria con hipodensidad perisangrado, y hematoma residual (Figura 3).

Al ingreso llamó la atención delgadez del paciente y exantema maculopapular distribuido en palmas y plantas, teniendo presente antecedente de conductas sexuales de riesgo, se decidió ordenar desde el servicio de urgencias prueba de VDRL y VIH previo consentimiento del familiar. ELISA para VIH resultó positiva y la prueba confirmatoria (Western Blot) también fue positiva (8 bandas); VDRL negativa, pero prueba treponémica (TP-PA) fue positiva. Se complementaron estudios de VIH, el recuento de CD4 fue de 51 células/mm³, lo que indica que posiblemente llevaba varios años infectado, y la carga viral fue de 1.190.510 copias/ml. Por el avanzado estado de inmunosupresión se solicitó antígeno sérico para criptococosis, serología para virus hepatotropos, IgG para toxoplasma, y estudios de tuberculosis en aspirado traqueal y líquido cefalorraquídeo; todos fueron negativos. Se solicitaron en repetidas ocasiones hemocultivos que fueron también negativos.

Se documentó vasoespasmo en doppler cerebral el día 7 del sangrado (vasoespasmo moderado de la arteria cerebral media derecha). También tuvo neumonía asociada al ventilador y meningitis (sin aislamiento microbiológico). Pese a estas complicaciones, el paciente tuvo adecuada evolución desde el punto de vista neurológico y logró extubarse el día 10 del sangrado. Una vez las condiciones del paciente mejoraron, se inició terapia antirretroviral y profilaxis con TMP-SMX, y a los 26 días del ingreso fue dado de alta. Para ese momento al examen físico se encontraba alerta, orientado en persona, parcialmente en espacio y tiempo, bradipsíquico, obedeciendo órdenes y con hemiplejía izquierda.

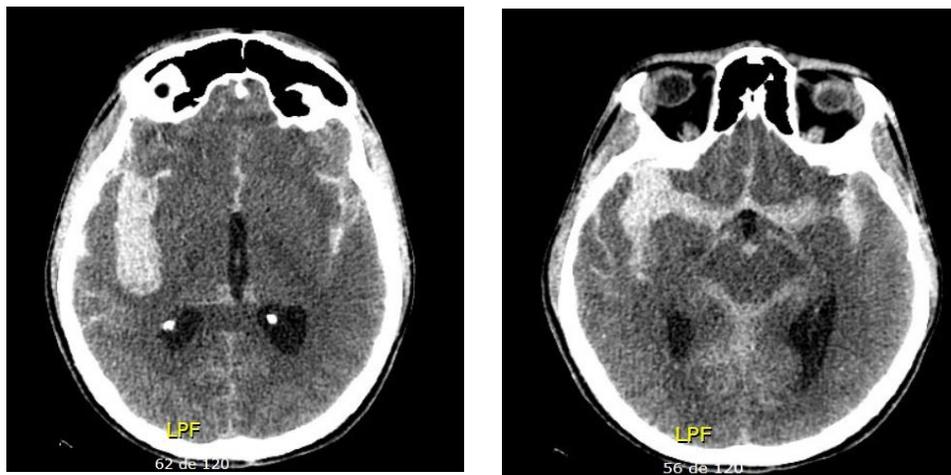


Figura 1. Tomografía simple de cráneo. Hemorragia subaracnoidea Fisher IV, hematoma parenquimatoso temporal del lado derecho. Tomado de autores.



Figura 2. Panangiografía cerebral. Aneurisma arteria cerebral media derecha en la bifurcación (M2) con signos de ruptura. Tomado de autores.

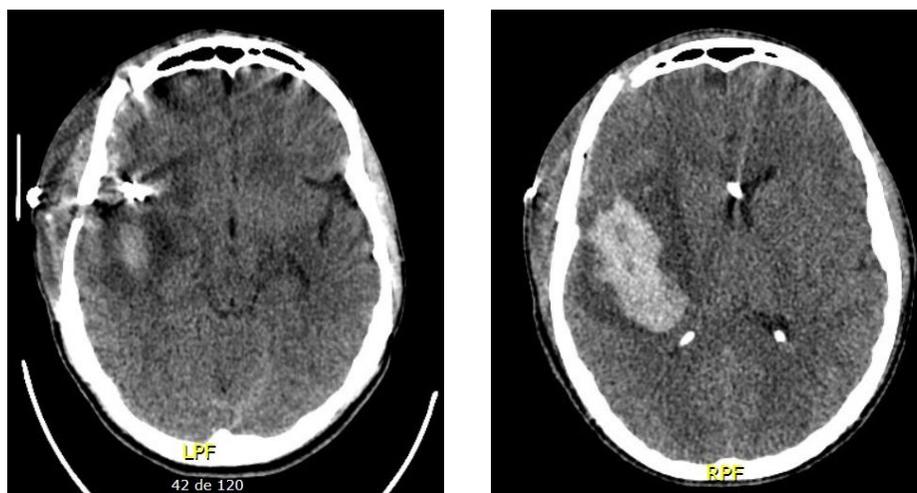


Figura 3. Tomografía simple de cráneo postquirúrgica. Hipodensidad perisangrado, hematoma residual. Tomado de autores.

Discusión

Múltiples hipótesis han surgido sobre los mecanismos por los cuales se desencadena el daño vascular en pacientes con VIH. Se considera que el virus podría invadir y dañar el endotelio al generar un estado inflamatorio crónico por medio de la proteína gp120 (7), además podría inducir la migración de monocitos a través de la barrera hematoencefálica, liberando toxinas a nivel local y sistémico (4). Los estudios microscópicos han evidenciado fibrosis de la capa media de las arterias, destrucción de la capa muscular, destrucción de la lámina elástica interna, e hiperplasia de la íntima (4,5). Todos estos cambios se cree que están relacionados con la inflamación crónica y la activación inmune inducida por la migración transendotelial del VIH (10).

También se ha atribuido daño vascular por algunas infecciones oportunistas. Hay microorganismos que son bien conocidos porque pueden causar vasculopatía como el virus de la Varicella zoster, Herpes Simplex, CMV, Epstein-Barr, Treponema Pallidum, Cándida Albicans, Cryptococcus Neoformans, y Mycobacterium tuberculosis; estas infecciones pueden incrementar la producción de citoquinas, de factores de crecimiento y la inflamación vascular (11). Se podría decir que la coinfección por el VIH y por microorganismos oportunistas, ya sea de manera sincrónica o sucesiva, es una de las hipótesis de la vasculopatía por VIH en las que coinciden la mayoría de los estudios, y es por esto que las infecciones oportunistas siempre deben descartarse en el contexto de aneurismas o vasculopatía en pacientes con VIH.

Los aneurismas micóticos suelen ser fusiformes y se localizan en las ramas arteriales distales. En la era de los antibióticos, los aneurismas micóticos se deben típicamente a la siembra hematógena en vasos arterioscleróticos previamente dañados. Múltiples hemocultivos y la evaluación ecocardiográfica son necesarios para descartar bacteriemia y endocarditis infecciosa (2). En nuestro caso, el carácter súbito del cuadro clínico (paciente previamente asintomático, afebril), los hemocultivos siempre negativos, el hecho de no haberse demostrado infección activa por oportunistas que se estudiaron, y la ubicación de la lesión, hacen poco probable que correspondiera a un aneurisma originado exclusivamente por una infección oportunista, sin embargo, no puede descartarse por completo que existiera una infección no diagnosticada que estuviera contribuyendo también con el daño vascular en este paciente.

Otra de las hipótesis que se plantea es que el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) podría tener un papel en la vasculopatía de los pacientes con VIH, pero esto sigue siendo motivo de controversia (12).

Aunque también hay discusión, hay evidencia que sugiere que el uso a largo plazo de la terapia antirretroviral puede contribuir a la enfermedad vascular, particularmente a la arteriosclerosis acelerada (13). Ciertos medicamentos antirretrovirales (inhibidores de proteasa) pueden provocar trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina y dislipidemia. Varios estudios sugieren que abacavir, un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa, puede regular al alza varias citoquinas proinflamatorias (interleucina-6) en pacientes con VIH (14).

En el caso expuesto ni el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, ni la combinación de antirretrovirales, serían causa de enfermedad vascular en el paciente, pues el diagnóstico de VIH fue de novo y al ingreso aún no se le había iniciado la terapia antirretroviral.

