

LA PATOLOGIA NEUROLOGICA NELL'INFEZIONE DA HIV

Maria Pia Grassi (1), Susanna Morgante (2), Giovanni Serpelloni (2)

(1) *Clinica Neurologica, Ospedale L. Sacco, Milano*

(2) *Sezione di Screening HIV - Gruppo C- ULSS 20 Verona*

INTRODUZIONE

Il virus HIV è l'agente causale della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e delle sindromi correlate all'AIDS (1-4). Oltre alle conseguenze sull'attività immunologica (linfotropismo), numerosi studi confermano che l'HIV è anche un virus neurotroppo (5,6): alcuni autori (7) hanno dimostrato, in pazienti con AIDS o ARC, la presenza all'interno della barriera emato-encefalica di immunoglobuline specifiche (IgG) verso l'HIV, a titoli superiori rispetto a quelli riscontrati nel siero, a conferma di una attiva replicazione virale all'interno del sistema nervoso centrale (SNC); altri autori (5,8) hanno isolato l'HIV da liquor e da tessuto cerebrale e lo hanno coltivato da campioni di midollo spinale e di nervo surale in pazienti con AIDS o ARC (5); altri ancora lo hanno isolato dal liquor e dal cervello di pazienti con sintomi neurologici, molti dei quali rispondevano a criteri clinici suggestivi di AIDS (9).

Il fatto che questo virus infetti e si replichi in cellule nervose può essere messo in relazione al fatto che l'HIV è geneticamente e morfologicamente correlato al virus visna (8,10,11), un virus lento, neurotroppo, che causa una malattia neurologica cronica nelle pecore. A differenza delle lesioni descritte nell'encefalopatia in corso di AIDS, caratterizzate dalla assenza di reazioni infiammatorie, l'infezione del sistema nervoso centrale (SNC) da virus visna si accompagna ad un'intensa reazione infiammatoria cellulare: questa evidentissima differenza deve essere posta in relazione con la profonda immunodeficienza cellulare che si verifica nei pazienti con AIDS ma non negli animali infettati dal virus visna (6).

Non deve meravigliare il fatto che il cervello, come altre strutture nervose, sia così frequentemente coinvolto in infezioni subacute, croniche, lente o latenti, particolarmente quando siano di origine virale. Infatti, dopo un'infezione acuta i virus herpes simplex e varicella-zoster restano latenti nelle cellule dei gangli sensitivi; il virus del morbillo può

persistere nelle cellule cerebrali dopo un'infezione acuta e può provocare, molti anni più tardi, una panencefalite sclerosante subacuta; il papovavirus probabilmente rimane nel cervello dopo un'infezione iniziale ed a distanza di anni può provocare una leucoencefalopatia multifocale in pazienti immunocompromessi; e, sebbene ancora poco si sappia sulla loro storia naturale, le encefalopatie spongiformi (Creutzfeldt-Jacob, kuru, scrapie, encefalopatia del visone - tutte malattie associate alla presenza di particelle proteiche chiamate "prioni") tendono a coinvolgere il cervello in un processo cronico progressivo (10).

L'HIV, come i virus neurotropi precedentemente citati, può esistere all'interno del cervello in assenza di malattie sintomatiche, ma può anche essere direttamente causa di malattie neurologiche croniche progressive; inoltre, l'immunodeficit da esso prodotto favorisce l'insorgenza di infezioni e neoplasie a carico del sistema nervoso.

Le cause che determinano la latenza e la persistenza virale non sono completamente conosciute; probabilmente rappresentano una combinazione di fattori virali, cellulari ed immunologici; l'esistenza inoltre della barriera emato-encefalica e la mancanza di una circolazione linfatica a livello cerebrale potrebbero rendere il cervello un sito immunologicamente privilegiato ("santuario") favorente la persistenza del virus.

Diversi meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare l'infezione del SNC da parte dell'HIV. I linfociti CD4+ e i monociti infettati dall'HIV possono attraversare la barriera emato-encefalica (8,12,13). I monociti e i macrofagi rappresentano le principali cellule infettate dall'HIV all'interno del SNC (8,13-15), dove rilascerebbero monochine o enzimi proteolitici danneggiando il parenchima circostante (14). E' stato ipotizzato un danno diretto da parte dell'HIV su neuroni e cellule gliali, che presentano recettori CD4 di superficie; tale meccanismo non sembra comunque, allo stato attuale delle conoscenze, giocare un ruolo rilevante nella patogenesi delle lesioni cerebrali da HIV (5,8,14-17). Un terzo meccanismo patogenetico consisterebbe in un danno delle cellule endoteliali, con modificazione della barriera emato-encefalica e conseguente danno neurologico (13,17). Altri autori hanno ipotizzato che nel SNC, la gp120 dell'envelope dell'HIV competa con la neuroleuchina, una sostanza dotata di azione trofica in vitro sui neuroni (13,18,19). Infine, dal momento che alcuni neurotrasmettitori agiscono sui loro neuroni target interagendo con i recettori CD4, è stato ipotizzato che l'HIV possa competere con questi neurotrasmettitori a livello della membrana cellulare neuronale, con conseguente deficit funzionale (14,20).

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV

Nei pazienti con ARC o AIDS sono state descritte numerose manifestazioni neurologiche (5,9,21-29). La loro frequenza varia, secondo le diverse casistiche, dal 30% al 75%

dei pazienti con AIDS (14,30-40); nel 10-30% circa dei casi la compromissione del sistema nervoso rappresenta l'esordio della malattia (5,22,30,41,42). All'esame autoptico le alterazioni neuropatologiche raggiungono l'80% (34,38,40).

Come riportato in tabella 1 si ritiene attualmente che il coinvolgimento del sistema nervoso possa dipendere dall'azione diretta del virus HIV oppure essere secondaria all'azione di agenti opportunisti o a neoplasie (5,13,14,37,43,44).

Nel sistema di classificazione per le infezioni da HIV, messo a punto dai CDC nel 1986 (45), le principali manifestazioni neurologiche dovute all'azione diretta del virus sono riportate nel Gruppo IV, sottogruppo B e sono definite come una o più delle seguenti condizioni: demenza, mielopatia, neuropatia periferica in assenza di una concomitante malattia o condizione diversa dall'infezione da HIV che giustifichi il quadro clinico. Le infezioni opportunistiche e le neoplasie con interessamento del sistema nervoso vengono invece incluse nei sottogruppi C e D.

Nella successiva definizione di caso di AIDS messa a punto dai CDC nel 1987 (46) i criteri diagnostici variano a seconda che siano state eseguite o meno le prove di laboratorio per l'infezione da HIV. In assenza delle prove di laboratorio per l'HIV la diagnosi di AIDS può essere posta solo se il paziente non ha altre cause di immunodeficienza; fra le malattie indicatrici di sindrome da immunodeficienza acquisita sono comprese le seguenti malattie neurologiche: linfoma cerebrale primitivo; leucoencefalopatia multifocale primitiva; infezioni a carico del sistema nervoso sostenute da cytomegalovirus, mycobacterium avium, criptococco, toxoplasma. Nel caso invece che le prove di laboratorio siano indicative di infezione da HIV, le malattie neurologiche che, se diagnosticate con metodo di certezza, consentono di porre diagnosi di AIDS (indipendentemente dalla presenza di altre cause di immunodeficit) sono le seguenti: encefalopatia da HIV (AIDS dementia), linfoma cerebrale primitivo, meningite batterica inserita in un quadro di infezioni batteriche ricorrenti, altre infezioni a carico del sistema nervoso (coccidiosi, istoplasmosi, tubercolosi ed altre infezioni da micobatteri). Le infezioni cerebrali da toxoplasma e da micobatteri rientrano nel gruppo delle malattie indicatrici di AIDS anche se diagnosticate presuntivamente.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE CAUSATE DALL'AZIONE DEL VIRUS HIV

Sistema nervoso centrale

Meningite asettica atipica

Nei pazienti con AIDS è stata descritta l'insorgenza di una meningite asettica, verosimilmente causata dall'azione diretta dell'HIV (5,13), caratterizzata dall'espressione ati-

La patologia neurologica nell'infezione da HIV

pica con andamento cronico o recidivante (34) e dal frequente coinvolgimento dei nervi cranici (5°, 7°, 8°, 12° paio) (33,47).

La pressione del liquor è spesso aumentata, con pleiocitosi, ipoglicorrachia, aumento delle proteine; la coltura del liquor è caratteristicamente negativa (40).

Alla TAC si possono vedere reperti aspecifici di dilatazione dei ventricoli e delle cisterne della base, verosimilmente causate da uno stato di idrocefalo comunicante (48).

I reperti autoptici evidenziano una marcata somiglianza tra questa entità e l'encefalite subacuta (5). Questo confermerebbe l'esistenza di una patogenesi simile tra le due forme; stati di maggiore compromissione immunologica si accompagnerebbero più frequentemente al quadro della encefalite subacuta (33,34).

Manifestazioni neurologiche in corso di sindrome acuta

Da 1 a 8 settimane dopo l'acquisizione dell'infezione da HIV può comparire una sindrome acuta simil-mononucleosica (49), che può manifestarsi anche con un interessamento del sistema nervoso, sotto forma di encefalite, meningite asettica, mielopatia, neuropatia (con frequente interessamento del VII nervo cranico) (5,7,43,44,50,51). I sintomi neurologici sono generalmente reversibili nel giro di alcune settimane.

AIDS Dementia complex (Encefalite subacuta)

Questa encefalite risulta, dalle casistiche dei vari autori, essere la più comune manifestazione neurologica in corso di AIDS; dalle diverse casistiche risulta che essa compaia dal 30 al 75% dei pazienti con AIDS e la percentuale dei pazienti affetti sale al 90% se si includono i casi di lieve demenza (14,30-37,39,40).

Essa viene riconosciuta come entità clinica e patologica causata dall'azione diretta dell'HIV (5,13-15,37,42,52). Il virus indurrebbe a sua volta alterazioni metaboliche cerebrali che sono attualmente allo studio (37,53-55).

L'esordio della malattia è abitualmente insidiosa (41), anche se esistono casi ad esordio brusco e decorso rapido, generalmente in coincidenza con malattie sistemiche (52); la durata della demenza è compresa tra i 2 e i 12 mesi (42).

Per le caratteristiche cliniche e neuropsicologiche la demenza in corso di infezione da virus HIV è stata classificata tra le demenze sottocorticali (39), distinguendola quindi dalla demenza corticale (tipo demenza di Alzheimer) in cui sono prevalenti i disturbi di tipo fasico, prassico e gnosico.

I tratti distintivi della malattia sono il deterioramento delle funzioni cognitive (perdita della memoria e della capacità di concentrazione, confusione mentale, rallentamento ideativo) motorie (progressiva riduzione della forza muscolare, segni piramidali, disturbi dell'equilibrio) e comportamentali (apatia, isolamento sociale, disforia e psicosi organica) (23,52); talora i sintomi comportamentali vengono attribuiti erroneamente a depres-

sione reattiva (42), da cui spesso la demenza é indistinguibile senza l'ausilio di test neuropsicologici (41).

