

## **Zaburzenia neuropoznawcze w przebiegu zakażenia wirusem HIV**

### **HIV-associated neurocognitive disorders**

Sylwia Kalinowska, Beata Trzeźniowska-Drukała, Jerzy Samochowiec

Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

#### **Summary**

HIV infection is an important medical and social problem. In Poland, similarly to other countries, patients with HIV infections are mostly young people. Apart from typical immunologic pathologies, the HIV infection leads to some neurocognitive, motoric and behavioral disorders. The aim of this paper is to present the up-to-date knowledge of HIV-associated neurocognitive disorders (HAND).

**Słowa kluczowe:** zaburzenia poznawczo-ruchowe w zakażeniu HIV  
**Key words:** HIV-associated cognitive motor complex

#### **Wstęp**

Zaburzenia neuropoznawcze są powszechne wśród pacjentów zakażonych HIV (human immunodeficiency virus). HIV-demencja, HIV-demencja kompleks (HIV-associated dementia HAD) i HIV-encefalopatia (HIV-encephalopathy HIE) to terminy stosowane zamiennie od 1980 r. do określenia triady zaburzeń: poznawczych, motorycznych oraz behawioralnych w przebiegu zakażenia HIV. Aktualnie definiowane są one w ramach bardziej jednolitego systemu: spektrum zaburzeń neuropoznawczych związanych z HIV (HIV-associated neurocognitive disorder HAND), co posłużyć ma identyfikacji osób, które mogą korzystać z leczenia antyretrowirusowego (zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS PTNAIDS, a także European AIDS Clinical Society EACS wdrożenie leczenia antyretrowirusowego jest wskazane u osób zakażonych HIV, z rozpoznaniem HAND, nawet jeśli nie ma innych objawów chorobowych) [1].

Wprowadzenie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART) spowodowało istotne zmniejszenie śmiertelności pacjentów zakażonych HIV. W wyniku stosowania HAART spadła również częstość występowania HAD, jednakże nie daje ona pełnej ochrony przed tą chorobą [2].

### Dane epidemiologiczne

Od początku epidemii 68 milionów ludzi na świecie zostało zarażonych wirusem HIV, a około 30 milionów osób zmarło z powodu AIDS. W 2010 roku odnotowano około 34 milionów osób żyjących z HIV, 2,7 miliona nowych zakażeń oraz 1,8 miliona zgonów związanych z AIDS [3]. Co 6 sekund na świecie ktoś zakaża się HIV, co 9 sekund jedna osoba umiera z przyczyn związanych z AIDS [4].

Według Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, od wdrożenia badań w Polsce w 1985 r. do 30 czerwca 2012 r. stwierdzono zakażenie HIV u 15 724 obywateli. Ogółem odnotowano 2 763 zachorowania na AIDS, z czego 1 162 chorych zmarło. Jednocześnie uważa się, że faktyczna liczba zakażonych HIV w Polsce może dwu-, a nawet trzykrotnie przekraczać liczbę przypadków udokumentowanych [4].

W Polsce, podobnie jak na świecie, osoby zakażone wirusem HIV to głównie ludzie młodzi. 47% wszystkich zakażeń HIV dotyczy osób pomiędzy 20. a 29. rokiem życia (7% przypadków stanowią zakażenia u osób poniżej 20. roku życia). 74% osób zakażonych HIV i chorych na AIDS jest w wieku produkcyjnym (20–49 lat). W pierwszych latach epidemii w Polsce główną drogą rozprzestrzeniania się zakażeń HIV było stosowanie dożylnych środków psychoaktywnych oraz kontakty seksualne pomiędzy mężczyznami. Od roku 2001 obserwuje się jednak zmianę. Coraz więcej osób zakaża się poprzez ryzykowne kontakty heteroseksualne (dziś to dominująca droga zakażenia, a co czwarta osoba zakażona HIV to kobieta), bez wywiadu obciążonego narkomanią dożylną. Często jednak te ryzykowne zachowania są podejmowane po przyjęciu środków psychoaktywnych innych niż narkotyki dożylnie [4]. Według informacji zbieranych w punktach konsultacyjno-diagnostycznych (PKD), w których test w kierunku HIV można wykonać bezpłatnie i anonimowo, wynika, iż w ostatnim czasie ponownie niepokojąco rośnie liczba zakażeń wśród mężczyzn homoseksualnych (MSM) [4].