La mayoría de aneurismas asociados a VIH son fusiformes, involucran la parte distal de la arteria carótida interna, y se extienden a la A1 y M1 adyacentes (15). Debido a lo raro de los aneurismas fusiformes, algunos autores sugieren que su presencia en niños o adultos jóvenes debería obligar a descartar infección por VIH (2). En el caso que publicamos el aneurisma del paciente es de la bifurcación de la cerebral media, un aneurisma sacular y no fusiforme. Los aneurismas saculares también se han relacionado con la población infectada por VIH, ya sea pediátrica o adulta, aunque con menos frecuencia que los fusiformes (16,17).

La presentación de lesiones aneurismáticas y sus complicaciones se relacionan con la replicación viral activa del VIH, y por lo tanto con una carga viral elevada y una inmunosupresión severa evidenciada en un recuento de CD4 que en la mayoría de los casos que se han publicado, incluyendo el nuestro, es menor de 200 cél/mm³, con cargas virales generalmente mayores de 100.000 copias/ml (4,5,8,9). Estas observaciones fortalecen aún más la hipótesis de un papel directo del virus en la patogenia de estos aneurismas.

Con respecto al tratamiento, hasta ahora no se ha encontrado cuál debe ser el manejo ideal de estos pacientes; precisamente porque, aunque son varias las hipótesis sobre la fisiopatología, aun no disponemos de elementos claros para entenderla y son relativamente pocos los estudios que se publican del tema.

Se ha observado que la terapia antirretroviral es vital para el control e incluso la reversión de la enfermedad por VIH, siendo las terapias agresivas (HAART) y tempranas las más involucradas en disminuir complicaciones, mejorar pronóstico (5,18,19) y aunque no puede atribuírsele la desaparición de aneurismas cerebrales, al menos si tenemos presente lo que se plantea sobre la vasculopatía inducida por la inflamación crónica por el VIH y las infecciones oportunistas, resulta lógico que el control de la infección por VIH, disminuya también la aparición de aneurismas en estos pacientes. No obstante, en los estudios hasta el momento publicados se ha visto una respuesta variable a la terapia HAART. Algunos autores han informado progresión de la vasculopatía a pesar del inicio de HAART (20), mientras que otros han mostrado que se detiene la progresión de la enfermedad (21), o incluso que se resuelve por completo la vasculopatía (19).

En la literatura se sugiere para el control de la vasculitis inducida por VIH, el uso de agentes citotóxicos y corticosteroides (15), sin embargo, estas propuestas hasta ahora no tienen el soporte científico suficiente como para generalizar su uso.

La multiplicidad, distribución difusa y arquitectura fusiforme de los aneurismas asociados al VIH, limita las intervenciones neuroquirúrgicas y los procedimientos endovasculares en muchos casos (22). Pese a esto, el manejo quirúrgico o endovascular de los aneurismas rotos o que progresan, se recomienda a pesar del inicio de la terapia HAART (5).

Finalmente, y con el objetivo de comenzar a entender la historia natural de la vasculopatía y prevenir sus complicaciones, algunos estudios sugieren que la resonancia magnética o la angiografía (o ambas), pueden estar indicadas en individuos infectados por el VIH con cargas virales altas sostenidas, especialmente las refractarias al tratamiento, o en pacientes con evidencia de encefalopatía (11). La identificación temprana de la enfermedad vascular por VIH puede ayudar a cambiar la estratificación del riesgo, puede guiar la terapia antirretroviral, y puede prevenir la hemorragia intracraneal.

Conclusión

La infección por VIH causa vasculopatía y se asocia al desarrollo de aneurismas cerebrales en niños y adultos. Generalmente son aneurismas múltiples y fusiformes, y aparecen cuando el estado de inmunosupresión está muy avanzado. Poco se entiende sobre los mecanismos por los cuales se produce el daño vascular, pero la mayoría de los estudios coinciden en un proceso inflamatorio inducido por el propio virus y por las infecciones oportunistas. Aún quedan muchos interrogantes sobre el tratamiento, se cree que es importante el inicio de la terapia HAART, y aunque en ocasiones las características de estos aneurismas dificultan el manejo endovascular y/o quirúrgico, siempre debería considerarse en pacientes con aneurismas rotos o en crecimiento.

