



NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS EN LA ENFERMEDAD POR V.I.H.

Dr. GONZALO ZÚÑIGA, M.D.

Universidad del Valle



INTRODUCCIÓN

- ◆ Compromiso múltiple del S.N.
- ◆ Coexistencia de diversas patologías
- ◆ Sd. Neuromuscular: 1a. manif. VIH
- ◆ Sd. Neurológicos Centrales



INTRODUCCIÓN

- ◆ Np. Demyelinizante Inflamatoria:
- ◆ 1a. manif. de VIH / altos niveles CD4
- ◆ Progreso de inmunosupresión:
Polineuropatía Distal Simétrica



INTRODUCCIÓN

- ◆ Est. avanzados de Enf / VIH (CD4<50):
Infecciones de N.P. por citomegalov. →
MNM o Poliradiculopatía progr.
- ◆ Drogas Antirretrovirales



Polineuropatía Distal Simétrica



POLINEUROPATÍA DISTAL SIMÉTRICA

- ◆ 1988-1992: PDS → Complicación neurológica de > tasa de incidencia
- ◆ 30% de pacientes con VIH
- ◆ Estadíos tardíos de la enfermedad
- ◆ Bajos niveles de CD4



Aspectos Clínicos

- ◆ Disestesias distales de Ms. Inferiores
- ◆ “Pies quemantes”: 23 – 100 %
- ◆ Compromiso de Ms Superiores: tardío
- ◆ Vibración, Dolor y Temperatura
- ◆ Preservación de sentido propioceptivo



Aspectos Clínicos

- ◆ Afección Motora: leve y tardía
- ◆ Arreflexia
- ◆ Asociación de NP y Mielopatía
- ◆ Debilidad / músc. intrínsecos de pies



Electrofisiología

- ◆ Alteraciones Axonales motoras / sensoriales
- ◆ Compromiso distal simétrico
- ