

VIH I PSICOPATOLOGIA



CAS CLÍNIC

Montse Coll
R3 psiquiatria



CONSORCI
HOSPITALARI
DE VIC



CAS CLÍNIC

- MOTIU DE CONSULTA: Pacient home de 51 anys que és portat per intent autolític per sobreingesta medicamentosa.
- Antecedents familiars: germà tr. Dependència OH
- PSICOBIOGRAFIA: Viu amb la mare en una casa de pagès. Tercer de 6 germans. Solter. Pensionista, amb invalidesa absoluta de fa 20 anys per toxicomania i VIH.



ANTECEDENTS MÈDICS:

- Infecció per VIH coneguda des de fa 28 anys.
Controls a CCEE. Darrera analítica: CD4 460, CV <47.
Tractament: Estavudina, tenofovir i Saquinavir.
- Infecció per VHC. Hepatitis crònica diagnosticada fa 10 anys, actualment hepatopatia crònica avançada.
- Nefrolitiasis bilateral crònica:
 - ❖ Des de fa 14 anys múltiples ingressos per cólics nefrítics i litiasis.
 - ❖ Darrer ingrés fa 3 anys per xoc sèptic d'origen urinari (E. Faecalis) i litiasis ureteral dreta.



ANTECEDENTS MÈDICS:

- Bufeta neurògena:
 - Diagnosticada fa 2 anys en ingrés per RAO.
 - Uretrocistoscòpia normal, s'orienta com a secundària a fàrmacs.
 - Es descarta organicitat que justifiqués el dolor que refereix el pacient.
- Herpes Zoster lumbar i EIE fa 2 anys.



ANTECEDENTS PSIQUIÀTRICS:

- Tr. Per dependència a opioides, en remissió sostinguda. En PMM. Sense altres tòxics.
- Inicia fa 4 anys simptomatologia ansiosa-depressiva. Tractament amb mirtazapina fins a 30mg i clorazepat dipotàssic 20mg/dia. Destaquen queixes somàtiques diverses, especialment urinàries.



ANTECEDENTS PSIQUIÀTRICS:

- Fa 2 anys, posteriorment a ingrés a urologia, intent autolític per SIM. Ingrés a psiquiatria. Diagnòstic de psicosis secundària a VIH. S'inicia tractament amb venlafaxina R 150mg i paliperidona fins a 6 mg.
- Des d'aleshores en seguiment a CSM, on s'objectiva persistència de clínica delirant de tipus somàtic així com marcada apato-abúlia. S'incrementa venlafaxina fins 225mg i paliperidona 9mg.



MALALTIA ACTUAL

- Pacient que explica clínica de **tristesa, indiferència i aïllament** al domicili des de fa més de 6 mesos.
- El dia anterior havia demanat acudir a Ucies per problemes de restrenyiment, la família es va negar a portar-lo. L'endemà, és trobat tancat a l'habitació, inconscient. Havent ingerit grans quantitats de la seva medicació habitual.
- Ingressa a UCI amb insuficiència respiratòria aguda i rabdomiòlisis. Un cop estabilitzat el pacient, és traslladat a la Unitat de psiquiatria.



MALALTIA ACTUAL

○ INFORMACIÓ DE LA FAMÍLIA:

- Refereixen **deteriorament del funcionament diari** els darrers 7 anys, més marcat els últims 2 anys. No implicació en les feines diàries de la casa de pagès, disminució de la búsqueda de contactes interpersonals, poden estar dies sense sortir de casa. També menysteniment dels hàbits de cura personal i oblits/errors de medicació. També expliquen preocupació i queixes constants i creixents per molèsties físiques i demandes d'acudir a Ucies.



EXPLORACIÓ FÍSICA

- **INICIAL**

- TA 82/53 FC 136x' FR 12x' SatO2 85%
- MEG. **Lipoatròfia facial i glútea**. Aspecte **caquèctic**. **Pal·lidesa** mucocutània. Fredor cutània. Normohidratat. **Glasgow 5-6**.
- Cardiovascular: Taquicàrdic, rítmic, no bufs ni fregs.
- Respiratòria: Murmuri vesicular conservat als vèrtexs, sense sorolls sobreafegits. Bases hipofonètiques.
- Abdomen tou i depressible, amb defensa hipogàstrica que cedeix després de sondatge vesical. Peristaltisme conservat. PPL no valorable. Orificis herniaris lliures. Polsos pedis conservats i simètrics. No edemes distals ni signes de TVP.
- Neurològica: No signes meningis però rigidesa marcada global. PICNR. Campimetria per amenaça sense dèficits. Manté ulls oberts. Resta de ppcc no valorables. Força i sensibilitat no valorables. ROTs presents i simètrics.

- **PLANTA**

Anodina excepte discreta hepatomegàlia.



EXPLORACIÓ PSICOPATOLÒGICA

- Orientat en persona i espai. Parcialment desorientat en temps. Queixes de **dèficits mnèsics**. **Bradicinesia**. Bradipsiquia i bradilàlia. Discurs induït, coherent.
- Idees **delirants** autorreferencials amb la TV. Ideació delirant de contingut somàtic, comportant demandes inadequades com demanar colostomia o sondatges urinaris no indicats. Al·lucinacions auditives.
- Hipotímia, anhedònia, anèrgia, idees de ruina i d'inutilitat. **Apto-abúlia**. Ansietat basal. Ideació autolítica persistent el darrer mes. Poca ressonància afectiva. Prospecció pobre. Insomni de conciliació.



EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES:

- Analítica (Ucies):
 - Hb: 13.2, Leuc: 4800 (N: 81%) **INR: 1.33, Fibr: 185** Gluc: 131 Urea: 45 Cr: 1.06 **Bili: 1.6 AST: 66 ALT: 59 GGT: 89** FA: 25 **LDH: 529** Cr Cinasa: **2553** MB: 45 K: 4.8 Na: 137. EH: Ca iónico: 1.12 Lact: 0.9 Mg: 1.7. GSA (100%) **pH: 7.32**, pCO2: 46.0, pO2: 129.0, HCO: 23.7 EB: -2.4 SatO2: 99%. Estudio Hierro: Fe (II+II):30 Transferrina: 218 Sat Transferrina: 305 Index Sat: 10 Ferritina: 151.20 Vit B12: 506.9 Folats: 8.9. Tòxics en orina: Benzodiacepines . Sediment d'orina: dins la normalitat.
- Durant l'ingrés: Es normalitzen paràmetres hepàtics, coagulació, CK i gasometria. Serologies negatives excepte VIH i VHC.
- ECG: RS 95x'. No alteracions repolarització.
- RMN cerebral: Sistema ventricular de disposició normal i lleugerament dilatat per l'edat del pacient, atròfia cerebral.
- Punció lumbar: dins la normalitat.



Screening de deteriorament cognitiu:

- MMSE : 23/30. **Sospita patològica**. Dificultats en orientació temporal, record, memòria de treball i lectura.
- Test del rellotge: 8 → normal, però destaca gran **lentitud** psicomotriu, tarda més de 15 minuts en realitzar-lo.
- Test evocació d'animals: 12. Fluència verbal → **per sota** del valor esperat
- Prova del vocabulari de WAIS-III: 34, puntuació escalar: 9, indicaria **QI premòrbid dins de la normalitat**.



S'amplia l'exploració neuropsicològica

Escala de memòria de Wechsler (WMS-III):

- **Auditiu immediat:** (-1DT)
- **Visual immediata:** (-2DT)
- **Memòria immediata:** (-2DT)
- **Auditiva demorada:** (-1DT)
- **Visual demorat:** (-2DT)
- **Reconeixement auditiu demorat.**
- **Memòria demorada:** (-1DT)
- **Memòria de treball:** (-3DT)



DIAGNÓSTIC:

- Eix I:
 - 294.9 Demència deguda a VIH.
 - 293. 2 Tr. psicòtic degut a VIH.
- Eix II: ---
- Eix III: VHC, VIH, nefrolitiasis crònica, bufeta neurògena.
- Eix IV: PRGPS
- Eix V: 20/40



TRACTAMENT

- S'incrementa **venlafaxina R** a 300mg/dia.
- S'introdueix **risperidona** fins a 6mg/dia.
- Es manté:
 - Clorazepat dipotàssic 20mg/dia.
 - Estavudina, tenofovir i Saquinavir.
 - Omeprazol 20mg / 24h
 - Metadona 80mg/dia.



EVOLUCIÓ

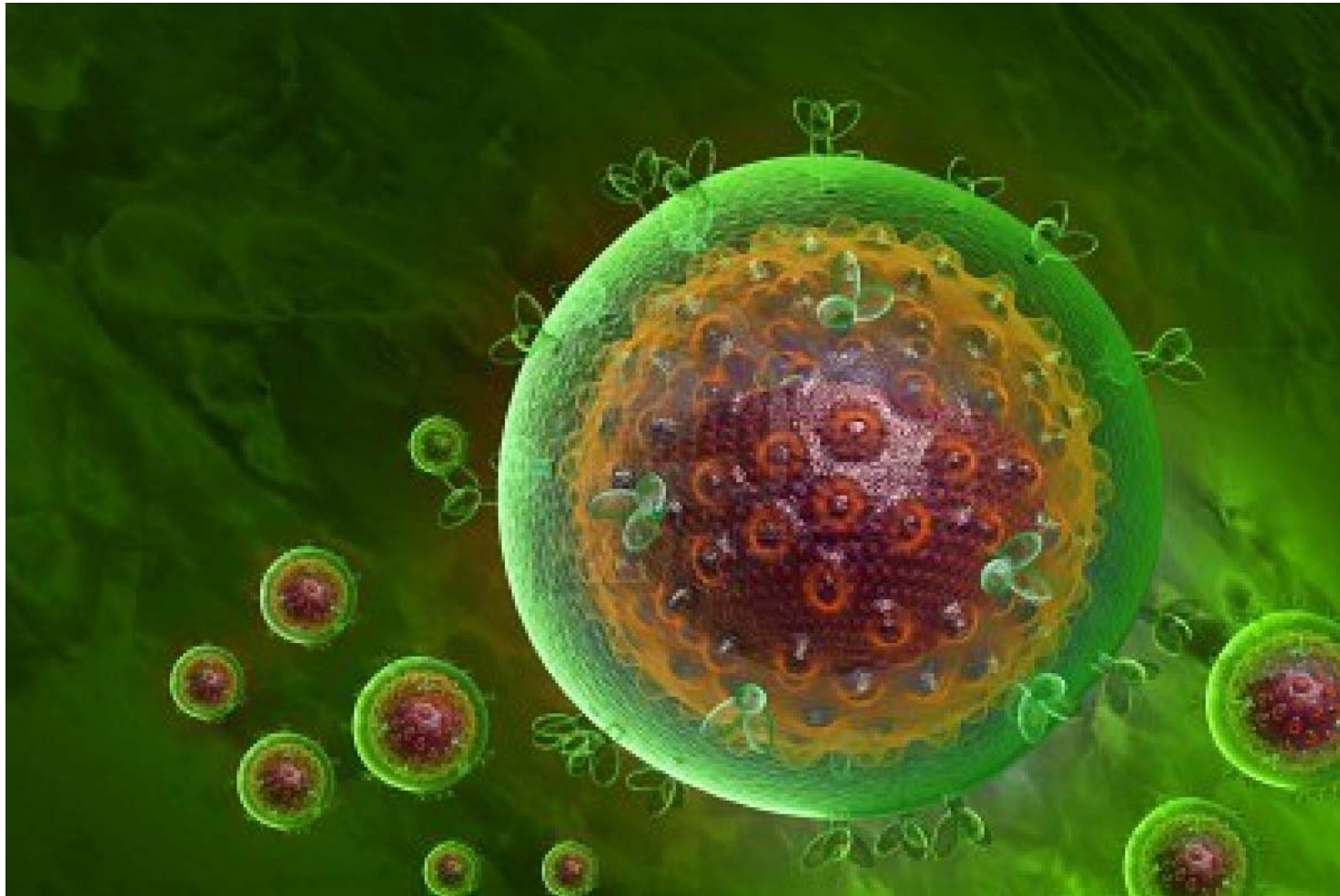
- A nivell psicopatològic:
 - realitza crítica de l'intent autolític.
 - Millora estat afectiu, mantenint apato-abúlia.
 - Clínica delirant encapsulada.
 - No varia puntuació MMSE.
- Durant l'ingrés es realitzen IC a serveis de MI, cirurgia vascular i digestologia davant noves queixes somàtiques del pacient, sense evidenciar-se troballes patològiques.



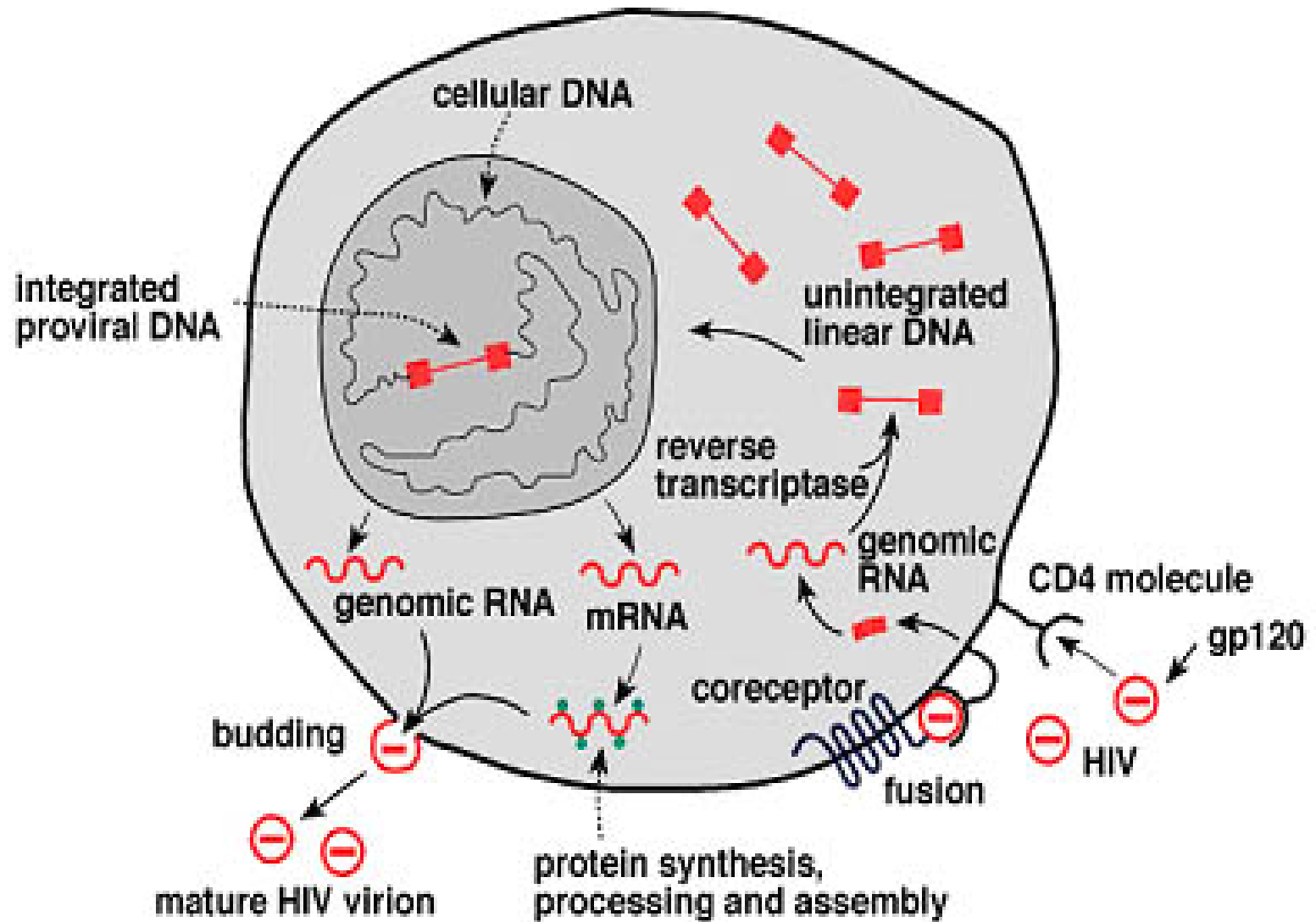
EVOLUCIÓ

- Alta a centre de convallescència.
- Es programa per realitzar proves neuropsicològiques més complertes ambulatoriament.
- La setmana posterior a l'alta: **suicidi** per penjament.

TEORIA



Replication Cycle of HIV

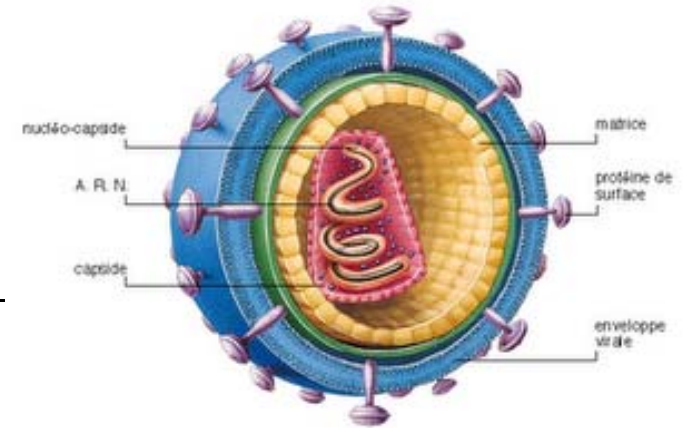




VIH

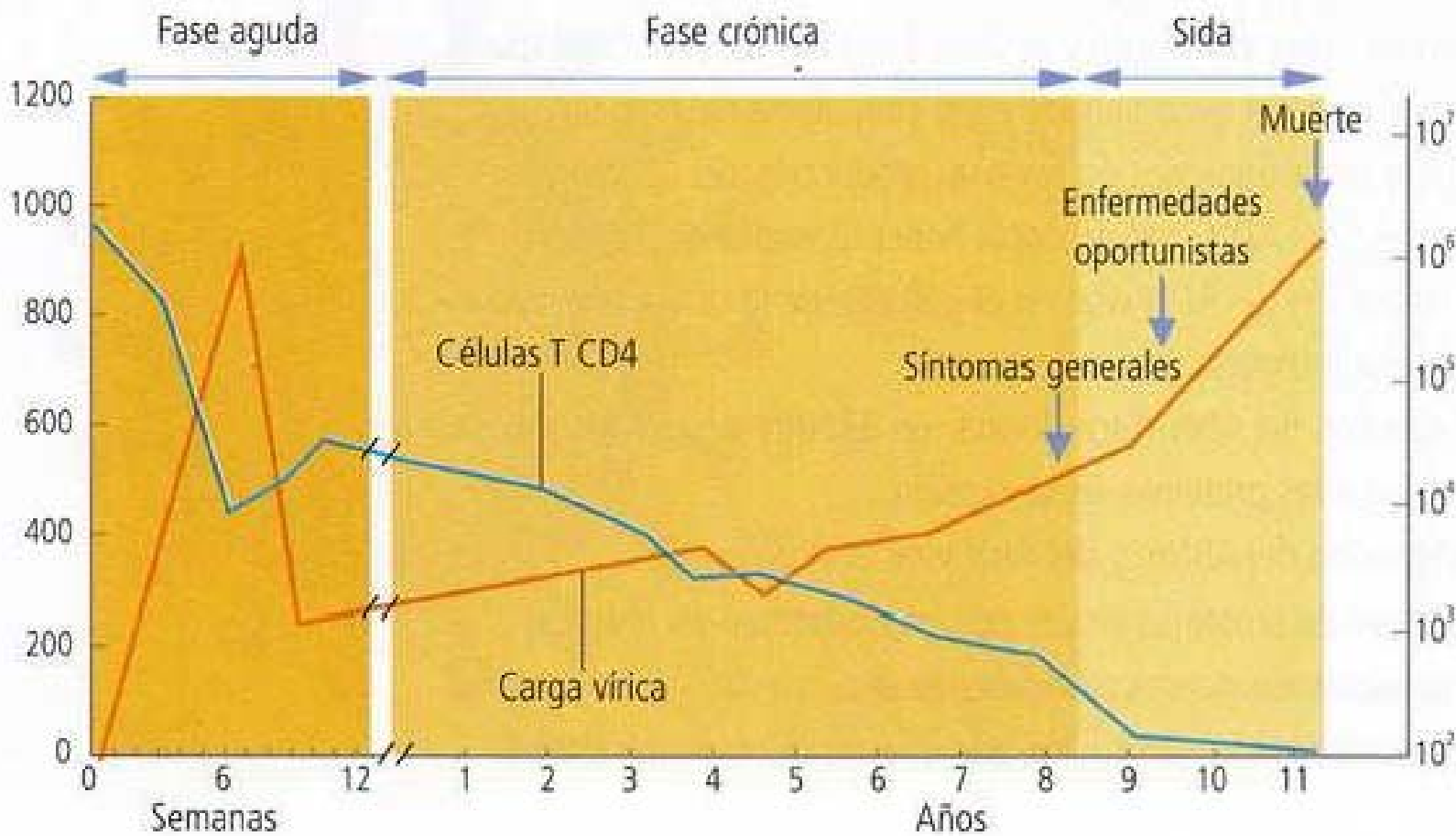
- Una vegada exposat al cos humà:
 - Els Ac poden ser detectats després d'un període de malaltia semblant a un procés gripal.
 - Posteriorment infecta cèl·lules específiques del SI, durant un període asimptomàtic que pot durar anys.

SIDA



- La SIDA es caracteritza per un estat d'immunosupressió: varietat d'infeccions oportunistes (CMV, EBV, Herpes simple, Virus JC, criptococosis, pneumocystis carinii, toxoplasmosis i TBC).
- També poden desenvolupar-se tumors poc freqüents com limfomes no-Hodgkin o sarcomes de Kaposi.

Recuento de células T CD4 (células por mm³ de sangre)



Carga viral (copias de ARN del VIH por mm³ de plasma)



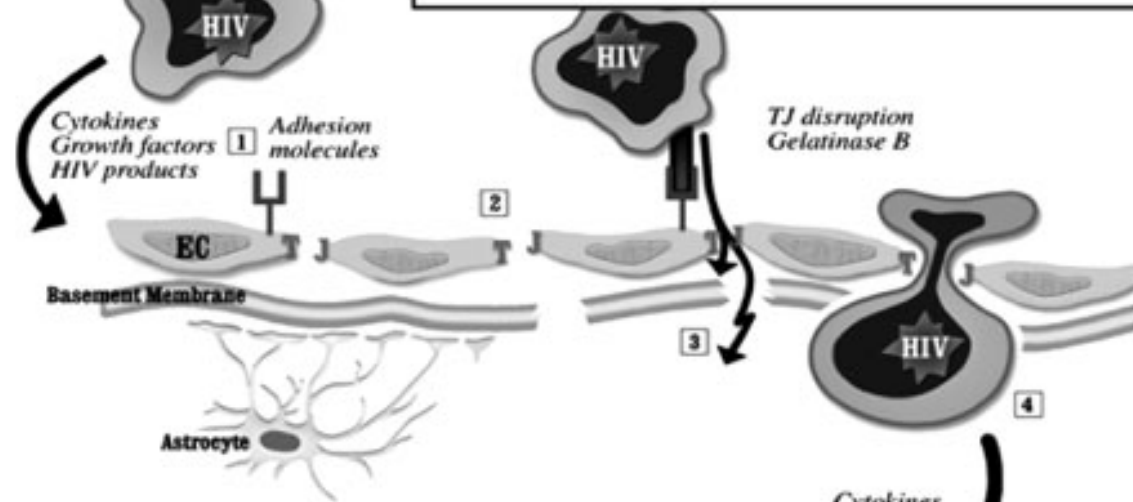
Com creua el VIH la BHE?

- La hipòtesis més acceptada és la del **cavall de Troia**:
 - VIH entra al SNC per la migració de de cèl·lules sanguínees infectades (macròfags/ monòcits) a través de la BHE, residint primer en els macròfags perivasculars i la micròglia.
 - El VIH no estableix infecció productiva en les neurones.

Activated Macrophage

A.

Circulating blood monocyte/macrophages interact with cerebral endothelial cells, resulting in signal transduction and CNS cytokine expression



B.

Activated HIV Infected Macrophages in the Brain Activate Microglia

Activated Macrophage

5

gp41, 120, 160, tat

Microglial Activation

Neurodegeneration

8

Cytokines
Chemokines
Excitotoxins
Proteases

Astrocyte Activation

7

HIV gene expression

6

Activated Macrophage

5

HIV

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5

5



Per tant...

- El dany neuronal en la demència, s'explicarà per mecanismes de lesió indirectes per la infecció de la micròglia, astròcits, activació de mediadors de la inflamació, toxicitat de les pròpies proteïnes víriques..., que acabaran en:
 - Neurodegeneració
 - Mort neuronal
 - Modificació de l'estructura sinàptica de les àrees afectes.



Tr. Neurocognitius associats a VIH (HAND)

- El concepte de Neuro-SIDA va aparèixer entre els anys 1983-1988.
- Inicialment diversos termes que es solapaven.
- La encefalitis per VIH és la correlació patològica de la demència. Predomina en els ganglis de la base i la matèria blanca central.
- Certa correlació entre la presència d'encefalitis i la demència, però no és exacte.



Tr. Neurocognitius associats a VIH (HAND)

- Troballes RMN : atrofia cortical i central i dilatació ventricular.
- S'han trobat alteracions del sist. DA nigroestriat, que explicarien símptomes semblants a parkinson (tremolor, bradicinèsia, apatia...)
- La HAD sol presentar les característiques clíniques d'una **demència subcortical:**
 - Deteriorament cognitiu
 - Alteracions conductuals
 - Alteracions motores.