Col progredire della malattia si sviluppa una globale disfunzione cognitiva, con un rudimentale residuo di funzione intellettuale e sociale e un rallentamento psicomotorio che può arrivare fino ad uno stato acinetico. I pazienti si mostrano indifferenti alla loro malattia ed all'ambiente circostante (52). Negli stadi ancora più avanzati compare un quadro di grave demenza con poca o nessuna risposta significativa all'ambiente accompagnato da grave compromissione motoria (52).

Negli stadi terminali i pazienti si riducono ad uno stato cachettico (56), con gravi segni di sofferenza cerebrale diffusa che si esprime con uno stato di mutacismo acinetico.

La tomografia assiale computerizzata (TAC), con o senza mezzo di contrasto, rivela un grado variabile di atrofia cerebrale, spesso accompagnata da dilatazione ventricolare (32,33,40,41,52), ma può anche essere normale (32). Il reperto di calcificazioni a carico dei gangli della base é piuttosto raro nell'adulto e non é stata dimostrata alcuna correlazione tra decorso dell'encefalopatia e grado di calcificazione (57). La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) conferma il reperto di atrofia cerebrale diffusa ed offre la possibilità di evidenziare lesioni non dimostrabili alla TAC (52).

All'analisi del liquido cerebrospinale il dato più comune é un aumento delle proteine (32,33,40), ipoglicorrachia, pleiocitosi e aumento della sintesi intratecale di IgG (52,58).

Recentemente sono state identificati alcuni markers di attivazione della risposta immunitaria cellulare il cui incremento liquorale correla in modo discretamente significativo con la gravità del quadro clinico; tra questi appaiono di particolare valore prognostico il dosaggio della beta 2 microglobulina e della neopterina. Si é rivelato, invece, meno significativo ai fini diagnostici e prognostici il riscontro dell'antigene virale (HIV p24Ag) a livello liquorale (59).

I tracciati elettroencefalografici (EEG) mostrano un rallentamento generalizzato (32,40,41,60) talvolta predominante nelle regioni posteriori (42) spesso prevalente nelle regioni anteriori ed associato ad attività lente focali (61).

Il virus HIV é responsabile di almeno 4 quadri anatomo-patologici, la cui classificazione é la seguente (62):

1. la encefalite da HIV (HIVE), caratterizzata dalla presenza di piccoli noduli infiammatori (noduli microgliali-NMG) e di infiltrati infiammatori perivascolari, costituiti entrambi prevalentemente da monociti, macrofagi e cellule giganti multinucleate (MGCs). Questa forma viene riscontrata da sola nell'11% circa dei pazienti deceduti per AIDS e in associazione alla HIVL in un ulteriore 13% dei casi.
2. la leucoencefalopatia da HIV (HIVL): é caratterizzata dalla presenza di vaste aree di demielinizzazione, con fagocitosi macrofagica, astrocitosi reattiva e scarsa reazione infiammatoria. Essa viene diagnosticata nell'11% circa dei pazienti decedu-

ti per AIDS.

3. la leucoencefalopatia vacuolare multifocale (MVLEP): é un'entità neuropatologica rara, di più recente identificazione (63). Macroscopicamente si caratterizza per la presenza di piccoli focolai di sofferenza della sostanza bianca, che microscopicamente assumono un aspetto spongioso, dovuto alla presenza di numerosi vacuoli contenenti detriti mielinici.
4. la poliodistrofia diffusa (DPD): é caratterizzata da depauperamento neuronale e astrogliosi reattiva. Essa viene riscontrata nel 43% dei pazienti deceduti per AIDS e viene comunemente considerata il substrato istopatologico dell'atrofia cerebrale. Poiché nella DPD, a differenza degli altri quadri neuropatologici precedentemente descritti, non vengono riscontrate le cellule giganti multinucleate, patognomoniche dell'infezione, essa viene considerata HIV-correlata e non HIV-specifica.

E' importante precisare che mentre i primi tre quadri anatomopatologici descritti hanno in comune il prevalente interessamento della sostanza bianca cerebrale l'ultimo quadro (DPD) esprime una prevalente sofferenza della sostanza grigia.

Mielopatia Vacuolare

L'interessamento midollare in pazienti con AIDS é di frequente riscontro e spesso in associazione con l'encefalite subacuta (31,38); coinvolge soprattutto i cordoni posteriori e laterali ed i segmenti toracici (5,8,37,38,40,42,43,52,64). Dal punto di vista anatomopatologico si osserva una mielopatia vacuolare, con demielinizzazione e degenerazione spongiosa (65,66); sono assenti segni di infiammazione (31,38,67).

Il quadro assomiglia a quello della sclerosi combinata subacuta, causata da deficit di vitamina B12 (34,38,64), ma tale deficit non é stato messo in evidenza nei casi esaminati. Paraparesi ed incontinenza sono i sintomi neurologici che si osservano più di frequente nel corso di questa patologia. L'isolamento del virus dai cordoni midollari ha permesso di classificare questa sindrome, un tempo interpretata su base tossica, tra le patologie direttamente causate dall'infezione virale (6,31,56).

Sistema nervoso periferico

Il coinvolgimento del sistema nervoso periferico si osserva spesso in tutti gli stadi della malattia, ma sono soprattutto i malati di AIDS a presentare complicanze neurologiche periferiche (nel 9-16% dei casi) (9).

In 1/3 circa dei casi, le suddette complicanze possono essere secondarie ad infezioni opportunistiche, quali quelle sostenute dal virus Varicella-Zoster o dal virus Herpes Sim-

plex, iatrogene (vincristina, azidovudina) oppure carenziali (68).

Nei rimanenti 2/3 dei pazienti, invece, si osservano una o più delle seguenti 5 sindromi cliniche causate dall'infezione virale primitiva:

- sindrome di Guillain-Barré,
- neuropatia periferica distale,
- poliradiculoneuropatia infiammatoria demielinizzante cronica,
- mononeuropatia multipla,
- poliradiculopatia progressiva (68,69).

Sindrome di Guillain-Barré

Si presenta quasi sempre negli stadi precoci o medio-avanzati dell'infezione (68). Il quadro clinico é caratterizzato da rapida ipostenia diffusa ai 4 arti ed al tronco con coinvolgimento della muscolatura toracica tale da dover richiedere l'assistenza respiratoria. Vi é areflessia osteotendinea mentre le sensibilità risultano integre.

Il liquido CS, contrariamente a quanto si verifica nella forma non HIV-correlata, evidenzia una spiccata pleiocitosi. Anche se in molti casi il recupero avviene spontaneamente, si é osservato un rapido miglioramento con plasmaferesi.

Neuropatia periferica distale

E' la più comune forma di presentazione di una sofferenza nervosa periferica (40) e si manifesta quasi sempre negli stadi avanzati dell'infezione (70).

I sintomi clinici prevalgono distalmente agli arti inferiori: si osserva una lenta e progressiva compromissione di tutte le sensibilità con parestesie, sensazioni disestesiche spesso urenti, astenia e dolori crampiformi, frequentemente localizzati alla muscolatura degli arti inferiori, che condizionano anomalie dell'andatura ed instabilità (69).

Il quadro clinico é caratterizzato da importante ipotrofia della massa muscolare, ipo-reflessia osteotendinea e disturbi del trofismo cutaneo (69).

Poliradiculoneuropatia demielinizzante infiammatoria cronica

Questa sindrome si presenta principalmente negli stadi medio-avanzati della malattia (68). Si presenta dal punto di vista sintomatologico con debolezza ai 4 arti che può assumere un'evoluzione progressiva con le caratteristiche dell'andamento intermittente. L'astenia localizzata sia prossimalmente che distalmente ai 4 arti ha una netta prevalenza sui disturbi sensitivi che esordiscono di norma agli arti inferiori e comportano una più precoce compromissione delle sensibilità profonde; nelle gravi forme generalizzate della patologia può comparire un interessamento bulbare, con insufficienza respiratoria.

Nel 90% dei casi (67) si riscontrano anomalie liquorali, quali pleiocitosi, iperprotei-

La patologia neurologica nell'infezione da HIV

norrachia e sintesi intratecale di IgG.

Mononeurite multipla

E' la più rara delle sindromi neuropatiche in corso di infezione da virus HIV (68). In genere i pazienti affetti da questa patologia presentano una mononeuropatia dall'esordio relativamente improvviso e periodicamente sviluppano altre mononeuropatie che si aggiungono alla prima (69).

La prima manifestazione si verifica di norma sul versante sensitivo e può essere localizzata ovunque: al tronco, agli arti e al volto; il coinvolgimento motorio é invece più tardivo (69). Tra le mononeuropatie rientrano anche i quadri di multinevrite cranica in cui il quinto ed il settimo nervo risultano essere quelli maggiormente coinvolti (69).

Poliradicolopatia progressiva

Si manifesta negli stadi avanzati della malattia (68). L'esordio può essere acuto o subacuto e clinicamente si osserva un deficit progressivo sia stenico che sensitivo con areflessia (prevalente agli arti inferiori) associato a disturbi sfinterici. Il liquor evidenzia una spiccata proteinorrachia con pleiocitosi e ipoglicorrachia (68,71).

INFEZIONI OPPORTUNISTICHE

I.O. Parassitarie

Toxoplasma Gondii

Nell'ospite immunocompromesso la toxoplasmosi può avere un decorso fulminante con particolare predilezione per il SNC (5,7,8,51,72-74) e rappresenta attualmente la più comune infezione opportunistica del SNC in corso di AIDS (27).

Approssimativamente il 10% dei pazienti con AIDS presenta una infezione da Toxoplasma G. durante il corso della malattia; la maggior parte dei casi sono dovuti a riattivazione di infezioni latenti (68,75).

Anche se il quadro clinico della toxoplasmosi cerebrale non é specifico (27,76,77) si possono schematicamente distinguere due forme cliniche (27): una forma "pseudo-tumorale", ad esordio generalmente improvviso, che si manifesta con segni deficitari variabili in funzione delle localizzazioni: emiparesi, emianopsia, afasia, interessamento di uno o più nervi cranici, crisi comiziali focali o generalizzate; ed una forma "encefalitica", ad esordio più graduale, con disturbi della coscienza di grado variabile, deterioramento mentale progressivo, confusione generalizzata (24,33,73,74,76-81).

La forma encefalitica può porre problemi di diagnosi differenziale con l'AIDS-de-

mentia complex, che comunque presenta un'evoluzione più lenta in confronto al decorso acuto o subacuto ed alla rapida compromissione dello stato di coscienza nei pazienti con Toxoplasmosi cerebrale evolutiva. Comunque, dato che le due condizioni possono spesso coesistere, la demenza in qualche caso può confondere il quadro clinico e ritardare la diagnosi di Toxoplasmosi (73).