### Charakterystyka wirusa

HIV należy do retrowirusów z rodzaju Lentiviridae. Częsteczką HIV ma kształt kulisty, otoczkę lipoproteinową z glikoproteinami – przezbłonową gp41 i zewnątrz-błonową gp120 łączącą się słabo z gp41, przez co cząstka gp120, uwalniana do środowiska, podobnie jak HIV może aktywować limfocyty T.

Wirus HIV wnika do komórki przy udziale receptora CD4 i koreceptorów (CCR5, CXCR4). Receptory CD4 występują na powierzchni: limfocytów, makrofagów, komórek prekursorów T w szpiku i grasicy, monocytów, eozynofiliów, komórek dendrytycznych oraz komórek mikrogleju w OUN. W wyniku połączenia CD4 z gp120 dochodzi do zmian konformacyjnych umożliwiających połączenie wirusa z koreceptorem i fuzję osłonki wirusowej z błoną komórkową [5].

Gp120 jest najważniejszym aktywatorem immunologicznym, aktywującym makrofagi, limfocyty oraz indukującym produkcję cytokin prozapalnych. Powoduje ona wydzielanie przez komórki jednojądrowe krwi obwodowej TNF- $\alpha$ , co pobudza

transkrypcję HIV. Wzrost ilości TNF- $\alpha$  jest najważniejszym pierwotnym zaburzeniem w układzie odpornościowym, prowadzącym do progresji zakażenia HIV [5].

### Specyfika zakażenia retrowirusowego w OUN

Aktualnie istnieje teoria, iż wirus HIV bezpośrednio zakaża tkankę mózgową, co potwierdzone jest jego wykryciem w centralnym układzie nerwowym, obecnością w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz uwidocznionym w mikroskopie elektronowym występowaniem wewnątrz makrofagów naciekających tkankę nerwową, które ulegając fuzji tworzą wielojądrzaste komórki olbrzymie [6].

Według jednej z hipotez „konja trojańskiego” HIV przechodzi do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) poprzez migrację zakażonych jednojądrzastych komórek krwi obwodowej przez barierę krew–mózg (BBB – blood-brain barrier), a następnie rezyduje głównie w okołonaczyniowych makrofagach i komórkach mikrogleju [7]. Jednak możliwe jest również, iż wolne cząsteczki wirusa wnikają do mózgu przez bezpośrednie przejście BBB [7, 8]. Znalaziono również dowody zakażenia HIV w astrocytach i oligodendrocytach. Neurony wydają się niezainfekowane, jednakże wskutek zakażenia odbywają się w nich procesy neurotoksyczne [7].

Po wniknięciu do OUN HIV łączy się z komórkami zawierającymi receptor CD4, powodując – poprzez nieodwracalne połączenie z kanałem wapniowym – zwiększenie zarówno ilości wapnia wewnątrzkomórkowego, jak i produkcji neurotoksyn oraz tlenu azotu. Może również przyczyniać się do zmiany metabolizmu glukozy. Po wbudowaniu do genomu gospodarza w makrofagach może być przyczyną uwalniania bardziej uszkodzających związków, jak: kwas chinolinowy, aniony nadtlencowe, cytokiny, chemokiny, eikozanoidy, może aktywować receptory dla NMDA (N-metylo-D-asparaginyanu), co prowadzi do neurotoksyczności [6].

Aktywacja mikrogleju odgrywa kluczową rolę w uszkodzeniu neuronów w OUN i występowaniu związanych z tym zaburzeń neuropoznawczych w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Różne badania wykazały szkodliwą rolę regulacyjną białka Tat [9]. Tat indukuje wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego oraz mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (ROS – reactive oxygen species), co prowadzi do zaburzenia homeostazy wapniowej oraz stresu oksydacyjnego – produkcji tlenu azotu i powstania nadtlenu azotu, przyczyniając się do śmierci komórkowej. Ponadto Tat powoduje opóźnioną depolaryzację błony mitochondrialnej, co sugeruje istotną rolę przepuszczalności błony w procesie apoptozy indukowanej Tat [10].

Białka HIV, w tym glikoproteina otoczki HIV 160 (gp160), która rozszczepia się na dwa niekowalencyjnie związane produkty (gp120 i gp41) oraz związane z HIV białko Tat, mają potencjał neurotoksyczności. Wszystkie te czynniki mogą zaburzać funkcjonowanie neuronów i gleju, promować neurodegenerację i śmierć neuronów, co z kolei prowadzi do modyfikacji architektury synaps dotkniętych zakażeniem obszarów. Pozorna zdolność HIV do ingerowania w progenitorowe komórki neuronowe może również zaburzać mechanizmy odnowy i neurogenezy w OUN. Ponadto, czynnikiem dodatkowym, uczestniczącym w procesie niszczenia limfocytów i tkanki nerwowej, jest białko FAS oraz czynniki immunologiczne, m.in. TNF $\alpha$  [6].