CLASSIFICACIÓ

- Reconeix 3 entitats: (Frascati)
 - Alteració neurocognitiva subclínica (**ANI**)
 - Tr. Cognitiu-motor lleu (**MCMD**)
 - Demència associada a VIH (**HAD**)

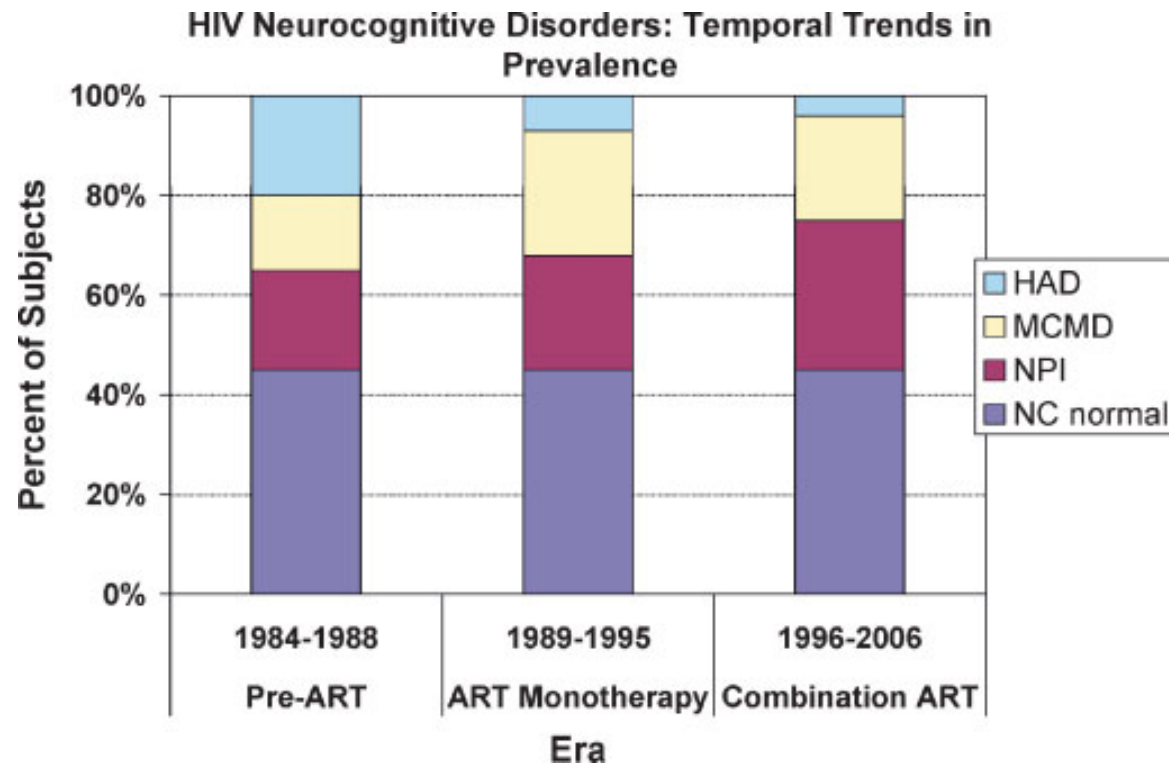


EPIDEMIOLOGIA:

- Presenten alteracions neurocognitives al voltant del 50% de pacients VIH.
- Percentatges actuals de les entitats:
 - ANI 25%
 - MCMD 15%
 - HAD 10%

EPIDEMIOLOGIA:

- Amb la introducció del tractament antiretroviral, no ha variat molt la prevalença de Tr. Neurocognitius associats al VIH.





CLÍNICA:

○ Inicial:

- Dèficit concentració, memòria recent, lentitud de funcions com la planificació. Dificultats en conversa. Lentitud de moviments poc perceptible, apatia, irritabilitat i menor espontaneïtat.

○ Avançats:

- Dèficits mnèsics marcats, desorientació, dificultat en parla. Aparició de Tr. Motors. Síntomes psicòtics. Agitació.

○ Terminal:

- Allitament, indiferència, mutisme.

Criterios diagnósticos para la alteración neurocognitiva subclínica

Alteración neurocognitiva subclínica asociada al VIH

1. Empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo, implicando como mínimo 2 áreas cognitivo-motoras, documentado por una actuación de como mínimo 1 desviación estándar por debajo de la media de los datos normativos corregidos por edad y educación, y resto de normas recomendadas en la evaluación neuropsicológica estandarizada, valorando las siguientes áreas: atención/memoria de trabajo, velocidad en el procesamiento de la información, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje, recuerdo a corto plazo y habilidades motoras
2. El empeoramiento cognitivo no produce interferencia en el funcionamiento diario, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través de: a) el propio sujeto, o b) medidas objetivas estandarizadas
3. El empeoramiento cognitivo está presente desde hace 1 mes como mínimo
4. El empeoramiento cognitivo no cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH
5. No existe evidencia de cualquier otra causa preexistente para el trastorno (p. ej., neoplasia o infección del SNC, complicación cerebrovascular, enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso en el consumo de sustancias tóxicas)

SNC; sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ANI Asymptomatic
Neurocognitive
Impairment

- Algun estudi recent es planteja la idoneitat d'aquest diagnòstic, ja que té molts falsos positius.