I tracciati EEG mostrano segni diffusi di sofferenza cerebrale, con rallentamento del ritmo e presenza di onde delta; talora possono essere suggestivi di lesioni espansive (27).

All'esame del liquor si riscontra iperproteinorachia, pleiocitosi linfocitaria, talvolta ipoglicorachia (24,27,40,76,77,80,82,83); in qualche caso il liquor è normale (27,78,83); raramente si ritrovano trofozoiti (76).

Non esiste una lesione radiologica specifica per la toxoplasmosi: linfomi ed altre neoplasie o altri processi infettivi possono dare quadri radiologici simili (24,74,78,83-85). La lesione riscontrata più di frequente alla TAC è ipodensa (27,40,74,83,86), rotondeggiante (27,33,40,83), omogenea (40,73,82), circondata da un bordo anulare iperdenso (24,33,40,74,77,78,80,82,86); oppure lesioni nodulari iperdense (74,76,78,86-88), rotondeggianti, omogenee (24,27,56,73,74,77-79,83); in un piccolo numero di casi la TAC è normale (24,27,33,73,77,83).

I risultati migliori si ottengono con somministrazione di mezzo di contrasto semplici (27,82,85,87) o, meglio ancora, con doppio mezzo di contrasto (24,27,73,74,82,85).

I dati neuroradiologici sono particolarmente utili nel guidare un'eventuale biopsia (74,80,85,86) o nel monitorare l'efficacia della terapia (24,74,80).

La RMN è più sensibile della TAC nello scoprire le lesioni multiple disseminate, caratteristiche della malattia (33,73); permette inoltre una più accurata differenziazione da altre lesioni focali, soprattutto linfomi (73).

Le lesioni sono più frequentemente localizzate nella corteccia cerebrale e, meno spesso, nelle strutture grigie profonde, inclusi i nuclei della base, i nuclei del tronco e del cervelletto (24,27,33,40,74,76,80,85,89). Esse consistono in una zona centrale di necrosi vascolare, circondata da un alone di edema perilesionale; i toxoplasmi sono rinvenuti raramente. In periferia della zona necrotica esiste una reazione infiammatoria intensa, i vasi sono spesso occlusi da trombi (27,77,82) e si ritrovano trofozoiti in forma libera intra ed extracellulare (27,77,82,90), trachizoiti (24,73,81,83), cisti (24,76-78,81-83).

La diagnosi di toxoplasmosi cerebrale è confermata dall'evidenziazione dei parassiti in seno al tessuto cerebrale (24,27,72,74,77,83,90). Il metodo immunoistochimico utilizzando la immunoperossidasi costituisce la tecnica più sensibile per mettere in evidenza il parassita (24,27,72,74,83).

La biopsia cerebrale, eseguibile sia con tecniche aperte sia con tecniche stereotassiche può mettere in evidenza cisti e trofozoiti liberi (77,82,90), ma può anche essere negativa. Essa è utile per poter escludere altre malattie trattabili che non richiedano la terapia spe-

cifica per la toxoplasmosi (27), anche perché esiste la possibilità che alcuni pazienti presentino infezioni polimicrobiche (28,33,74,78,79,84,91-94) o concomitanti lesioni neoplastiche (33). La biopsia inoltre é indicata quando le misure terapeutiche non comportino un miglioramento del quadro clinico o radiologico (24,73,85,94).

I.O. Micotiche

Criptococcus Neoformans

Il *Criptococcus neoformans* é il più frequente agente eziologico da micosi cerebrale negli individui immunocompetenti (65,95). E' la più comune delle infezioni opportuniste: nelle casistiche americane l'incidenza varia dal 2,6% al 12% mentre in Europa rappresenta circa il 9% delle infezioni cerebrali e si colloca dopo la toxoplasmosi e l'infezione da CMV. Il *Criptococco* più frequentemente causa una infezione meningea il cui quadro clinico é caratterizzato da cefalea, febbre, rigidità nucale, nausea, vomito e fotofobia; l'esordio é insidioso ed il decorso subacuto.

Sono stati anche descritte localizzazioni parenchimali, con formazione di granulomi e cisti (33), che determinano quindi un quadro caratterizzato da segni neurologici focali spesso associati a crisi epilettiche (95).

L'evoluzione, soprattutto per le forme meningitiche, in assenza di trattamento é costantemente mortale; le recidive sono frequenti nel paziente immunocompromesso. Malgrado la terapia, la mortalità nei soggetti immunocompromessi é molto alta, intorno al 40% (33) e sono possibili sequele neurologiche (27).

Candida Albicans

La candidosi cerebrale si manifesta tipicamente sotto forma di ascessi unici o multipli, con necrosi colliquativa centrale in cui si riconoscono le pseudoife ed i conidi del fungo. E' stata descritta una meningite linfocitaria sovente cronica (27). La diagnosi si fonda sull'isolamento e sull'identificazione del micete nel liquor.

Aspergillus Fumigatus

L'*aspergillus fumigatus* penetra anch'esso per via aerea provocando un'infezione polmonare: la localizzazione cerebrale, dovuta a disseminazione per via ematica, é la più frequente delle localizzazioni secondarie. L'infezione a livello del sistema nervoso centrale é abbastanza inconsueta e si manifesta sotto forma di meningite, meningoencefalite, ascessi o granulomi (95). Istologicamente si osservano colonie fungine in ampi focolai necrotico-emorragici con trombosi occlusiva micotica che aggrava il focolaio ischemico (87). La diagnosi solitamente viene posta in base al riscontro delle ife fungine sulle colture di materiale biotico.

Coccidioides Immitis

In seguito all'inalazione di spore veicolate dall'aria, il *Coccidioides immitis* causa un'infezione polmonare primitiva: in seguito il microrganismo può diffondere per via ematica a sedi extrapolmonari (24). La meningite coccidioidomicotica, che nei pazienti immunocompetenti ha un andamento subclinico o cronico, nei pazienti immunocompromessi può manifestarsi in forma rapida e fulminante (33).

Histoplasma Capsulatum

L'istoplasmosi é un'infezione micotica che viene contratta mediante inalazione di spore di *Histoplasma capsulatum* presenti nel suolo; può provocare, tra le numerose localizzazioni anche meningiti (24).

I.O. Batteriche*Listeriosi cerebrale*

La listeria é un germe gram-positivo, facente parte della normale flora batterica intestinale; quando essa é responsabile di uno stato morboso é segno che il paziente é immunocompromesso. Nonostante la *Listeria* sia la causa più comune di meningite batterica nei soggetti con ridotte difese immunitarie, essa ha un'incidenza straordinariamente bassa nei malati di AIDS (95).

Treponema Pallidum

Sulla base delle casistiche riportate in letteratura fino ad oggi, non sembra che la neurosifilide rappresenti un'importante infezione opportunistica nei pazienti con infezione da HIV (33,35,40). Esiste comunque un'importante associazione tra sifilide e AIDS: questo significa che tutti i pazienti affetti da sifilide andrebbero testati per l'infezione da virus HIV e viceversa (96).

L'HIV modificherebbe la storia naturale dell'infezione luetica, favorendo l'ingresso del *treponema* nel SNC e diminuendo il periodo di latenza prima della comparsa di neurosifilide (97). Infatti, mentre nel paziente immunocompetente la neurosifilide è caratteristica del periodo terziario (tabe dorsale, paralisi progressiva), nel soggetto infettato dall'HIV sembrano maggiormente frequenti le manifestazioni neurologiche associate al periodo secondario (meningite sifilitica acuta e la lue meningovascolare, con frequente interessamento del VII e VIII nervo cranico) (22,30,33).

Tali modificazioni nella storia naturale hanno importanti implicazioni diagnostiche e terapeutiche (97-104). E' stato suggerito che, in ogni paziente HIV positivo in cui venga

posta diagnosi di infezione luetica, debba essere eseguito un esame clinico comprendente l'esecuzione della puntura lombare, anche in assenza di sintomi neurologici (37). Inoltre, la comparsa di manifestazioni neurologiche in pazienti HIV positivi nonostante la somministrazione a dosi adeguate di benzatina penicillina, che non raggiunge livelli treponemicidi nel liquor, ha fatto mettere in dubbio l'adeguatezza dei protocolli terapeutici attualmente consigliati per la lue primaria e secondaria (97,99-101,103). Infine, la diagnosi di sifilide si basa su esami sierologici che potrebbero risultare inattendibili in pazienti immunocompromessi (nei quali talvolta si osserva una diminuita sintesi anticorpale); non è noto però attualmente se sia opportuno trattare empiricamente tutti i soggetti con infezione da HIV e sintomi neurologici con antibiotici treponemicidi.

I.O. da Mycobatteri

Mycobacterium Tuberculosis

L'infezione tubercolare con interessamento del SNC è stata descritta in pazienti con ARC e AIDS, e può manifestarsi con una meningite cronica o, più raramente, con la formazione di tubercolomi intraparenchimali. La localizzazione meningea è la più facilmente diagnosticabile: il liquor è linfocitario, spesso con ipoglicorachia; la diagnosi è confermata dalla presenza del micobatterio all'esame diretto o mediante coltura.

Il tubercoloma invece realizza una massa pseudo-tumorale, particolarmente a livello del tronco cerebrale e del cervelletto; esso costituisce l'espressione macroscopica del granuloma tubercolare. L'utilizzo della TAC cerebrale, e soprattutto della RMN encefalo, è essenziale ai fini diagnostici. Entrambe queste metodiche neuroradiologiche visualizzano le lesioni di tipo ascessuale e i tubercolomi che si presentano come aree ipodense che assumono il mezzo di contrasto ad anello e con edema circostante. La RMN si è rivelata comunque più sensibile rispetto alla TAC nell'evidenziare le piccole lesioni parenchimali.

La RMN inoltre appare estremamente utile nei quadri di meningite dove, con l'utilizzo del gadolinio, si sono potute evidenziare lesioni che assumono abnormemente il mezzo di contrasto. Spesso in corso di interessamento meningeo, è riscontrabile la comparsa di un idrocefalo comunicante (30,33,34,79,94).

Mycobacterium Avium Intracellulare (MAI)

Sono state riportate in letteratura solo occasionali segnalazioni di infezioni cerebrali causata da MAI (27,33,40,43).

Le forme cliniche più frequenti sono rappresentate da encefalite, meningite cronica, con febbre ma senza segni di meningismo. L'encefalo può mostrare un ispessimento del-

le leptomeningi, mentre a livello parenchimale si possono osservare aree granulose necrotiche a livello della sostanza bianca e dei nuclei della base.

I.O. Virali

Cytomegalovirus

Il cytomegalovirus presenta numerose analogie con il virus HIV: infatti dopo l'infezione primaria persiste in forma latente nei linfociti e nei monociti circolanti dei pazienti infetti; in concomitanza con una riduzione della sorveglianza immunitaria, il virus può riattivarsi e compromettere la funzione delle cellule del sistema immunitario. Quindi, come il virus HIV, il CMV è un virus immunosoppressore (105).

E' probabile che il CMV potenzi gli effetti del virus HIV sul sistema immunitario. L'infezione da CMV a livello del SNC è di difficile definizione poiché il quadro clinico e quello anatomico patologico si sovrappongono a quelli tipici di encefalite da HIV.

Nell'AIDS l'infezione da CMV a livello cerebrale è la più frequente tra quelle virali e solitamente è preceduta da infezioni diffuse ad altri organi. Nelle casistiche americane l'incidenza varia dal 26 al 30%, mentre in casistiche italiane (87) l'incidenza è di circa il 19%.

Le manifestazioni cliniche solitamente sono rappresentate da cambiamento del carattere, lento ma graduale declino cognitivo ad esordio subdolo, spesso associati a cefalea, crisi convulsive, deficit stenici globali o focali e segni di liberazione frontali.

Questa forma, che clinicamente si esprime con un quadro di demenza, anatomopatologicamente si caratterizza per la presenza di focolai di necrosi emorragica corticale o periventricolare e aree di rammollimento della sostanza bianca. Istologicamente (106) si osservano noduli microgliali (NMG), singoli o multipli diffusi a tutta la corteccia ed in minor misura alla sostanza bianca, ai nuclei della base ed al tronco; all'interno dei noduli si osservano cellule con le tipiche inclusioni, anche se non sono sempre evidenziabili (89). Spesso a tali lesioni sono associati processi infiammatori a carico dell'ependima ventricolare; in tale sede si osservano quadri di ependimite necrotizzante con infiltrati infiammatori e gliosi subependimale marcata; spesso associata a vasculite.

Inoltre il CMV, oltre a questa azione diretta e peculiare a carico del SNC, esplica anche un'azione sinergica con il virus HIV nel determinare il complesso quadro sintomatologico associato alla encefalopatia subacuta (39,107).

Probabilmente il virus HIV gioca il ruolo predominante nel causare l'AIDS Dementia Complex, mentre il CMV svolge solo un ruolo marginale; questa ipotesi spiegherebbe il riscontro di inclusioni citomegaliche nel sistema nervoso centrale di alcuni pazienti affetti da encefalopatia subacuta. E' bene precisare, tuttavia, che la patogenesi dell'encefalopatia subacuta e, in modo particolare le sue possibili relazioni con il CMV, sono an-

cora oggi oggetto di discussione (107).

La diagnosi in vita di infezione del SNC da parte del CMV é, per la maggior parte dei casi, solo presuntiva. Infatti sia dati sierologici che liquorali, molto spesso non sono indicativi di un'infezione in atto, in quanto vi é una riduzione della risposta immunitaria/anticorpale. Tuttavia, dati recenti (108) hanno messo in evidenza, a livello liquorale, la presenza del DNA del CMV evidenziata con la metodica della polymerase chain reaction (PCR). Anche dal punto di vista radiologico non vi sono quadri specifici di tale infezione; il riscontro più frequente é quello dell'atrofia cerebrale cortico-sottocorticale con dilatazione del sistema ventricolare e ampliamento dei solchi. Meno frequentemente vi é il riscontro all'esame TAC cerebrale di ependimite a livello dei ventricoli laterali soprattutto in sede temporale ed occipitale. Le terapie con adenina arabinoside e con ganciclovir sembrano sortire buoni risultati su questa infezione (109).

Herpes Simplex

Raramente gli individui immunocompetenti sviluppano un'infezione del SNC causata dall'HSV 1; i soggetti immunodepressi invece possono andare incontro, a causa di una riattivazione del virus secondaria alla riduzione della sorveglianza immunitaria, o ad una grave forma di encefalite emorragica, di cui é responsabile l'HSV 2, o a forme più blande di infezione, aventi decorso subacuto o subclinico, correlate a entrambi, HSV 1 e/o HSV 2 (107). Le infezioni del SNC da parte dei virus Herpes Simplex 1 e 2 sono rare, viene riportato in letteratura una frequenza pari al 2-3%.

Il tropismo elettivo dell'Herpesvirus per la parte mediale del lobo temporale e per quella inferiore del lobo frontale dell'encefalo, dove si osservano quadri di necrosi emorragica, rende ragione del caratteristico profilo clinico della forma acuta della patologia: cefalea, alterazioni comportamentali, crisi convulsive e segni neurologici focali sono i segni più frequentemente riscontrabili. La malattia é spesso rapidamente mortale; i pochi pazienti sopravvissuti conservano sequele neurologiche permanenti.

I principali strumenti diagnostici sono: l'elettroencefalogramma che può evidenziare anomalie elettriche localizzate, la TAC che spesso dimostra aree di ipodensità nel lobo temporale e l'esame liquorale che rivela frequentemente indici di flogosi aspecifici. La forma subacuta di infezione, invece, non sembra rivelare una predilezione per il lobo temporale e si caratterizza, sul piano istopatologico, per la presenza di inclusi nucleari nelle cellule neuronali e macrofagiche, per l'assenza di necrosi emorragica e per una più blanda risposta infiammatoria (107,110): essa si manifesta, di conseguenza, con segni neurologici diffusi e meno eclatanti quali astenia, febbre, stato confusionale, letargia, atassia; la malattia presenta un decorso molto più lento e progressivo rispetto alla forma acuta.

Il frequente riscontro di forme subacute, o addirittura subcliniche, di encefalite erpetica nei soggetti immunocompromessi, soprattutto se confrontate con le forme fulminan-

ti proprie dei pazienti immunocompetenti, ha portato alcuni autori (111) a formulare l'ipotesi che della patogenesi di questa malattia non sia tanto reponsabile l'azione citopatica dell'Herpesvirus, quanto piuttosto la risposta immunitaria da quest'ultimo evocata: questa ipotesi lascia intravedere la possibilità di un futuro trattamento terapeutico con farmaci immunosoppressori (112).

Varicella Zooster

Il virus Varicella-Zooster é un Herpesvirus responsabile, nel corso dell'infezione primaria, della varicella.

Come l'Herpes Simplex tipo 1 o 2 il VZV esauritasi l'infezione primaria risale lungo le fibre nervose fino a raggiungere i gangli sensitivi dove permane in forma latente. Un eventuale calo delle difese immunitarie permette la diffusione centrifuga del virus lungo gli assoni e la riaccensione dell'infezione, la cui manifestazione più comune é la comparsa di vescicole nei dermatomeri corrispondenti al ganglio sensitivo precedentemente interessato. Nei pazienti sieropositivi invece la riaccensione dell'infezione può presentarsi come un'encefalite caratterizzata da sintomi e segni neurologici diffusi, quali confusione, delirio, allucinazione, cefalea, febbre (113).

L'incidenza di questa encefalite nei soggetti HIV positivi é molto rara e si aggira intorno al 2%. L'esame istopatologico rivela una risposta infiammatoria caratterizzata da demielinizzazione diffusa con focolai di necrosi della sostanza bianca cerebrale e del midollo spinale con inclusi eosinofili; il virus può essere isolato dal liquor e dall'encefalo.

La malattia ha spesso decorso mortale, nonostante una modesta risposta ad alcuni farmaci antivirali (ARA-A e Acyclovir) (107).

Virus di Epstein-Barr

Il virus di Epstein-Barr nei soggetti immunocompetenti é responsabile della mononucleosi infettiva, una patologia estremamente comune; i linfociti B, nei quali il virus penetra precocemente, probabilmente fungono da veicolo all'infezione primaria e da serbatoio del virus per tutta la vita del paziente.

E' probabile (107) che nei soggetti sieropositivi si verifichi il passaggio dei linfociti infetti attraverso la barriera ematoencefalica e la conseguente infezione del SNC, con la comparsa di alcune complicanze.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

Prima dell'epidemia di AIDS, circa il 60% dei casi di PML erano stati visti con disordini linfoproliferativi, il 30% associato a sindromi di immunodeficienza congenita, il 6-7% erano attribuibili a disordini mieloproliferativi e a malattie infiammatorie di tipo

granulomatoso e circa il 2% era associata a carcinoma. Con l'avvento della sindrome da immunodeficienza acquisita i casi di AIDS-PML riportati hanno superato tutte le altre categorie, infatti attualmente l'AIDS rappresenta il principale fattore di rischio della malattia: fino all'85% dei casi di PML, infatti, si verifica attualmente in corso di infezione da HIV (114). La prevalenza della malattia nei pazienti affetti da AIDS non ha una distribuzione geografica uniforme, poiché negli USA essa è stata documentata nel 3.8% dei casi (115) mentre la letteratura Europea riferisce percentuali assai maggiori: 7% in Svizzera (116) e 7.5% in Italia (117).

Tale discrepanza è verosimilmente attribuibile a fattori epidemiologici legati alla diversa distribuzione dell'infezione da JCV (118). La maggior parte dei quadri di PML sono causati da papova JC virus. La variante SV40 è stata descritta in pochi casi di non AIDS-PML. Il virus esiste ed è presente in forma latente nella maggior parte della popolazione. Le manifestazioni dell'infezione si rendono evidenti in presenza di immunosoppressione. Il virus può essere riconosciuto, attraverso il microscopio elettronico, nei nuclei dei oligodendrociti e nel citoplasma degli astrociti.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva si manifesta clinicamente con deficit focali lentamente evolventi verso l'exitus (8,23,24,27,30,33,40,47,52,113,119,120). Le manifestazioni cliniche e l'evoluzione della PML nei pazienti con AIDS non sono differenti da quelle osservate in altri pazienti immunodepressi (33); infatti hanno come caratteristica distintiva il fatto che spesso si associano ad altre patologie come l'encefalite da HIV, i linfomi o la toxoplasmosi e inoltre si presenta quando la conta linfocitaria CD4+ è molto bassa. Sintomi e segni di lesione di uno o più emisferi sono più comuni come manifestazioni cliniche (come emiparesi, tetraparesi, emianopsia o quadrantopsia).

L'aspetto neuroradiologico delle lesioni è considerato altamente significativo (115,121) poiché nella grande maggioranza dei casi esso è patognomonico della malattia; il riscontro infatti alla TAC di lesioni focali multiple, ipodense corticali e sottocorticali, che non si modificano dopo somministrazione del mezzo di contrasto e che non esercitano effetto massa dovrebbero suggerire la diagnosi di PML. La RMN ha una sensibilità ed una specificità maggiori rispetto alla TAC nell'identificare le lesioni della PML e permette di evidenziare come queste ultime si collochino soprattutto a livello della giunzione tra sostanza grigia e sostanza bianca (122).

Il liquor è spesso normale (27,40,123), oppure è presente una discreta iperproteinorachia, con aumento delle gammaglobuline (27); talvolta sono presenti bande oligoclonali (27,120). La metodica di amplificazione del genoma virale mediante Polymerase chain reaction (PCR), si è rivelata uno strumento diagnostico assai sensibile e specifico (124).