Charakterystyczne zmiany neuropatologiczne w badaniach autopsyjnych w HAD to encephalitis z aktywacją astrocytów, olbrzymie wielojądrowe komórki, aktywacja mikrogleju, infiltracja monocytów, uszkodzenie osłonek mielinowych, mielopatia wodniczkowa [7, 11, 12]. Mielopatia następuje zwykle jednocześnie z HAD, ale czasami rozwija się wcześniej lub bez objawów demencji manifestując się niedowładem spastycznym z ataksją czuciową [13]. HIE może być obecne w każdym obszarze mózgu.

### Zmiany neuroobrazowe

Koncepcje neuro-AIDS wyplęły pomiędzy 1983 a 1988 r. [3, 14, 15, 16, 17]. Zdefiniowano psychiczne i neurologiczne kliniczne objawy związane z zakażeniem HIV, nazywając je zbiorczo AIDS-demencja kompleks (ADC) [14–17], HIV-demencja kompleks [14–18], HIV-encefalopatia [19] lub po prostu HIV-otępienie [19, 20, 21]. Łagodniejsze formy zaburzeń poznawczych w wyniku zakażenia HIV określono jako drobne zaburzenia poznawcze i motoryczne (MCMD – minor cognitive motordisorder) [18] lub, jak wynika z najnowszego projektu badawczego, łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV (MND) [22].

Przydatnymi do uwidocznienia procesów patologicznych w OUN okazały się tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MRI) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Powinny być one wykonywane w celu wykluczenia zakażeń oportunistycznych i innych przyczyn zaburzeń poznawczych [6].

Rezonans magnetyczny (MRI) zazwyczaj demonstruje zanik zarówno korowy jak i centralny oraz odpowiadające mu powiększenie się komór i rowków [9]. Ponadto zwiększenie się sygnału widoczne jest w obrębie podkorowej istoty białej w obrazach T2-zależnych. MRI uwidacznia zmiany strukturalne w układzie nerwowym u pacjentów, którzy mają objawy somatyczne, ale nie zdradzają objawów neurologicznych [6].

Stopień nasilenia HIE waha się od łagodnych przypadków do poważnych z powszechnym stanem zapalnym i licznymi komórkami olbrzymimi. Zmiany te mogą tłumaczyć stwierdzany zakres objawów klinicznych [23]. Obecność HIE w pewnym stopniu koreluje z HAD; zaobserwowano sporadyczne przypadki obecności zmian HIE w badaniu autopsyjnym u pacjentów bez objawów klinicznych demencji przyżyciowo [23].

### HAD

HAD obejmuje trzy główne obszary: zaburzenia poznawcze, zaburzenia zachowania i zaburzenia funkcji motorycznych [8, 12, 13, 14, 20, 24]. Obserwowane objawy to m.in.: spowolnienie psychomotoryczne, apatia, bradykineza, drżenia oraz zaburzenia postawy i chodu (np. upadki, potknięcia) [25]. Początkowe objawy poznawcze często obejmują deficyty pamięci, spowolnienie myślenia, problemy z czytaniem i trudności z rozumieniem [13]. Typowe psychiczne i neuropsychiatryczne deficyty HAD charakteryzują się zaburzeniami pamięci (osłabione przypominanie), zaburzeniami możliwości

korzystania z nabytej wiedzy, zmianami zachowania i ogólnym spowolnieniem procesów myślowych [13]. W późniejszym okresie u pacjentów HIV-pozytywnych mogą dołączać się deficyty uwagi, zaburzenia koncentracji, mowy, czynności wykonawczych, przetwarzania informacji, a następnie sprawności motorycznej. Mogą pojawić się również wycofanie, objawy maniakalne, psychozy organiczne z cechami paranoicznymi, zaburzenia snu (nadmierna senność), dezorientacja, a nawet delirium – widoczna jest znaczna zmienność objawów [12, 26]. Sprawność motoryczna, funkcje wykonawcze oraz prędkość przetwarzania informacji są wśród zdolności poznawczych tymi, które ulegają największemu obniżeniu od początku zakażenia do późnego HIV [26]. Spowolnienie psychoruchowe może być predyktorem zaawansowania zajęcia OUN w przebiegu zakażenia HIV, wyprzedzając kliniczne objawy HAD o rok, 2 lata [27].

W HAD zdolność funkcjonowania maleje zmiennie, co w końcu prowadzi do wycofania u pacjenta z ciężką, globalną demencją, której często towarzyszą mielopatia wodniczkowa i neuropatie czuciowe [28].

HAD występuje u około 10–15% wszystkich osób z HIV/AIDS, częściej na późniejszych etapach choroby [29]. U chorych w późnym stadium AIDS rozpowszechnienie HAD może sięgać do 50%, a badania autopsyjne wykazały, że aż 90% pacjentów chorych na AIDS może mieć patologiczne wskaźniki HIE [12]. Łagodniejsze formy HAD występują u 30–60% osób zakażonych HIV w zależności od stadium choroby [29, 30]. Średni czas przeżycia nie leczonych pacjentów z HAD to 6–9 miesięcy [12, 20]. HAD może być jedyną manifestacją AIDS.

HIV jest prawdopodobnie główną przyczyną demencji u osób poniżej 40 r.ż. [31]. HAD stanowi niezależny czynnik ryzyka śmierci z powodu AIDS [11].

## HAND

Kryteria diagnostyczne zaburzeń neuropoznawczych związanych z zakażeniem HIV były dwukrotnie rewidowane. Ostateczna wersja została opublikowana w 2007 r. przez National Institute of Mental Health (NIMH) oraz National Institute of Neurological Diseases and Stroke. Nowe kryteria HAND podzielono na 3 kategorie:

I. Bezobjawowe zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV (*HIV-associated asymptomatic neurocognitive impairment ANI*):

- 1) lekkie deficyty poznawcze w dwóch lub więcej domenach neuropsychologicznych,
- 2) upośledzenie funkcji poznawczych nie przeszkadzające w codziennym funkcjonowaniu,
- 3) zaburzenia poznawcze nie spełniające kryteriów dla delirium lub otępienia,
- 4) brak dowodów na inną wcześniejszą przyczynę ANI [22].

II. Łagodne zaburzenia neuropoznawcze związane z HIV (*HIV-1-associated mild neurocognitive disorder (MND)*):

- 1) łagodne lub umiarkowane upośledzenie funkcji poznawczych w dwóch lub więcej domenach neuropsychologicznych,

- 2) zaburzenia poznawcze wpływające, przynajmniej w łagodnym stopniu, na wykonywanie czynności życia codziennego,
- 3) zaburzenia poznawcze nie spełniające kryteriów dla delirium lub otępienia,
- 4) zaburzenia poznawcze nie uwarunkowane innymi współistniejącymi chorobami [22].

U pacjenta występować mogą łagodne zaburzenia koncentracji uwagi lub pamięci (np. skargi na trudności w czytaniu).

### III. HIV-demencja kompleks (HIV-associated dementia HAD):

- 1) umiarkowane lub ciężkie upośledzenie funkcji poznawczych w dwóch lub więcej domenach neuropsychologicznych,
- 2) znaczne trudności w wykonywaniu czynności życia codziennego w związku z nasileniem się zaburzeń poznawczych,
- 3) zaburzenia poznawcze nie spełniające kryteriów dla delirium,
- 4) zaburzenia poznawcze nie uwarunkowane innymi współistniejącymi chorobami [22].

U pacjenta występować mogą trudności w mowie, spłycenie emocjonalne, brak spontaniczności i wycofanie społeczne.

## Diagnostyka neuropsychologiczna

Badania neuropsychologiczne są kluczowym elementem diagnozy. Odpowiednie narzędzia przesiewowe są potrzebne w celu ułatwienia rozpoczęcia leczenia. Ponieważ HAD jest opisywane jako proces podkorowy, w ocenie upośledzenia funkcji poznawczych należy sprawdzić: zapamiętywanie, przechowywanie i odtwarzanie informacji, szybkość psychomotoryczną, szybkość przetwarzania informacji oraz precyzyjne czynności ruchowe. Zespoły korowe mogą również występować, jednakże w późnym okresie choroby, i raczej związane są z zakażeniem oportunistycznym bądź procesem nowotworowym [6].

Niestety, nie opracowano dotychczas specyficznej metody diagnostycznej służącej do oceny funkcji poznawczych pacjentów zakażonych HIV. Nie jest również dostępna metoda mogąca służyć neuropsychologicznej diagnozie różnicowej HAND i innych otępień. Powszechnie używanymi w tym celu metodami klinicznymi są: MMSE (Mini Mental State Examination), HDS (HIV Dementia Scale), IHDS (International HIV Dementia Scale) oraz narzędzie diagnozy neuropsychologicznej Trail Making Test (TMT) [32]. Według zaleceń PTN AIDS uzasadnione jest stosowanie także innych narzędzi oceny funkcji poznawczych w HIV, takich jak: Test Inteligencji Wechslera dla Dorosłych (WAIS-R (PL)) i dla Dzieci (WISC-R), Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST), Test Fluencji Słownej (TFS), Test Pamięci Wzrokowej Bentona, Test Złożonej Figury Reya, Test Płynności Figuralnej Ruffa (RFFT), Test Uwagi i Spostrzegawczości (TUS), Test Połączeń (KTP), Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT), Test Matryc Ravena [33]. Spośród wszystkich wymienionych HDS wydaje się najbardziej praktyczna.

Skala Demencji HIV (HDS) służy do badania przesiewowego w celu odróżnienia chorych zakażonych HIV i mających otępienie od osób zakażonych HIV bez otępienia oraz do monitorowania efektów terapeutycznych. Jest pomocna w odróżnianiu otępienia o nasileniu łagodnym, bądź umiarkowanym, od otępienia o nasileniu umiarkowanym lub dużym. Skala HDS jest bardziej czuła niż MMSE, biorąc pod uwagę podkorowe efekty zakażenia. Składa się z czterech części, które oceniają pamięć, sprawność psychomotoryczną, zdolności wzrokowo-przestrzenne i funkcje wykonawcze. Czułość skali HDS wynosi 80%, a swoistość 91% [34]. HDS jest krytykowana, ponieważ niektóre jej elementy są trudne dla osób bez przeszkolenia neurologicznego [6].

Należy pamiętać, że skale te nie są wystarczające, aby postawić diagnozę demencji. Trzeba również brać pod uwagę kliniczne objawy upośledzenia funkcji poznawczych.

### Leczenie antyretrowirusowe

Leczenie zależy od stanu klinicznego pacjenta, liczby limfocytów CD4 oraz wirerii HIV (liczba kopii/ml). Według zaleceń PTN AIDS włączenie leczenia antyretrowirusowego zalecane jest u osób z objawowym zakażeniem (kategoria B lub C w klasyfikacji CDC) niezależnie od poziomu limfocytów CD4 lub kiedy jest on niższy niż 350 mmol/l bez względu na zaawansowanie choroby. U pacjentów z bezobjawowym zakażeniem (kategoria A wg klasyfikacji CDC), u których liczba CD4 wynosi 350–500 kom/mm<sup>3</sup>, leczenie należy wdrożyć, gdy mają oni więcej niż 50 lat, liczba kopii HIV RNA >100 000/ml bądź też obciążeni są zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, chorują na cukrzycę, lub liczba kom. CD4 spadła o 100 w ciągu roku. Natomiast u kobiet ciężarnych, pacjentów z towarzyszącą nefropatią, koinfekcją HBV bądź HCV, z chorobą nowotworową rozpoczyna się leczenie w fazie bezobjawowej niezależnie od liczby komórek CD4 [35].

Nie ma wytycznych dotyczących leczenia upośledzenia funkcji poznawczych bądź HAD. Głównym celem leczenia wydaje się supresja wirusa w osoczu i OUN. Ponieważ OUN traktuje się jako rezerwuar wirusa, konieczne jest, aby stosować leki przenikające przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy [6].

Miesięczna terapia pacjenta zakażonego HIV w ośrodku szczecińskim kosztuje ok. 3500 złotych [<http://www.24kurier.pl/W-Kurierze/Przybywa-zakazonych>].

Pacjenci z HAD odnoszą korzyści z leczenia antyretrowirusowego i powinno być ono u nich wdrażane. Pacjenci z MND mogą również skorzystać z HAART, jednakże rozpoznanie i określenie nasilenia zaburzeń poznawczych musi być jasno udokumentowane i potwierdzone badaniami neuropsychologicznymi [1].

Należy jednakże pamiętać, iż stosowanie HAART wiąże się również z obecnością działań niepożądanych ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Mogą one być obecne po różnym czasie stosowania leczenia. W związku z długotrwałym okresem terapii należy spodziewać się ich u prawie wszystkich pacjentów [36].