Criterios diagnósticos para el trastorno cognitivo-motor leve asociado al VIH

Trastorno cognitivo-motor leve asociado al VIH

1. Empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo, implicando como mínimo 2 áreas cognitivo-motoras, documentado por una actuación de como mínimo 1 desviación estándar por debajo de la media de los datos normativos corregidos por edad y educación, y resto de normas recomendadas en la evaluación neuropsicológica estandarizada, valorando las siguientes áreas: atención/memoria de trabajo, velocidad en el procesamiento de la información, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje, recuerdo a corto plazo y habilidades motoras
 2. El empeoramiento cognitivo produce interferencia leve en el funcionamiento diario, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través de: a) el propio sujeto, o b) medidas objetivas estandarizadas
 3. El empeoramiento cognitivo está presente desde hace 1 mes como mínimo
 4. El empeoramiento cognitivo no cumple criterios para diagnosticar demencia o delirio asociados al VIH
 5. No existe evidencia de cualquier otra causa preexistente para el trastorno (p. ej., neoplasia o infección del SNC, complicación cerebrovascular, enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso en el consumo de sustancias tóxicas)
-

MCMD

Minor
Cognitive and
Motor
Disorder

Criterios diagnósticos para la demencia asociada al VIH

Demencia asociada al VIH

1. Marcado empeoramiento adquirido en el funcionamiento cognitivo, implicando como mínimo 2 áreas cognitivo-motoras, valorando las siguientes áreas: atención/memoria de trabajo, velocidad en el procesamiento de la información, fluencia verbal, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje, recuerdo a corto plazo y habilidades motoras
2. El empeoramiento cognitivo produce interferencia marcada en el funcionamiento diario, incluidos el trabajo, las tareas del hogar y las actividades sociales, evaluadas a través de: a) el propio sujeto, o b) medidas objetivas estandarizadas
3. El empeoramiento cognitivo está presente desde hace 1 mes como mínimo
4. El empeoramiento cognitivo no cumple criterios para diagnosticar delirio (p. ej., obnubilación)
5. No existe evidencia de cualquier otra causa preexistente para el trastorno (p. ej., neoplasia o infección del SNC, complicación cerebrovascular, enfermedad neurológica previa, trastorno psiquiátrico o abuso en el consumo de sustancias tóxicas)

HAD HIV
Associated
Dementia



TRACTAMENT

- El tractament d'elecció és l'antiretroviral.
- Es disposa de pocs estudis de l'efecte d'aquesta teràpia sobre el deteriorament neuropsicològic.
- Es recomana l'ús de fàrmacs amb una bona **penetrància** al SNC.

Tabla 6

Penetración de los fármacos antirretrovirales en el líquido cefalorraquídeo*

Antirretroviral	Penetración en el SNC
Análogos de nucleósidos y nucleótidos	
Zidovudina	50 a 85%
Estavudina	40%
Abacavir	30 a 44%
Didanosina	20%
Lamivudina	10%
Tenofovir	Sin datos
No análogos de nucleósidos y nucleótidos	
Efavirenz	69%
Nevirapina	45%
Inhibidores de la proteasa	
Indinavir	17%
Amprenavir	< 1%
Atazanavir	Mínima
Ritonavir	Mínima
Saquinavir	Insignificante
Lopinavir/ritonavir	No detectable
Nelfinavir	No detectable
Tipranavir	Sin datos
Darunavir	Sin datos

SNC: sistema nervioso central.

* Basado en el modelo de Letendre et al³⁷.



Altres opcions de tractament que s'han assajat...

- Antagonistes del glutamat- memantina
- Inhibidors de la glucogenosintetasa K-3: Ac. Valproic, liti.
- Agents dopaminèrgics: selegilina, pramipexol
- Bloq. De canals de Calci: nimodipina
- Antagonistes del factor activador de proteïnes.
- Immunoteràpia (interleucina 2, GM-CFS...)
- Immunomoduladors (acetat de glatiramè)
- Altre.



Tractament d'altres símptomes

- Agitació/ alt. Conductuals:
 - BZD d'elecció lorazepam.
 - BZD poden fer resposta paradoxal
 - Preferible utilitzar APS.
- Símpt. Psicòtics:
 - Antipsicòtics, millor atípics.
- Apatia /inhibició social:
 - Metilfenidat
 - Reboxetina i venlafaxina.



PSICOSIS

- D'un 0.2 a un 15% dels pacients amb VIH podrien desenvolupar **psicosis de novo**.
- Un 15% del pacients amb **HAD** podrien presentar símptomes psicòtics.
- Més freqüent els **deliris** que les al·lucinacions.
- El contingut més freqüent és el **somàtic, persecució i grandiositat**.
- Les **al·lucinacions visuals** i la remissió són més freqüents que en ESQZ.



FdR per a psicosis

- VIH sense tractament ARV.
- Deteriorament neurocognitiu o demència.
- Història de malaltia psiquiàtrica.
- Història d'abús de substàncies.



Bibliografía

- Bragança M. Et al: Trastornos neurocognitivos asociados con la infección por el VIH. Actas Esp Psiquiatr 2011;39(6):374-83.
- Gisslén et al. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence?. BMC Infectious Diseases 2011 11:356.
- Moore D et al.: Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. J Neurovirol. 2011 17:50-57.
- Muñoz-Moreno JA, Blanch Andreu J: Trastornos neurocognitivos en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Med Clin (Barc). 2009;132(20):787-791.
- Owe-Larsson B et al.: HIV infection and psychiatric illness. Afr J Psychiatry 2009;12:115-128.