Nelle fasi iniziali della malattia, l'EEG può evidenziare un rallentamento del ritmo di fondo, oppure dei focolai di onde theta o di complessi lenti bifasici, quali si riscontrano

anche nell'encefalopatia da HIV. Con il progredire dell'infezione, invece, si osserva di norma un peggioramento del tracciato per la comparsa di importanti anomalie focali all'elettrogenesi (125).

L'esame macroscopico dell'encefalo evidenzia aree granulose di colorito giallastro che interessano la sostanza bianca biemisferica con estensione talvolta ai nuclei della base, al tronco, al cervelletto ed al midollo spinale. Microscopicamente si nota all'interno di questa estesa demielinizzazione la presenza di macrofagi schiumosi, bi- o trinucleati, astrociti giganti e numerosi oligodendrociti dismorfici (89). Un aspetto peculiare della PML AIDS correlata è la presenza di cellule infiammatorie perivascolari attribuite da alcuni autori alla sottostante encefalite da HIV (126). Vi è da segnalare che molto spesso vengono riscontrate alterazioni anche a livello della sostanza grigia, riprova del fatto che normalmente nei pazienti AIDS il quadro di PML rappresenta una maggiore aggressività.

Neoplasie

La genesi di neoplasie nei soggetti immunosoppressi non è stata ancora completamente chiarita. Riportiamo le principali ipotesi formulate in merito:

1. il calo della sorveglianza immunitaria potrebbe essere implicato nella mancata distruzione di cellule neoplastiche circolanti (127).
2. la compromissione del sistema immunitario potrebbe permettere l'infezione da parte di virus oncogeni, quali il virus di Epstein-Barr, ritenuto da molti autori responsabile della genesi del sarcoma di Kaposi (128).
3. alcuni disordini linfoproliferativi potrebbero emergere, quali conseguenze delle alterazioni immunitarie e della continua sollecitazione dell'apparato immunopoietico caratteristica dell'infezione da HIV (127).

Il SNC, in virtù dell'assenza del drenaggio linfatico e della copertura offerta dalla barriera ematoencefalica, permette lo sviluppo di "santuari" di cellule neoplastiche (127) difficilmente aggredibili dalla clearance immunitaria; questo è il motivo per cui i tumori vengono frequentemente riscontrati a livello nervoso.

L'incidenza di tumori maligni nei pazienti affetti da AIDS è stimata globalmente intorno al 30-40%. Di questi tumori circa l'80-90% sono costituiti da linfoma non Hodgkin e sarcoma di Kaposi mentre la rimanente percentuale è costituita da linfomi Hodgkin, carcinomi epidermoidi diffusi al capo, al collo ed al cavo orale (129).

Linfoma non Hodgkin (LHN)

I LNH nei soggetti immunodepressi superano di gran lunga i linfomi di Hodgkin al contrario di quanto accade nella popolazione generale; la differenza è ancora più evidente negli individui di giovane età (129).

La localizzazione primaria del linfoma a livello cerebrale mostra un'incidenza che va-

ria dal 3 al 36% nelle diverse casistiche riportate (4,9,11,22,34,36,38,42,47,60,64,76,88,92,93).

Confrontato con il linfoma non Hodgkin nei pazienti immunocompetenti, il linfoma dei soggetti immunocompromessi si contraddistingue per (130):

- la gravità maggiore della patologia al momento della diagnosi;
- la più frequente disseminazione in sedi extralinfonodali;
- la più alta incidenza della forma primitiva a livello cerebrale della malattia;
- la ridotta risposta alla terapia radiante.

Sotto il profilo anatomo-patologico le principali cellule neoplastiche riscontrate sembrano originare dai linfociti B (127). In corso di AIDS si è verificato un importante aumento delle localizzazioni dei linfomi a livello del SNC che vengono distinti in linfoma primitivo del SNC e coinvolgimento neurologico metastatico in corso di linfoma sistemico.

Linfoma cerebrale primitivo

Il linfoma primitivo del SNC è una rara neoplasia che rappresenta meno dell'1,5% dei tumori primitivi cerebrali (65): il rischio stimato per i soggetti immunocompetenti di sviluppare la suddetta eteroplasia è dello 0.03-0.2%, contro l'1.5% dei soggetti con AIDS (65).

Il linfoma primitivo rappresenta, per frequenza nell'ambito della sindrome da immunodeficienza acquisita, la seconda patologia cerebrale dopo la toxoplasmosi e costituisce il 20% del totale dei linfomi non Hodgkin ed il 90% dei tumori endocranici (129).

I linfomi primitivi del SNC in pazienti con AIDS sono di solito del tipo a grandi cellule (34); a differenza dei linfomi sistemici che coinvolgono prevalentemente le leptomeningi, questi linfomi primitivi del SNC si presentano come tumori intraparenchimali (33,34,131) e si localizzano preferibilmente nella sostanza bianca periventricolare, nei gangli della base, nel talamo, nel corpo calloso e nel cervelletto (27).

Come le altre lesioni intracraniche occupanti spazio, anche il linfoma produce segni neurologici focali; sono da segnalare, per la loro maggior frequenza di presentazione: stato confusionale, letargia, declino delle funzioni cognitive, segni neurologici focali, crisi convulsive e segni di ipertensione endocranica (127).

Le immagini radiologiche svelano spesso una o più lesioni ipodense, meglio evidenziabili dopo iniezione del mezzo di contrasto; l'esame liquorale può evidenziare solo dei dati aspecifici come l'aumento della proteinorachia e lieve pleiocitosi (linfociti) mentre raramente vi è riscontro di cellule neoplastiche. Tale esame risulta importante ai fini di escludere altre diagnosi, soprattutto la toxoplasmosi cerebrale, la criptococcosi cerebrale e le metastasi di linfoma sistemico (65). La biopsia cerebrale è necessaria per una accurata diagnosi pre-mortem.

Sebbene il linfoma primitivo cerebrale del SNC sia radiosensibile, i dati prognostici sono sconsolanti: nessun paziente sopravvive dopo i 5 mesi dall'esordio della sintomatologia neurologica (127).

La malattia si manifesta con una sintomatologia neurologica suggestiva di processo espansivo intracerebrale (27); spesso è presente un coinvolgimento dei nervi cranici (24,33); le alterazioni dello stato di coscienza sono frequenti (27). I linfomi cerebrali associati ad AIDS progrediscono rapidamente e conducono all'exitus se non viene istituita una appropriata terapia (24).

La diagnosi è difficile, dato il grande numero delle affezioni occupanti spazio che possono colpire il SNC in corso di AIDS; spesso i linfomi cerebrali, per la difficile diagnosi clinica differenziale con le malattie opportunistiche che coinvolgono il SNC, sono diagnosticati all'autopsia (34,130).

Il liquor può contenere un elevato livello di proteine ed una ridotta quantità di glucosio, ma spesso è normale (7,24,33,40).

La TAC può mostrare aree ipodense con aumento del contrasto periferico (24,27,28,47,131), ed allora è difficile differenziarle dalle lesioni nodulari della neurotoxoplasmosi (131,132); oppure può mostrare iperdensità omogenee (40), singole o multiple (131), con frequente edema perilesionale; in qualche caso la TAC può essere normale (33). La RMN non è di aiuto nella diagnosi differenziale, ma può mostrare lesioni non evidenziabili alla TAC, in siti più aggredibili con la biopsia (131): questa fornirà la certezza diagnostica (47,92,93,131,132).

Sarcoma di Kaposi

Il sarcoma di Kaposi (KS) è una manifestazione molto frequente in corso di AIDS però le forme disseminate, rapidamente evolutive, sono poco frequenti. Il coinvolgimento cerebrale da metastasi cerebrali appare particolarmente raro (27,33,93).

La sintomatologia clinica ed il quadro neuroradiologico sono quelli di un processo espansivo con sintomi che sono correlati alla sede della metastasi (sono stati descritti sintomi come atassia, cefalea, letargia, confusione, tintinnii, allucinazioni ecc.) (27,47).

La diagnosi è confermata solo all'esame istologico e quindi solitamente post mortem (27).

APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE CON INTERESSAMENTO NEUROLOGICO IN CORSO DI INFEZIONE DA HIV

Data l'ampia gamma di patologie neurologiche descritte in corso di sindrome da immunodeficienza acquisita, nell'approccio diagnostico è necessario in primo luogo esclu-

dere la presenza di patologie neurologiche potenzialmente trattabili, in particolare la toxoplasmosi ed i linfomi cerebrali (133).

Nel paziente con infezione da HIV si possono osservare cinque sindromi neurologiche principali:

- anomalie neurologiche focali,
- encefalopatia diffusa,
- sindrome meningea,
- mielopatia,
- neuropatia (a carico dei nervi cranici o periferici).

Anomalie neurologiche focali

In presenza di sintomi focali (emisindrome motoria e/o sensitiva, emianopsia, afasia, convulsioni, mioclono) è necessario ricercare la presenza di una lesione cerebrale occupante spazio.

L'esame che fornisce maggiori indicazioni è la tomografia assiale computerizzata (TAC) cerebrale, diretta e con mezzo di contrasto. Lesioni focali multiple localizzate alla sostanza bianca che fissano il mezzo di contrasto (mdc), oppure alla sostanza grigia (in particolare ai gangli della base) indipendentemente dalla fissazione del mdc, sono caratteristiche della toxoplasmosi (40). Queste lesioni tipicamente captano maggiormente il mdc alla periferia assumendo un aspetto ad anello. Le lesioni linfomatose sono più spesso singole, non hanno una sede preferenziale e fissano omogeneamente il mdc.

Lesioni singole localizzate alla sostanza bianca che non fissano il mdc possono essere dovute alla encefalopatia multifocale progressiva oppure alla encefalite subacuta. Infine, possono essere evidenziabili alla TAC lesioni caratteristiche di infarto o emorragia cerebrale; in questi casi può essere indicata l'esecuzione di un'angiografia per identificare la sede di interessamento vascolare.

La risonanza magnetica nucleare (RMN) è stata ancora poco studiata in questi pazienti, ma fornisce elementi diagnostici ulteriori rispetto alla TAC. In una casistica la RMN ha evidenziato la presenza di lesioni focali, come quelle della leucoencefalopatia multifocale progressiva, che non erano state evidenziate alla TAC (43).

L'esame del liquido cerebrospinale (LCS) è indicato solo in assenza di lesioni focali alla TAC cerebrale, ed è utile per la diagnosi di processi infettivi (criptococco, TBC) o neoplastici; cellule maligne possono comunque raggiungere il LCS solo se la neoplasia comunica con le leptomeningi (130). Sia nella toxoplasmosi che nella maggior parte dei casi di linfoma il LCS presenta solo alterazioni aspecifiche, come un modesto aumento delle proteine e delle cellule mononucleate.

