

HIV İnfeksiyonu ve Demans

Uz. Dr. Kezban GÜRDOĞAN*, Prof. Dr. Fatma ULUTAN**

Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromunun (Acquired Immunodeficiency Syndrom, AIDS) tanımlandığı ilk yıllarda araştırmacılar primer olarak hastalığın önde gelen bulguları olan immunolojik ve onkolojik bulguları üzerinde yoğunlaşmışlar, nörolojik bulgulara yönelik değerlendirmeler AIDS ile birlikte görülen fırsatçı infeksiyonlar ve santral sinir sistemi lenfoması ile sınırlı kalmıştır. Ancak bir retrovirus olan HIV'in (Human Immunodeficiency Virus) etken olarak belirlenmesinden sonra hastalığın serolojik olarak tanımlanabilmesi ve kliniğinin erken ve geç dönemlerde daha iyi değerlendirilmesi mümkün olmuş ve geç dönemlerde daha sık görülen demans ve nörolojik bulgular ve HIV infeksiyonu ilişkisini ortaya koymak araştırmacıların ilgi odağını oluşturmaya başlamıştır.

Demans; bellek, düşünme ve yargılama yetisini içeren mental yeteneklerde progresif azalmayla giden bir durumdur. Soyut düşünmede yetersizlik, oryantasyon bozukluğu, depresyon, sinirlilik, uyku bozuklukları gibi semptomlar verebilir. Özellikle bellek bozukluğu ön plandadır ve diğer bilişsel bozukluklarla birlikte uzun bir sürede gelişir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bellek bozuk-

luğu öyle ağır bir düzeye ulaşabilir ki, hastalar günlük aktivitelerini kendi başlarına yürütemez hale gelebilir (Güleç 1996). Demans bir hastalık değil semptomlar topluluğudur. Bu semptomlar grubunun en sık görüldüğü tip olan Alzheimer hastalığı dışında çeşitli beyin tümörleri, kafa travması, uzun süreli epilepsi, madde bağımlılığı gibi durumlar yanında sifiliz ve beyni etkileyen diğer bazı infeksiyonlarda da gelişebilmektedir. Demansa neden olan infeksiyon hastalıklarından biri de AIDS'dir.

AIDS ile ilgili demans tablosunun ilk klinik ve patolojik raporları 1986'da AIDS-Demans-Kompleks olarak sunulmuştur (Navia ve ark. 1986a, Navia ve ark. 1986b). AIDS-Demans-Kompleks (ADC) 1988 yılında 5 basamaklı olacak şekilde devrelendirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Nöroloji Akademisinin (AAN) önerisiyle 1991 yılında isimlendirme tekrar değerlendirilmiş ve bilişsel ve motor değişiklikleri kapsayacak şekilde *HIV-1 İlişkili Bilişsel / Motor Kompleks* olarak değiştirilmiştir. Henüz fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkmadığı, bilişsel ve motor bozuklukların hafif formları için HIV ilişkili Minör Bilişsel ve Motor Bozukluk tanımlaması önerilmiştir. Ancak, bu terimler yaygın olarak kullanılır hale gelmemiştir, literatürde halen sık kullanılan terim HIV demansıdır. Hastalığın hafif formları ise, HIV ilişkili Bilişsel Bozukluk olarak

* Serbest Hekim,

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

tanımlanmaktadır (Hollaway ve Kiebertz 2000, Navia ve ark. 1986a, Navia ve ark. 1986b, Report of a Working Group ... 1991).

Klinik

Semptomların ciddiyeti ve görülme oranları hastadan hastaya değişmekle beraber AIDS ile ilgili demansda saptanan başlıca bulgular üç başlık altında toplanabilir:

- A. Bilişsel bozukluklar,
- B. Motor bozukluklar,
- C. Kişilik bozuklukları.

En yaygın görülen başlangıç semptomları, dikkat ve konsantrasyon azalması ile günlük görevlerini yapmada zorlanmadır. Bu erken dönemlerde hastalar sıklıkla normal aktivitelerini yapmak için liste tutmak zorunda kaldıklarını ifade ederler. Takiben hastalar medya prezantasyonlarını ve okuduklarının içeriğini anlamada zorlanmaya başlar. Önceden rutin olarak yürüttükleri mental yetenekleri azalır, daha uzun zaman almaya başladıkça sosyal aktivitelere ve sahip oldukları işe karşı ilgilerini kaybedebilirler. Bu mental yavaşlamaya apati ve sosyal ilişkilerdeki azalma eklenince çevresindeki insanlara yanlışlıkla depresyona girdiği izlenimini verebilirler.

Erken dönemde motor semptomlar çok belirgin değildir. Ancak, zaman zaman çeşitli kaslarda güçsüzlük, tremor ve hafif yürüme bozukluğu şikayetleri olabilir. Buna karşın muayenede hızlı göz ve ekstremiteler hareketlerinin yavaşlaması ve anormal salınımlı refleksler siktir (Price ve ark. 1988, Holloway ve Kiebertz 2000).

Zamanla entellektüel bozulma daha belirginleşir ve bilinç her yönden etkilenerek tüm aktivitelerde yanlışlık ve yavaşlama artar. Apatinin artması ve konuşmanın yavaşlaması mutlak mutizm ve şiddetli demansa ilerleyebilir. Buna paralel olarak yürüme bozukluğu, aşırı güçsüzlük, hipokinezi ve inkontinans gelişir. En ileri dönemlerinde bazı hastalarda organik psikozun diğer formları ya da mani ile ajite mental durum tabloya hakim olabilir. Bazılarında ise, ilerleyici güçsüzlük ve parapleji hakim olabilir (Navia ve ark. 1986a, Price ve Brew 1988).

Bilişsel bozukluklar HIV infekte hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülmektedir. Multicenter AIDS

Cohort Study'nin (MACS) yaptığı çok merkezli prospektif bir çalışmada; HIV infekte hastaların bilişsel performansları değerlendirilip takip edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre; AIDS'ten önce stabil olan hastaların, bir AIDS hastalığı tanımladıktan ya da CD₄ sayısı 200/mm³'ün altına düştükten sonra doğal motor becerilerinde hafif değişiklikler saptanırken, klinik olarak demansa gitmiş, ilerlemiş HIV enfeksiyonlu hastalarda bütün bilişsel ölçümlerde önemli bir düşme saptanmıştır (Selnes ve ark. 1995).

Patoloji ve Patogenez

HIV demansı olan hastaların ölümünden sonra yapılan, beynin patolojik incelemesinde; gros muayenede çeşitli derecelerde atrofi olduğu gözlenmiştir. Mikroskopik incelemede ise, özellikle subkortikal gri cevher ile beyaz cevherde olmak üzere, korteksin de göreceli olarak az bir kısmında patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Ancak temel olarak HIV demansındaki atrofik değişiklikler subkortikal atrofi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Derin gri cevherde de perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu gözlenebilmektedir. Aynı bölgelerde mikrogial nodüller ve multinükleer dev hücreler de bulunmaktadır. Bu dev hücrelerin varlığı HIV-1 replikasyonunun bir delili olarak kabul edilir. Çünkü HIV-1 makrofaj kültüründe multinükleer dev hücrelerin oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu dev hücrelerin varlığı demansın derecesi ile ve HIV-1 nükleik asit saptanması ile de paralellik göstermektedir. Patolojik değişikliklerin sıklığı ve ciddiyeti genel olarak klinik demansın derecesi ve süresi ile uyumlu bulunmaktadır (Navia ve ark. 1986a). HIV demansı esas olarak bir nörolojik bozukluk olmasına karşın, nöronal hücrelerde üretken bir HIV enfeksiyonu yoktur. HIV - DNA ve diğer viral ürünler başlıca makrofaj ve mikrogial hücrelerde gösterilmiştir. Özel yöntemlerle, astrositlerde de az miktarda HIV - 1 DNA gösterilmiştir. Yani enfeksiyon başlıca mikrogia ve makrofajlarla sınırlıdır (Navia ve ark. 1986a, Takahashi ve ark. 1996). Johnson ve arkadaşları (1996) çalışmalarında AIDS'li hastalarda beyindeki HIV yükünün demans gelişimi ile herhangi bir korelasyon göstermediğini vurgularken; Justin ve arkadaşları BOS HIV yükü ve BOS β2 mikroglobulin (immün aktivasyon göstergesi) yüksekliğinin nörolojik bozukluk gelişiminin önemli saptayıcıları

olabileceğini belirtmişlerdir (Mc Arthur ve Selnes 1997). Yine yapılan bazı çalışmalarda; Griffin ve arkadaşları (1994) HIV demansında BOS prostaglandin düzeylerinin, Wilt ve arkadaşları (1995) ise, BOS TNF- α düzeylerinin yükseldiğini saptamışlardır. HIV demansının patogenezi tam aydınlatılamamakla birlikte, yukarıdaki veriler değerlendirildiğinde, elimizdeki en önemli veri HIV infekte makrofaj, mikroglia ve astrositlerin bu patolojik süreçte en önemli katılımcılar olduğudur.

Gp 120 ve tat gibi virusun kendine ait proteinlerinin de nörotoksik etkiyi doğurabileceğine dair sonuçlar veren bazı çalışmalar yayınlanmıştır (Lannuzel ve ark. 1997, Magnuson ve ark. 1994). Bu ön verilere rağmen henüz nörotoksosite tam aydınlatılmamış olup, çalışmalar sürdürülmektedir.

Ayırıcı Tanı

Çeşitli bilişsel bozukluklarla kendini gösteren HIV demanslı hastaların değerlendirilmesi, ayırıcı tanısı; hastanın erken ya da ilerlemiş dönemde olmasına göre farklılık gösterir. Erken HIV enfeksiyonu olan hastada, HIV ilişkili demans oldukça ender görülür. CD₄ sayısı 200/mm³ olan ya da sıklıkla 100/mm³ olan hastalarda oportunistik enfeksiyonlar da bu tabloya neden olabilir. Demans tablosunun HIV virusu ile ya da oportunistik bir enfeksiyonla mı meydana geldiğinin belirlenmesi bu enfeksiyonların uygun tedavisinin yapılabilmesi açısından son derece önemlidir. Kriptokokal menenjit, serebral toksoplazmoz, sitomegalovirus ansefaliti HIV enfeksiyonu sırasında görülebilecek merkezi sinir sisteminin (SSS) tutulduğu belli başlı oportunistik enfeksiyonlardır. HIV ilişkili bilişsel bozukluk ve HIV demansı ile ayırıcı tanısı yapılması gereken diğer hastalıklar Tablo 1’de verilmiştir.

Tanı

HIV demansı tanısında nörofizyolojik testlerin çok fazla katkısı yoktur. Tanı genellikle klinik semptom ve bulgularla oluşturulur. Hasta değerlendirilirken, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkları kapsayacak şekilde ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. Rutin laboratuvar değerlendirmesinde B₁₂ vitamini, serum elektrolit düzeyleri, tiroid ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Kriptokokal menenjit, serebral toksoplazmoz ve sitomegalovirus ansefaliti tanısına yönelik antijen ve antikör aramak için gerekli testler yapılmalıdır. Nörolojik muayenede fokal

Tablo 1. Bilişsel bozukluk ayırıcı tanısı

Erken ve orta dönem HIV enfeksiyonunda

Depresyon,
Alkol ve madde bağımlılığı,
Tedavi ile ilişkili kognitif bozukluk,
Metabolik ensefalopati,
HIV ilişkili kognitif bozukluk.

İlerlemiş HIV enfeksiyonunda

Nörosifiliz,
SSS lenfoması,
Progressif multifokal lökoensefalopati,
Depresyon,
Metabolik ensefalopati,
Tedavi ile ilişkili kognitif bozukluk,
İnme,
HIV demansı.

zayıflama ve koordinasyon bozuklukları değerlendirilmeli; her iki elle parmak vurma, çemberleyerek yürüme, parmak burun manevrası değerlendirilmelidir. Gözler kapalı iken ayakta durma ve yürüme bakılmalıdır.

Kitle lezyon varlığını ekarte etmek için, özellikle de CD₄ 200/mm³ altında ise bilgisayarlı tomografi (CT) ya da manyetik rezonans (MR) yapılmalıdır. MR kortikal ve subkortikal atrofının de görüntülenmesinde yardımcı olacağı için genel olarak MR ile görüntüleme yöntemi daha çok tercih edilmektedir (Holloway ve Kiebertz 2000, Navia ve ark. 1986a, Price ve ark. 1988).

Tedavi

Günümüzde HIV demansının tedavisi için, maalesef elimizde alternatif tedavi seçenekleri bulunmamaktadır. Sidtis ve arkadaşları (1993) yaptıkları plasebo kontrollü zidovudin tedavisi çalışması sonucunda; 1000 - 2000 mg/gün gibi yüksek dozlarda zidovudin tedavisinin HIV demansındaki bilişsel bozuklukları düzeltebileceğini bildirmişlerdir.