### Leczenie uzupełniające

Glikoproteina Gp120 poprzez zmianę przepływow wapnia w komórce może uszkadzać komórki nerwowe. Wobec tego wykazano, iż określone leki blokujące kanały wap-

niowe mają działanie ochronne wobec toksycznego działania gp 120 in vitro. Również nimodypina działa ochronnie i ma zastosowanie w regulowaniu zwiększenia stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego. Natomiast stwierdzono, iż werapamil i diltiazem nie były tak skuteczne jak nimodypina lub w ogóle nie były przydatne [6].

Stosowanie memantyny, niekonkurencyjnego inhibitora receptora dla N-metylo-D-asparaginianu (NMDA), wydaje się obiecujące. Wyniki badań in vitro i na zwierzętach pokazują działanie neuroprotektoryjne oraz hamujące neurotoksyczność gp120 [37].

Badania nad stosowaniem rywastygminy u pacjentów z HIV z niewykrywalną wiremią wykazały poprawę sprawności psychomotorycznej. Lepiej tolerowaną formą była postać transdermalna leku [38].

Podjęto próby stosowania minocykliny w zaburzeniach neuropoznawczych związanych z HIV. Ostatnie badania pokazują, iż jej stosowanie nie miało znaczącego wpływu, w porównaniu z placebo, na poprawę funkcji poznawczych [39].

Istnieją również doniesienia o zastosowaniu donosowego podawania insuliny, które wpływa na poprawę pamięci zarówno u zdrowych dorosłych, jak i u pacjentów z chorobą Alzheimera. Nie ma dowodów na to, iż metoda ta jest skuteczna w leczeniu otępienia w przebiegu zakażenia wirusem HIV [40, 50].

### Podsumowanie

Na podstawie przytoczonego materiału można wnioskować, iż – mimo że częstość występowania otępienia HIV spadła od czasu wprowadzenia wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej – częstość powikłań neuropoznawczych wzrasta ze względu na coraz dłuższy czas przeżycia pacjentów z HIV.

*PODZIĘKOWANIA dla Pana doktora n. med. Bogusława Habrata za możliwość uczestnictwa w szkoleniu, zorganizowanym przez SK AIDS, pt. „Wprowadzenie do problematyki współwystępowania HIV/AIDS z zaburzeniami psychicznymi” – Warszawa, 29 czerwca 2012 r.*

### Нейромнестические нарушения во время инфекции СПИД

#### Содержание

Заражение вирусом СПИД составляют большую проблему в здравоохранении и обществе. В Польше, также как и во всем мире, лица инфицированные этим вирусом, как правило – молодые люди. Наряду с типичными им изменениями при такой инфекции появляются и нейро-нарушения заодно с моторными и бэхавиоральными. Заданием настоящего исследования является представление актуальных сведений знаний на тему нейромнестических нарушений, связанных с заражением вирусом СПИД.

**Ключевые слова:** нейромнестические нарушения, СПИД

### Neurokognitive Störungen im Verlauf von HIV

#### Zusammenfassung

Die HIV-Infektion ist ein wichtiges gesundheitliches und soziales Problem. In Polen, ähnlich wie auf der ganzen Welt, bilden junge Leute die Gruppe der HIV-Infizierten. Außer den typischen



immunologischen Störungen verursacht sie kognitive, motorische und behaviorale Störungen. Das Ziel des obigen Artikels ist die Darstellung des aktuellen Wissensstandes zu neurokognitiven Störungen, die mit der HIV-Infektion verbunden sind (HIV-associated neurocognitive disorder /HAND/).

**Schlüsselwörter:** kognitiv – motorische Störungen bei HIV

### Les troubles neurocognitifs associés au VIH

#### Résumé

L'infection par le VIH constitue le vrai problème médical et social. En Pologne comme dans les autres pays du monde les personnes infectées ce sont avant tout les jeunes gens. Sauf les pathologies immunologiques typiques cette infection cause aussi des troubles cognitifs, moteurs, du comportement. Cet article vise à présenter le savoir actuel concernant les troubles neurocognitifs associés au VIH.