Bibliografia

o Ances BM, Ellis J.: Dementia and neurocognitive disorders due to HIV-1 infection. *Semin Neurol.* 2007 Feb;27(1):86-92.

Dubé B et al.: Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30(4).

o Joska JA et al.: The neurobiology of HIV dementia: implications for practice in south africa. *Afr J Psychiatry* 2011;14:17-22.

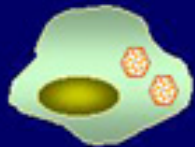
o Woods SP et al.: Cognitive Neuropsychology of HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-168.



MOLTES GRÀCIES PER
LA VOSTRA ATENCIÓ!

BLOOD

Mφ



Mφ-tropic



Lymphotropic



T-cell



Microglia



CD4
CCR3
CCR5

HIV-1 Transcripts



Mφ



CD4
CCR3
CCR5



T-cell



CD4
CXCR4



DEVELOPING CNS

Neuron



CCR5
CXCR4
GAL-C

HIV-1 Transcripts



+ inducible by inflammatory cytokines, neurotrophic growth factors

Astrocyte



CCR5
CXCR4
GAL-C



+ Inducible by inflammatory cytokines, neurotrophic growth factors

Oligodendrocyte



GAL-C

Blood-Brain Barrier

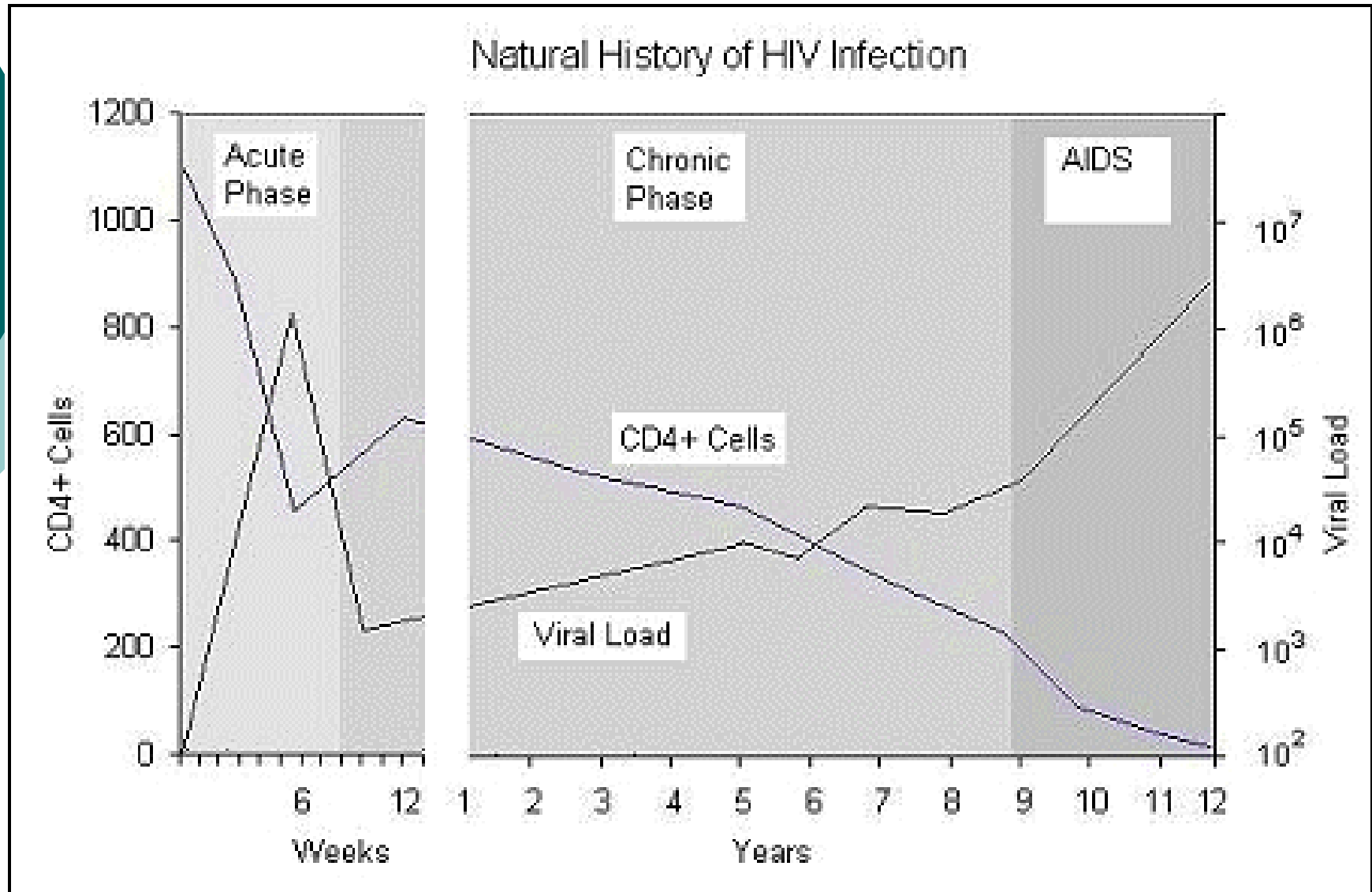


Figure 1: CD4+ T-cell count and viral load during HIV infection.