Referencias

1. Kure K, Park YD, Kim TS, Lyman WD, Lantos G, Cho S, et al. Immunohistochemical localization of an HIV epitope in cerebral aneurysmal arteriopathy in pediatric acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pediatr Pathol.* 1989; 9(6):655-67.
2. Goldstein DA, Timpone J, Cupps TR. HIV-associated intracranial aneurysmal vasculopathy in adults. *J Rheumatol.* 2010; 37(2):226-33.
3. Carvalho Neto A, Bruck I, Coelho LO, Cruz CR, Liu CB, Gomes AF, Ogata SA, Tahan TT Cerebral arterial aneurysm in a child with acquired immunodeficiency syndrome: case report. *Arq Neuropsiquiatry;* 2001;59(2-B):444-448.
4. Mohamad G, et al, De novo intracerebral aneurysm in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Neurosciences;* 2018, 20(3) 285-291.
5. Saleh S, et al, Human immunodeficiency virus – Associated Cerebral Aneurysmal Vasculopathy: A systematic Review. *World neurosurgery;* 2016, 87; 220-229
6. Campostrini Pagiola, Igor & Paiva, Aline & Aguiar, et al. Cerebral aneurysms associated with human immunodeficiency virus in adults: Literature review and new perspectives. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2016; 62(1):85-9.
7. Piatino Juan, Goldenberg F, et al. Progressive intracranial aneurysm and T- Cell immunodeficiency. *Pediatric neurology.* 2013; 48: 130-134.
8. Sumeet R, Anju G, et al. Multiple intracranial aneurysms in HIV infection. *Indian Journal Pediatr.* 2016; 83(8): 852-854.
9. Edwards N, Grill M, et al. Frequency and risk factors for cerebral arterial disease in a HIV/AIDS neuroimaging cohort. 2016, 41(3-4) 170-176.

10. Chetty R, Batitang S, Nair R. Large artery vasculopathy in HIV-positive patients: another vasculitic enigma. *Hum Pathol.* 2000; 31(3):374-9.
11. Mazzoni P, Chiriboga CA, Millar WS, Rogers A. Intracerebral aneurysms in human immunodeficiency virus infection: case report and literature review. *Pediatr Neurol.* 2000; 23(3):252-5.
12. Bonkowsky J, Pavia A. Cerebral vasculopathy with aneurysm formation in HIV infected young adults. *Neurology.* 2007;68:623.
13. Benjamin LA, Bryer A, Emsley HCA, Khoo S, Solomon T, Connor MD. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol.* 2012; 11(10):878–890.
14. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008; 5(10): 1496–1508
15. Law-ye, B., Carlier, RY., Richard, R. et al. Consideration on the relevance of cerebral fusiform aneurysm observed during HIV infection *Clin Neuroradiol* 2017.
16. Nenes ML, Pinho AP, Sfoggia A Cerebral aneurysmal dilatation in an infant with perinatally acquired HIV infection and HSV encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* (2001) 59(1):116–118.
17. Miyamoto S, Hara T, Tabei Y, Honma H, Kondo T, Oka S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with human immunodeficiency virus type 1 infection—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2006;46:348-352.
18. Sanada M, Koizumi Y, et al, Multiple cerebral aneurysm caused by VIH-Associated vasculopathy, *internal medicine*, 2010; 2029-2030.
19. Martinez C, Morales J, et al, Occurrence of intracerebral aneurysm in an HIV – Infected child: a case report, *pediatr neurol* 2004; 130-132
20. Ake JA, Erickson JC, Lowry KJ. Cerebral aneurysmal arteriopathy associated with HIV infection in an adult. *Clin Infect Dis.* 2006;43:e46-e50
21. Petropoulou F, Mostrou G, Papaevangelou V, Theodoridou M. Central nervous system aneurysms in childhood AIDS. *AIDS.* 2003;17:273-275.
22. Mahadevan A, Tagore R, Siddappa N, Santosh V, Yasha T, Ranga U, et al. Giant serpentine aneurysm of vertebrobasilar artery mimicking dolichoectasia—an unusual complication of pediatric AIDS. Report of a case with review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2007;27:37-52.
23. Madanlal A, Kishor A, et al, Intracranial aneurysm involving circle of Willis in a child with human immunodeficiency virus associated vasculitis – a rare case report, *Journal of clinical and diagnostic research*, 2017; Vol 11 (7): TD13-TD15.