L'elettroencefalogramma è un'ulteriore indagine non invasiva che permette di confermare la presenza di una lesione focale o di segni di sofferenza cerebrale diffusa, ma

nella maggior parte dei casi in cui l'obiettività evidenzia anomalie neurologiche focali non fornisce informazioni aggiuntive rispetto al reperto clinico e alla TAC.

Gli esami sierologici possono essere utili per confermare l'ipotesi di una toxoplasmosi cerebrale. Alcuni autori (135) consigliano la biopsia, se la sede è accessibile senza un rischio eccessivo per il paziente, in tutti i casi in cui la TAC evidenzia lesioni focali multiple suggestive di una toxoplasmosi, cioè in presenza di lesioni della sostanza grigia o lesioni della sostanza bianca che fissano il mezzo di contrasto (se la sierologia è indicativa di un'infezione acuta da toxoplasma) oppure di lesioni della sostanza grigia con aspetto ad anello dopo somministrazione di mdc (se sono dosabili, ma a basso titolo, IgG anti-toxoplasma); essi propongono di istituire una terapia empirica anti-toxoplasma solo se la conferma biotica non è effettuabile. Altri autori suggeriscono di iniziare la terapia specifica con pirimetamina e sulfadiazina, riservando la biopsia ai pazienti con lesioni singole o in assenza di IgG anti-toxoplasma (40) e a quelli in cui non si osserva un miglioramento clinico o radiologico dopo quindici giorni di terapia.

Se si verifica un deterioramento delle condizioni cliniche o un peggioramento evidenziabile con indagini neuroradiologiche deve essere preso in considerazione l'intervento neurochirurgico.

Encefalopatia diffusa

L'interessamento neurologico in assenza di segni neurologici focali è stato probabilmente sottostimato, e spesso la sintomatologia dei pazienti con AIDS viene genericamente attribuita a fattori aspecifici come lo stress, l'isolamento sociale o la psicopatologia di base del soggetto (136). Esistono comunque dei criteri clinici per differenziare, almeno presuntivamente, i disturbi organici da quelli psicogeni.

La patologia neurologica più frequente in pazienti con infezione da HIV consiste in un'encefalopatia diffusa (AIDS dementia complex) con disturbi del comportamento, deterioramento intellettivo, disturbi di memoria, sindrome depressiva, deliri ed allucinazioni. Questa sintomatologia richiede un esame neurologico, neuromotorio e psichiatrico accurato, e non sempre è facile distinguere la patologia psicogena da quella organica.

L'esame neurologico in questi pazienti dovrebbe comprendere una attenta valutazione dell'atteggiamento, del linguaggio, della coordinazione psicomotoria, dell'orientamento spazio-temporale, della memoria e delle funzioni cognitive del paziente. Lievi deficit cognitivi possono essere evidenziati solo con appropriati test neuropsicologici.

La sintomatologia più frequente nell'encefalopatia è una demenza che incomincia con un modesto deficit di concentrazione e di memoria, e progredisce nel giro di settimane o, più spesso, di alcuni mesi fino ad una grave compromissione cognitiva globale. Una compromissione intellettiva sarebbe presente nella maggior parte dei pazienti con AIDS, dal 50 al 70% secondo alcuni autori (137).

L'assenza di un deficit cognitivo comunque non esclude un fattore organico come causa di compromissione delle funzioni superiori (138). Tipicamente, la demenza ha un esordio insidioso, senza alterazioni del sensorio e con modesti deficit cognitivi, come l'incapacità di ritenere nuove informazioni e il disorientamento temporale con turbe della memoria a breve e a lungo termine.

I criteri diagnostici per la demenza secondo il DSM-III sono riportati in tabella 3. La demenza andrebbe principalmente differenziata dalla depressione psicogena spesso osservata in questi pazienti. La diagnosi di depressione è resa difficile dal fatto che alcuni sintomi caratteristici, come l'astenia, i disturbi del sonno e l'anoressia possono anche essere causati dall'infezione da HIV stessa. Sintomi che depongono per una sindrome depressiva sono: scarsa autostima, sensazione di fallimento, perdita di interesse per le relazioni interpersonali, idee di suicidio, scarsa capacità di concentrazione e crisi di pianto frequenti. Una storia di crisi depressive, di trattamenti psichiatrici o di tentativi di suicidio depone per una sindrome depressiva piuttosto che per la demenza. Non sempre comunque, specialmente nelle fasi precoci, le due forme possono essere differenziate sulla base dei soli criteri clinici, e può essere necessaria l'esecuzione di test neuropsicologici.

E' stata inoltre descritta nei pazienti con AIDS una sindrome delirante (136-138), ad esordio rapido (da poche ore a qualche giorno), con alterazioni del ciclo sonno-veglia, allucinazioni uditive o visive e un obnubilamento del sensorio che rende impossibile l'effettuazione di test per valutare il livello intellettuale.

Talvolta questi pazienti presentano spunti paranoidi nei confronti del personale sanitario (138). I criteri diagnostici del delirio secondo il DSM-III sono riportati in tabella 4.

Spesso il delirio è sostenuto da patologie organiche (infezioni o tumori cerebrali, alterazioni metaboliche, effetti tossici di farmaci) suscettibili di un intervento terapeutico (136,137). In molti casi l'eziologia è multipla, e la comparsa del delirio può essere il segnale di un aggravamento delle condizioni cliniche generali del malato. In presenza di una sindrome delirante si dovrebbe sempre ricercare un interessamento organico, in quanto la risposta psicologica alla malattia e all'ambiente ospedaliero è in grado di esacerbare la sintomatologia delirante nei pazienti con AIDS ma non è mai stato dimostrato che possa produrla direttamente (136).

Numerosi test neuropsicologici sono stati suggeriti per la valutazione dello stato mentale dei pazienti con infezione da HIV. Il "mini-mental state" di Folstein (139) può essere utile per uno screening iniziale, anche se non è in grado di evidenziare deficit modesti. Per un esame più approfondito può essere utile una batteria completa di test neuropsicologici.

L'elettroencefalogramma fornisce ulteriori indicazioni per differenziare la patologia psicogena da quella organica. Nell'encefalopatia da HIV l'aspetto che si osserva nella maggior parte dei casi è quello di un rallentamento diffuso (137), anche se occasional-

mente l'EEG non evidenzia alcuna alterazione in questi pazienti (41,134).

L'esame del LCS è utile per escludere la presenza di un interessamento infettivo a livello delle meningi, che può in alcuni pazienti manifestarsi con una sintomatologia a carico delle funzioni superiori senza chiari segni meningei.

Un reperto normale o il riscontro di atrofia cerebrale diffusa alla TAC sono caratteristici dell'AIDS dementia complex ma possono essere osservati anche in corso di meningite virale o da criptococco, di infezione tubercolare e anche di linfoma cerebrale. Un reperto normale alla TAC è inoltre caratteristico dell'interessamento neurologico in corso delle alterazioni metaboliche che spesso si osservano nei pazienti con AIDS: ipossia, alterazioni elettrolitiche, effetti tossici dei farmaci, anemia, insufficienza renale e/o epatica (136). Tutte queste condizioni andranno quindi ricercate mediante opportuni accertamenti anamnestici, obiettivi e di laboratorio. La TAC quindi non fornisce generalmente ulteriori informazioni nei pazienti con encefalopatia, ma andrebbe comunque effettuata per escludere la presenza di lesioni focali.

Tabella 1 : Quadri clinici neurologici causati dall'azione diretta del virus HIV

Sistema Nervoso Centrale	Meningite Encefalite Subacuta Mielopatia
Sistema Nervoso Periferico	Neuropatia Miopatia

Tabella 2 : Cause secondarie di patologia cerebrale in corso di infezione da HIV

<i>Agenti Opportunisti</i>	
Protozoi	Toxoplasma Gondii
Miceti	Cryptococcus Neoformans Candida Albicans Aspergillus Fumigatus Coccidioides Immitis Histoplasma Capsulato
Batteri	Listeria Monocytogenes Treponema Pallidum
Mycobatteri	Mycobacterium Tuberculosis Mycobacterium Avium intracellulare
Virus	Cytomegalovirus Herpes Simplex Herpes Varicella Zooster Virus Epstein-Barr Papovavirus
<i>Neoplasie</i>	
Linfoma	Linfoma non Hodgkin Linfoma cerebrale primitivo
Sarcoma di Kaposi	

Tabella 3: Criteri diagnostici per la demenza (da DSM-III)

- a. Perdita delle facoltà intellettive di grado tale da interferire con le attività sociali o professionali.
- b. Deficit di memoria.
- c. Almeno uno dei seguenti elementi:
 - 1. deficit del pensiero astratto, riscontrabile nell'interpretazione letterale dei proverbi, nell'incapacità a cogliere somiglianze e differenze fra parole correlate, nella difficoltà a definire parole e concetti, ed in altre prove simili;
 - 2. deficit di giudizio critico;
 - 3. altre turbe delle funzioni corticali superiori, come afasia (disturbo del linguaggio legato a disfunzione cerebrale), aprassia (incapacità di eseguire attività motorie nonostante l'integrità della comprensione e della motricità), agnosia (incapacità di riconoscere o identificare oggetti nonostante l'integrità delle funzioni sensitive), "aprassia costruttiva" (per esempio incapacità a ricopiare figure tridimensionali ed a mettere insieme dei blocchi, o ad ordinare dei bastoncini secondo schemi prestabiliti);
 - 4. modificazioni di personalità, come, per esempio, alterazione o accentuazione di tratti premorbosi.
- d. Assenza di obnubilamento della coscienza (cioè mancata rispondenza ai criteri diagnostici per Delirium o Intossicazione, benchè questi quadri si possano sovrapporre).
- e. Uno dei seguenti elementi:
 - 1. dimostrazione fondata sull'anamnesi, sull'esame clinico, sugli esami di laboratorio, di un fattore organico specifico eziologicamente correlato al disturbo;
 - 2. presunzione, in assenza di tale dimostrazione, di un fattore organico necessario allo sviluppo della sindrome, allorchè vi siano fondate ragioni per escludere situazioni diverse dai Disturbi Mentali Organici, e allorchè l'alterazione comportamentale sia rappresentata da un deficit intellettuale in diverse aree.

Tabella 4: Criteri diagnostici per il delirium (da DSM-III)

- a. Obnubilamento della coscienza (ridotta consapevolezza dell'ambiente circostante), con diminuita capacità di spostare, focalizzare e mantenere l'attenzione agli stimoli ambientali.
- b. Almeno due dei seguenti elementi:
 - 1. turbe della percezione: false interpretazioni, illusioni o allucinazioni;
 - 2. linguaggio talora incoerente;
 - 3. disturbi del ciclo sonno-veglia con insonnia o con sonnolenza diurna;
 - 4. attività psicomotoria aumentata o diminuita.
- c. Disorientamento e deficit della memoria (se valutabile).
- d. Sintomatologia clinica a rapido sviluppo (generalmente ore o giorni) e con tendenze alla fluttuazione circadiana.
- e. Dimostrazione fondata sull'anamnesi, sulla obiettività clinica, o sugli esami di laboratorio, di uno specifico fattore organico eziologicamente correlato al disturbo.