**Mots clés :** troubles moteurs associés au VIH

#### Piśmiennictwo

1. Singh D. What's in a name? *AIDS dementia complex, HIV-associated dementia, HIV-associated neurocognitive disorder or HIV encephalopathy*. Afr. J. Psychiatry 2012; 15: 172–175.
2. Owe-Larsson B, Säll L, Salamon E, Allgulander C. *HIV infection and psychiatric illness*. Afr. J. Psychiatry 2009; 12: 115–128.
3. Loewenstein RJ, Sharfstein SS. *Neuropsychiatric aspects of acquired immune deficiency syndrome*. Int. J. Psychiatry Med. 1983–1984; 13 (4): 255–260.
4. Gałążewska J. *HIV i AIDS w Polsce. Serwis Informacyjny Narkomania*. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii, 2010; 4: 52.
5. Rosińska M, Gładysz A, Knysz B, Gąsiorowski J, Inglot M, Rymer W, Szetela B, Fleischer K. *Patogeneza, klinika i zakażenia oportunistyczne*. W: Cianciara J, Juszczak J, red. *Choroby zakaźne i pasożytnicze*, wyd. 1. Lublin: Czelej; 2007, s. 387–412.
6. Fernandez F, Giunta B, Tan J. *Neuropsychiatryczne aspekty zakażenia ośrodkowego układu nerwowego ludzkim wirusem upośledzenia odporności*. W: Wciórka J, red. *Neuropsychiatria*, wyd. 1. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2012, s. 363–382.
7. Kaul M, Lipton SA. *Mechanisms of neuroimmunity and neurodegeneration associated with HIV-1 infection and AIDS*. J. Neuroimm. Pharmacol. 2006; 1 (2): 138–151.
8. Albright AV, Soldan SS, González-Scarano F. *Pathogenesis of human immunodeficiency virus-induced neurological disease*. J. Neurovirol. 2003; 9 (2): 222–227.
9. Jin J, Lam L, Sadic E, Fernandez F, Tan J, Giunta B. *HIV-1 Tat-induced microglial activation and neuronal damage is inhibited via CD45 modulation: A potential new treatment target for HAND*. Am. J. Transl. Res. 2012; 4 (3): 302–315.
10. Kruman II, Nath A, Mattson MP. *HIV-1 protein Tat induces apoptosis of hippocampal neurons by a mechanism involving caspase activation, calcium overload, and oxidative stress*. Exp. Neurol. 1998; 154 (2): 276–288.
11. Scaravilli F, Bazille C, Gray F. *Neuropathologic contributions to understanding AIDS and the central nervous system*. Brain Pathol. 2007; 17 (2): 197–208.
12. Adams MA, Ferraro FR. *Acquired immunodeficiency syndrome dementia complex*. J. Clin. Psychol. 1997; 53 (7): 767–778.
13. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, Sacktor N. *Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease*. J. Neurovirol. 2003; 9 (2): 205–221.
14. Navia BA, Jordan BD, Price RW. *The AIDS dementia complex: I. Clinical features*. Ann. Neurol. 1986; 19 (6): 517–524.