Profilaktik yaklaşımla ilgili ise, MACS’nin raporlarında antiretroviral ajanların HIV demansı gelişimine karşı koruyucu olmadığı bildirilmiştir (Bacellar ve ark. 1994).

Bazı semptomların tedavisi için psikostimülanlar, nöroleptikler ve lityum yararlı olabilir. Hipnotiklerin ve anksiyolitiklerin kullanımından yan etkilerin bu hastalarda fazla olması nedeniyle kaçınılmalıdır.

Gelecekte HIV demansının tedavisinde antiretroviraller yanında nöron hasarına yol açan mekaniz-

malara yönelik tedavilerde önerilmektedir. Bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu amaçla denenenler arasında sitokin blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, glutamat reseptör antagonistleri, antioksidanlar, antiapoptotik ajanlar sayılabilir (Mc Arthur ve Selnes 1997).

KAYNAKLAR

- Bacellar H, Munoz A, Miller EN ve ark. (1994) Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurol*, 44:1892-1900.
- Griffin DE, Wesselingh SL, Justin C ve ark. (1994) Elevated central nervous system prostolans in human immunodeficiency virus - associated dementia. *Ann Neurol*, 35: 592-597.
- Güleç C (1996) Organik Beyin Sendromları. Temel İç Hastalıkları, 2. Cilt, 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi Yayını, s. 2897-2901.
- Hollaway RG, Kieburz KD (2000) Neurologic Manifestation of Human Immunodeficiency Virus Infection. Principles and Practices of Infectious Disease, 5. Baskı, Philadelphia, Churchill Livingstone Inc., s.1432-1438.
- Johnson RT, Glass JD, Mc Arthur JC ve ark. (1996) Quantitation of Human Immuno deficiency Virus in Brains of Demented and Nondemented Patients with Acquired Immundeficiency Syndrome. *Ann Neurol*, 38: 392-395.
- Lannuzel A, Barnier JV, Hery C ve ark. (1997) Human Immunodeficiency Virus type 1 and its coat protein gp 120 induce apoptosis and activate JNK and ERK mitogen activated protein kinases in human neurons. *Ann Neurol*, 42:847-856.
- Magnuson DSK, Knudson BE, Geiger JD ve ark. (1994) Human immunodeficiency virus type 1 tat activates non - N - methyl - D - aspartate excitatory amino acid receptors and causes neurotoxicity. *Ann Neurol*, 37: 373-380.
- Mc Arthur JC, Selnes OA (1997) AIDS and the Nervous System. RM Levy ve ark. (Ed), 2. Baskı, Philadelphia, Lippincott-Raven, s. 557-567.
- Mc Arthur JC, Mc Clernon DR, Cronin MF ve ark. (1997) Relationship between human immunodeficiency virus - associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and Brain. *Ann Neurol*, 42:689-698.
- Navia BA, Jordan BD, Price RW (1986a) The AIDS dementia complex : I. Clinical features. *Ann Neurol*, 19:517-524.
- Navia BA, Cho Es, Petite CK ve ark. (1986b) The AIDS dementia Complex: II. Neuropathology. *Ann Neurol*, 19:525-535.
- Price RW, Brew B, Sidtis J ve ark. (1988) The Brain in AIDS: central nervous system HIV- 1 Infection and AIDS dementia complex. *Science*, 239:586-592.
- Price RW, Brew BJ (1988) AIDS comentary: The AIDS dementic complex. *JAC*, 5: 1079-183.
- Report of a Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force (1991) *Neurol*, 41: 778-785.
- Selnes OA, Galai N, Bacellar H ve ark. (1995) Cognitive performance after progression to AIDS : A longitudinal study from the multicenter AIDS cohort study. *Neurol*, 45: 267-275.
- Sidtis JJ, Price RW (1989) Early HIV-1 infection and the AIDS dementia complex. *Neurol*, 40: 323-326.
- Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW (1993) Zidovudine Treatment of the AIDS dementia complex: Results of a placebo-controlled Trial. *Ann Neurol*, 33: 343-349.
- Takahashi K, Wesselingh SL, Griffin DE (1996) Localization of HIV - 1 in human brain using polymerase chain reaction/in situ hybridization and immunocytochemistry. *Ann Neurol*, 39: 705-711.
- Wilt SG, Milward E, Zhou JM (1995) In vitro evidence for a dual role of tumor necrosis factor- α in human immunodeficiency virus type 1 encephalopathy. *Ann Neurol*, 37: 381- 394.