Bibliografia

1. Gallo R, Salahuddin SZ, Popovic M et al.: Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-503.
2. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC.: Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984;224:497-500.
3. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC.: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984;224:506-508.
4. Schupbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo RC.: Serological analysis of subgroup of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS. *Science* 1984;224:503-505.
5. Ho DD, Rota TR, Scooley R et al.: Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1498-1504.
6. Shaw GM, Harper ME, Hahn B» et al.: HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 1985;227:177-182.
7. Resnick L, di Marzo-Veronese F, Schupbach et al.: Intrablood-brain-barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1498-1504.
8. Gabuzda DH, Ho DD, de la Monte SM, Hirsch MS, Rota TR, Sobel RA.: Immunohistochemical identification of HTLV-III antigen in brains of patients with AIDS. *Ann. Neurol.* 1986;20:289-295.
9. Levy JA, Shimabukuru J, Hollander H, Mills J, Kaminsky L.: Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms. *Lancet* 1985;II:586-588.
10. Black PH: HTLV-III, AIDS, and brain. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:1538-1540.
11. Gonda MA, Wong-Staal F, Gallo RC, Clements JE, Narayan O, Gilden RV.: Sequence Homology and morphologic similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus. *Science* 1985;227:173-177.
12. Fournier JG, Tardieu M, Lebon – et al.: Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N. Engl. J. Med.* 1985;313:910-5.
13. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC.: Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1987;317:278.
14. Dal Canto M.: La neuropatologia dell'AIDS. In: AA VV. AIDS: malattia multidisciplinare; attività e prospettive. Tirrenia (Pisa) 9-10/4/1988.
15. Pumarola-Suna T, Navia BA, Cordon-Cardo C et al.: HIV antigen in brains of patients with the AIDS dementia complex. *Ann. Neurol.* 1987;21:490-6.
16. Gyorkey F, Melnick JL, Gyorkey P.: Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J. Infect. Dis.* 1987;155:870-76.
17. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA et al.: Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of AIDS patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986;83:7089-93.
18. Gurney ME, Heinrich SP, Lee MR et al.: Molecular cloning and expression of neuroleukin, a neurotrophic factor from spinal and sensory neurons. *Science* 1986;234:566-74.
19. Gurney MF, Apatoff BR, Spear GT et al.: Neuroleukin: a lymphokine product of lecitin-stimulated T cells. *Science* 1986;234:574-81.

20. Pert CB, Hill JM, Ruff MR et al.: Octopeptides deduced from the neuropeptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potently inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T-cell infectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1986;83:9254-8.
21. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R.: Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann. Int. Med.* 1986;105:210-213.
22. Bredesen DE, Messing R: Neurological syndromes heralding the acquired immune deficiency syndrome. *Ann. Neurol.* 1983;14:141.
23. Britton CB, Marquardt MD, Koppel B, Garvey G, Miller JR: Neurological complications of the gay immunosuppressed syndrome: Clinical and pathological features. *Ann. Neurol.* 1982;12:80.
24. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA.: AIDS eziologia, diagnosi, trattamento e prevenzione. Piccin 1986.
25. Gopinathan G, Laubenstein LJ, Mondale B, Krigel RL.: Central nervous system manifestations of the acquired immunodeficiency (AID) syndrome in homosexual men. *Neurology* 1983;33 (suppl.2):105.
26. Herman P.: Neurologic complications of acquired immunologic deficiency syndrome. *Neurology* 1983;33 (suppl.2):105.
27. Katlama C, Matheron S, Gaultier T, Rozembaum W, Brucker G, Saimot AG.: Manifestations neurologiques du SIDA, in "Syndrome immuno deficitaire acquis". Doin Editeurs 1986;81-99.
28. Pitlik SD, Fainstein V, Bolivar R, et al.: Spectrum of central nervous system complications in homosexual men with acquired immune deficiency syndrome. *J. Inf. Dis.* 1983;148:771-772.
29. Salahuddin SZ, Markham PD, Redfield RR et al.: HTLV-III in symptom-free sieronegative persons. *Lancet* 1984;II:1418-1420.
30. Berger JR, Moskowitz L, Fischl M, Kelley RE: The neurologic complications of AIDS: frequently the initial manifestation. *Neurology* 1984;34 (suppl.1):134-135.
31. De La Monte SM, Ho DD, Schooley RT et al.: Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 1987;37:562-9.
32. Jordan BA, Posner JB.: "Subacute encephalitis" in acquired immune deficiency syndrome (AIDS): clinical findings in 18 patients. *Neurology* 1984;34(suppl.1):135.
33. Levy RM, Bredesen DE, Roseblum ML.: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCFS and review of the literature. *J. Neurosurg.* 1985;62:475-495.
34. Mansi L, Catalano M, Salvatore M.: Complicanze neurologiche dell'AIDS, in "Sindrome di immunodeficienza acquisita e sarcoma di kaposi". USES, Firenze, 1986.
35. McArthur JC.: Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 1987;66:407-37.
36. Navia BA, Jordan BD, Cho ES, Petito CK, Price RW.: AIDS dementia: clinical-pathological analysis. *Neurology* 1985;35(suppl.1):145.
37. Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW.: The AIDS dementia complex:II. Neuropathology. *Ann. Neurol.* 1986;19:525-535.
38. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW.: Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:874-879.
39. Price RW, Brew B, Sidtis J, et al.: The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988;239:586.
40. Snider WD, Simpson DR, Nielsen S et al.: Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann. Neurol.* 1983;14:403-418.
41. Holland JC, Tross S.: The psychosocial and neuropsychiatric sequelae of the acquired im-

- munodeficiency syndrome and related disorders. *Ann. Inter. Med.* 1985;103:760-764.
42. Navia BA, Price RW.: The acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as the presenting or sole manifestation of human immunodeficiency virus infection. *Arch. Neurol.* 1987;44:65-69.
43. Berger JR, Resnick L: HTLV-III/LAV-related neurological disease. In Broder S. Ed. *AIDS: modern concepts and therapeutic challenges*. Marcel Dekker, inc. New York 1987:263-83.
44. Ho DD, Sarngadharan MG, resnick L, diMarzo-Veronese F, Rota TR, Hirsch MS.: Primary human T-lymphotropic virus type III infection. *Ann. Int. Med.* 1985;103:880-883.
45. CDC Classification system for HTLV-III/LAV infections. *MMWR* 1986;35:334-9.
46. CDC Revision of the CDC surveillance case definition for AIDS. *MMWR S* 1987;36:1s-15s.
47. Bredesen DE, Lipkin WI, Messing R: Prolonged, recurrent aseptic meningitis with prominent cranial nerve abnormalities: A new epidemic in gay men. *Neurology* 1983;33 (suppl.2):85.
48. Kelly WM, Brant-Zawadzki M.: Acquired immunodeficiency syndrome: Neuroradiologic findings. *Radiology* 1983;149:485-491.
49. Melbye M.: The natural history of HTLV-III infection: the cause of AIDS. *Br. Med. J.* 1986;292:5-12.
50. Adler MW: AIDS- Range and natural history of infection. *Br Med* 1987;294:1145-7.
51. Carne CA: AIDS-Neurological manifestations. *Br. Med. J.* 1987;294:1399-1401.
52. Navia BA, Jordan BD, Price RW.: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann. Neurol.* 1986;19:517-524.
53. Burgess A, Riccio M: Cognitive impairment and dementia in HIV-1 infection. *Baillière's Clinical Neurology* 1992;1:155.
54. Moeller AA, Pirke KM.: Metabolites of serotonin and catecholamines in the cerebrospinal fluid of patients in advanced stages of HIV-1 infection. *J. Neurol.* 1990;237:124.
55. Rottemberg DA, Moeller JR, Strother SC et al.: the metabolic pathology of the AIDS dementia complex. *Ann. Neurol.* 1987;22:700-706.
56. Dal Canto MC.: AIDS Dementia Complex: Pathology, pathogenesis and future directions. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1989;10:277-287.
57. Belman AL, Lantos G, Horoupian D et al.: AIDS: calcification of the basal ganglia in infants and children. *Neurology* 1986;36:1192-1199.
58. Marshall DW, Brey RL, Cahill WT, Houk RW, Zajac RA, Boswell RN.: Spectrum of cerebrospinal fluid findings in various stages of Human Immunodeficiency Virus infection. *Arch. Neurol.* 1988;45:954-958.
59. Price RW, Sidtis JJ, Brew BJ.: AIDS Dementia Complex and HIV-1 infection: a view from the clinic. *Brain Pathol.* 1991;1:155-162.
60. Enzensberger W, Fisher PA, Helm EB, Stille W.: Value of electroencephalography in AIDS. *Lancet* 1985;i:1047-1048.
61. Gabudza DH, Levy SR, Chiappa KH.: Electroencephalography in AIDS and AIDS-related complex. *Clin. EEG.* 1988;19:1-6.
62. Budka H.: Neuropathology of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Brain Pathology* 1991;1:163-175.
63. Schmidbauer M, Budka H, Okeda R, Cristina S, Lechi A, Trabattoni GR.: Multifocal vacuolar leukoencephalopathy: a distinct HIV-associated lesion of the brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 1990;16:437-443.
64. Goldstick L, Mandybur TI, Bode R.: Spinal cord degeneration in AIDS. *Neurology* 1985;35:103-106.
65. Levy RM, Bredesen DE.: Central nervous system dysfunction in Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: *AIDS and the Nervous System*. Ed. by ML Roseblum et al., Raven Press, New York. 1988;3:29-63.