15. Felgenhauer K. *Another venereal disease with frequent nervous system involvement: neuro-AIDS*. J. Neurol. 1987; 234 (2): 65–66.
16. Thomas CS, Szabadi E. *Paranoid psychosis as the first presentation of a fulminating lethal case of AIDS*. Brit. J. Psychiatry 1987; 151: 693–695.
17. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. *The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex*. Science 1988; 239 (4840): 586–592.
18. Janssen RS, Cornblath DR, Epstein LG i in. *Nomenclature and research case definitions for neurological manifestations of human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) infection. Report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force*. Neurol. 1991; 41 (6): 778–785.
19. Nath A, Schiess N, Venkatesan A, Rumbaugh J, Sacktor N, McArthur J. *Evolution of HIV dementia with HIV infection*. Int. Rev. Psychiatry 2008; 20 (1): 25–31.
20. Koutsilieri E, Scheller C, Sopper S, ter Meulen V, Riederer P. *The pathogenesis of HIV-induced dementia*. Mech. Ageing Dev. 2002; 123 (8): 1047–1053.
21. Kaul M. *HIV's double strike at the brain: neuronal toxicity and compromised neurogenesis*. Front. Biosc. 2008; 13: 2484–2494.
22. Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Byrd DA, Cherner M, Clifford DB, Cinque P, Epstein LG, Goodkin K, Gisslen M, Grant I, Heaton RK, Joseph J, Marder K, Marra CM, McArthur JC, Nunn M, Price RW, Pulliam L, Robertson KR, Sacktor N, Valcour V, Wojna VE. *Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders*. Neurol. 2007; 69 (18): 1789–1799.
23. Anthony IC, Bell JE. *The neuropathology of HIV/AIDS*. Int. Rev. Psychiatry 2008; 20 (1): 15–24.
24. von Giesen HJ, Haslinger BA, Rohe S, Köller H, Arendt G. *HIV Dementia Scale and psychomotor slowing – the best methods in screening for neuro-AIDS*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc. 2005; 17 (2): 185–191.
25. Koutsilieri E, Sopper S, Scheller C, ter Meulen V, Riederer P. *Parkinsonism in HIV dementia*. J. Neural. Transm. 2002; 109 (5–6): 767–775.
26. Reger M, Welsh R, Razani J, Martin DJ, Boone KB. *A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection*. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2002; 8 (3): 410–424.
27. Dunlop O, Björklund R, Bruun JN, Evensen R, Goplen AK, Liestøl K, Sannes M, Maehlen J, Myrvang B. *Early psychomotor slowing predicts the development of HIV dementia and autopsy-verified HIV encephalitis*. Acta Neurol. Scand. 2002; 105 (4): 270–275.
28. McArthur JC, Haughey N, Gartner S, Conant K, Pardo C, Nath A, Sacktor N. *Human immunodeficiency virus-associated dementia: an evolving disease*. J. Neurovirol. 2003; 9 (2): 205–221.
29. McArthur JC, Brew BJ. *HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic?* AIDS 2010; 24: 1367–1370.
30. Grant I. *Neurocognitive disturbances in HIV 1*. Int. Rev. Psychiatry 2008; 20: 33–47.
31. Sacktor NC, Wong M, Nakasujja N, Skolasky RL, Selnes OA, Musisi S, Robertson K, McArthur JC, Ronald A, Katabira E. *The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia*. AIDS 2005; 19 (13): 1367–1374.
32. Jones BN, Teng EL, Folstein MF, Harrison KS. *A new bedside test of cognition for patients with HIV infection*. Ann. Intern. Med. 1993; 119: 1001–1004.
33. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assesment (fourth edition)*. New York: Oxford University Press; 2004.
34. Power C, Selnes OA, Grim JA, McArthur JC. *HIV Dementia Scale: a rapid screening test*. J. Acquir. Imm. Defie. Syndr. Hum. Retrovirol 1995; 8 (3): 273–278.
35. Pulik P, Horban A. *Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczynanie leczenia antyretrowirusowego*. W: Horban A, Podlasin R, Cholewińska G, Wiercińska-Drapała A, Knysz B,

- Inglot M, Szymczak A, red. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS*. Warszawa–Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2012, s. 52–60.
36. Cholewińska G, Szymańska B. *Zaburzenia neuropsychologiczne u pacjentów z HIV/AIDS*. W: Horban A, Podlasiński R, Cholewińska G, Wiercińska-Drapała A, Knysz B, Inglot M, Szymczak A, red. *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS*. Warszawa–Wrocław: Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS; 2012, s. 345–356.
37. Alisky JM. *Could cholinesterase inhibitors and memantine alleviate HIV dementia?* J. AIDS 2005; 38: 113–114.
38. Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Métral M, Iglesias K, Abraham AR, Jilek S, Calmy A, Müller H, Fayet-Mello A, Giacobini E, Hirschel B, Du Pasquier RA. *Rivastigmine for HIV-associated neurocognitive disorders: A randomized crossover pilot study*. Neurol. 2013, Jan 23. [Epub ahead of print].
39. Nakasujja N, Miyahara S, Evans S, Lee A, Musisi S, Katabira E, Robertson K, Ronald A, Clifford DB, Sacktor N. *Randomized trial of minocycline in the treatment of HIV associated cognitive impairment*. Neurol. 2013; 8; 80 (2): 196–202.
40. Hanson LR, Frey WH. *Strategies for intranasal delivery of therapeutics for the prevention and treatment of neuroAIDS*. J. Neuroimm. Pharmacol. 2007; 2 (1): 81–86.
41. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, Schifitto G, Selnes OA, McArthur JC, Stern Y, Albert S, Palumbo D, Kieburtz K, de Marcaida JA, Cohen B, Epstein L. *HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy*. J. Neurovirol. 2002; 8 (2): 136–142.

Adres: Sylwia Kalinowska  
Katedra i Klinika Psychiatrii,  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 30.10.2012  
Zrecenzowano: 3.01.2013  
Otrzymano po poprawie: 6.02.2013  
Przyjęto do druku: 22.02.2013  
Adiustacja: L. Sz.