66. McArthur JA, Becker JT.: Neuropsychiatric aspects of HIV-1 infection: results from the MACS. World Health Organization Consultation on Neuropsychiatric Aspects of HIV Infection, Geneva, Switzerland, 1988. WHO Global Program on AIDS. Document 88.1.
67. Cornblath DR, Mc Arthur JC, Kennedy PGE et al.: Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann. Neurol.* 1987;21:32-40.
68. Evans BK, Donley DK, Whitaker JN.: Neurological Manifestations of Infection with the Human Immunodeficiency Viruses. In: *Infections of the Central Nervous System*. Ed. by Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, Raven Press, New York. 1991;10:201-232.
69. Miller RG, Parry GJ, Plaefl W, Lang W, Lippert R, Kiprov D.: The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve* 1988; 11:857-863.
70. Cornblath DR, Mc Arthur JC.: Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988;38:794-796.
71. Miller RG, Storey JR, Greco CM.: Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 1990;40:569-574.
72. Hauser WE, Luft BJ, Conley FK, Remington JS.: Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual and heterosexual adults. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:498-499.
73. Navia BA, Petito CK, Gold JWM, Cho ES, Jordan BD, Price RW.: Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. *Ann. Neurol.* 1986;19:224-238.
74. Post MJD, Chan JC, Hensley GT, Hoffman TA, Moskowitz LB, Lippmann S.: Toxoplasma encephalitis in haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. *AJNR* 1983;4:155-162.
75. McCabe R, Remington JS.: Toxoplasmosis: the time has come. *N. Engl. J. Med.* 1988;318:313-315.
76. Alonso R, Heiman-Patterson T, Mancall EL: Cerebral toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome. *Arch. Neurol.* 1984;41:321-323.
77. Handler M, Ho V, Whelan M, Budzilovich G.: Intracerebral toxoplasmosis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J. Neurosurg.* 1983;59:994-1001.
78. Farkash AE, Maccabee PJ, Sher JH, Landesman SH, Hotson G.: CNS toxoplasmosis in acquired immune deficiency syndrome: a clinical-pathological-radiological review of 12 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1986;49:744-748.
79. Fischl MA, Pitchenik AE, Spira TJ.: Tuberculous brain abscess and toxoplasma encephalitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1985;253:3428-3430.
80. Horowitz SL, Bentson JR, Benson F, Davos I, Pressman B, Gottlieb MS.: CNS toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch. neurol.* 1983;40:649-652.
81. Sher Hollenberg J.: Cerebral toxoplasmosis. *Lancet* 1983;I:1225.
82. Wong B, Gold JWM, Brown AE et al.: Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann. Intern. Med.* 1984;100:36-42.
83. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS.: Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252:913-917.
84. Bahls F: Cryptococcal meningitis and cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1986;49:328-330.
85. Whelan MA, Kricheff II, Handler M et al.: Acquired immunodeficiency syndrome: cerebral computed tomographic manifestations. *Radiology* 1983;149:477-484.
86. Delaney P, Neeley S, Schwartz R.: Fatal CNS toxoplasmosis in a homosexual man. *Neurology* 1983;33:926-927.
87. Danzinger A, Leibman AJ.: Cerebral toxoplasmosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Surg. Neurol.* 1983;20:332-334.
88. Holland GN, Gottlieb MS, Yee RD, Schanker HM, Pettit TH.: Ocular disorders associated

- with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1982;93:393-402.
89. Casadei GP.: Sistema Nervoso Centrale e Periferico. In: *Anatomia Patologica dell'AIDS*. Ed. by Costanzi G, Sfondrini G, Barberis M. EMSI-Roma, 1990;12:101-111.
90. Anderson KP, Atlas E, Ahern MJ, Weisbrot IM: Central nervous system toxoplasmosis in homosexual men. *Am. J. Med.* 1983;75:877-881.
91. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M et al.: Cryptococcosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Int. Med.* 1985;103:533-538.
92. Levy RM, Pons VG, Rosenblum ML.: Intracerebral-mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N. Engl. J. Med.* 1983;309:1454-1455.
93. Levy RM, Pons VG, Rosenblum ML.: Central nervous system mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J. Neurosurg.* 1984;61:9-16.
94. Pitchenik AE, Fischl MA, Walls KW.: Evaluation of cerebral-mass lesions in acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983;308:1099.
95. Pons VG, Jacobs RA, Hollander RA.: Nonviral infections of the central nervous system in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: *AIDS and the Nervous System*. Ed. by ML Rosenblum et al., Raven Press, New York. 1988;12:263-283.
96. Carne CA, Tedder RS, Smith A et al.: Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 1985;ii:1206-1208.
97. Guilloff RJ, Tan SV.: Central nervous system opportunistic infections in HIV disease: clinical aspects. *Baillière's Clinical Neurology* 1992;1:103.
98. Berger JR: Neurosyphilis in HIV-1 seropositive individuals. A prospective study. *Arch. Neurol.* 1991;48:700-2.
99. Berry CD, Hooton TM, Collier AC et al.: Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with Hiv infection. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:1587-9.
100. CDC Recommendations for diagnosing and treating syphilis in HIV-infected patients. *MMWR* 1988;37:600-8.
101. Hook EW, Marra CM.: Acquired syphilis in adults. *N. Engl. J. Med.* 1992;326:1060.
102. Katz DA, Berger JR.: Neurosyphilis in AIDS. *Arch. Neurol.* 1989;46:895-8.
103. Lukehart SA, Hook EW, Baker-Zander SA et al.: Invasion of the central nervous system by *Treponema pallidum*: implications for diagnosis and treatment. *Ann. Int. Med.* 1988;109:855-62.
104. Musher DM.: Syphilis, neurosyphilis, penicillin and AIDS. *J. Infect. Dis.* 1991;163:1201-6.
105. Rice GPA, Schrier D, Oldstone MBA.: Cytomegalovirus infects human lymphocytes and monocytes: virus expression is restricted to immediate-early gene products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984; 81:6134-6138.
106. Vinters HW, Kwok MK, Ho HW, Anders CH, Tomiyasu U, Wolfson WL, Robert F.: Cytomegalovirus in the Nervous System of patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Brain* 1989;112:245-268.
107. Dix RD, Bredesen DE.: Opportunistic viral infections in Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: *AIDS and the Nervous System*. Ed. by L. Rosenblum et al., Raven Press, New York 1988;11:221-261.
108. Cinque P, Castagna A, Vago L, Brytting M, Accordini A, D'Arminio A, Lazzarin A, Linde A, Wahren B.: Rapid diagnosis of cytomegalovirus (CMV) encephalitis in AIDS patients by DNA amplification on cerebrospinal fluid (CSF). Third European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV infection. Paris-March 12,13 1992.
109. Mar EC, Cheng JC, Huang ES.: Effect of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine on human Cytomegalovirus in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983;24:518-521.
110. Price RW, Chernik NL, Horta-Barbosa L, Posner JB.: Herpes simplex in an anergic patient.

- Am. J. Med. 1973;54:222-227.
111. Baringer JR: Neurobiology of Herpesviruses, workshop summary. In: The human Herpesviruses. Ed. by Nahmias AY, Dowdle WR, Schinazi RF, New York, Elsevier. 1981:567.
112. Whitley RJ, Alford CA, Hirsh MS, Schooley RT, Luby JP, Aoky FY, Hanley D, Nahmias AJ, Soong SJ.: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N. Engl. J. Med. 1986;314:144-149.
113. Ryder JW, Croen K, Kleinschmidt-DeMasters BK, Ostrove JM, Straus SE, Cohn DL.: Progressive encephalitis three months after resolution of cutaneous zoster in a patient with AIDS. Ann. Neurol. 1986;19:182-188.
114. Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR.: Pathogenesis and molecular biology of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, the JC Virus-induced demyelinating disease of the human brain. Clinical Microbiology Reviews 1992;5:49-73.
115. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJD, Dickinson G.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy associated with Human Immunodeficiency Virus infection. Ann. Int. Med. 1987;107:78-87.
- 116; Lang W, Miklossy J, Deruaz JP, Pizzolato GP, Probst A, Schaffner T, Gessaga E, Kleihues P.: Neuropathology of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): a report of 135 consecutive autopsy cases from Switzerland. Acta Neuropathol. 1989;77:379-390.
117. Boldorini R, Cristina S, Vago L, Trabattoni GR, Costanzi G: Aspetti anatomopatologici dell'infezione da JCV in soggetti con Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS). Pathologica: in press.
118. Walker DR, Padgett BL.: The epidemiology of human polyomaviruses. In Polyomaviruses and Human Neurological Diseases. New York, NY: Alan R. Liss. Inc. 1983;99-106.
119. Bedri J, Weinstein W, De Gregorio P, Verity MA: Progressive multifocal leukoencephalopathy in acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 1983;309:492-493.
120. Miller JR, Barret RE, Britton CB et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. N. Engl. J. Med. 1982;307:1436-1438.
121. Mark AS, Atlas SW.: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in patients with AIDS: Appearance on M.R. images. Radiology 1989;173:517-520.
122. Trotot PM, Vazeux R, Yamashita HK et al.: MRI pattern of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) in AIDS. Pathological correlation. J. Neuroradiol. 1990;17:233-254.
123. Carrol BA, Lane B, Norman D, Enzmann D.: Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by computed tomography. Radiology 1977;122:137-141.
124. Henson J, Rosenblum M, Armstrong D, Furneaux H.: Amplification of JC Virus DNA from brain and cerebrospinal fluid of patient with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Neurology 1991;41:1967-1971.
125. Thomas P, Pesce A, Cassuto JP, Quaranta JF.: Leukoencephalite multifocale progressive. In Systeme nerveux et infection par le VIH. Ed. by Thomas P, Pesce A, Cassuto JP, Quaranta JF, Maason 1991, Paris pag. 58-65.
126. Aksamit AJ, Gendelman HE, Orenstein JM, Pezeshkpour GH.: AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): comparison to non-AIDS PML with in situ hybridization and immunohistochemistry. Neurology 1990;40:1073-1078.
127. Yuen Tat So, Choucair A, Davis RL, Wara WM, Ziegler JL, Sheline GE, Beckstead JH.: Neoplasms of the central nervous system in Acquired Immunodeficiency Syndrome. In: AIDS and the Nervous System. Ed. by ML Rosenblum, Raven Press, New York. 1988;13:285-300.
128. Ziegler JL, Levy JA.: Acquired Immunodeficiency Syndrome and cancer. In: Advanced in Viral Oncology. Viruses as the causative agents in naturally occurring tumors. Ed. by G. Klein, New York, Raven Press, 1985;5:239-256.

129. Oreste PL, Costantini M.: Linfomi nella sindrome da immunodeficienza acquisita. In: Anatomia Patologica dell'AIDS. EMSI, Roma. 1990;20:179-186.
130. Ioachim HL, Cooper MC, Hellman GC.: Lymphoma in men at high risk for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). A study of 21 cases. *Cancer* 1985;56:2831-2842.
131. So YT, Beckstead JH, Davis RL.: Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann. Neurol.* 1986;29:566-572.
132. Snider WD, Simpson DM, Aronik KE, Nielsen SL.: Primary lymphoma of the nervous system associated with acquired immune-deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983;308:45.
133. Katz BZ, Andiman WA, Eastman R, Martin K, Miller G.: Infection with two genotypes of Epstein-Barr virus in an infant with AIDS and lymphoma of the central nervous system. *J. Infect. Dis.* 1986;153:601-604.
134. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB.: Malignant cells in cerebrospinal fluid: the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology (NY)* 1979;29:1369-75.
135. Carthier JP.: Manifestations neurologiques du SIDA. *Concours med* 1986;108-104:3809-1.
136. Loewenstein RJ.: Evaluation et traitement des complications neuropsychiatriques du syndrome d'immunodeficienciae acquise. *Med. et Hyg.* 1987;45:2133-37.
137. Tucker S.: The role of psychiatry in AIDS. In: Focus, AIDS health project, university of California-San Francisco 1986;1:2-3.
138. Hoffman RS.: Neuropsychiatric complications of AIDS. *Psychosomatics* 1984;25:393-400.
139. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.: Mini-mental state: a practical method for grading cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Press* 1975;12:189-97.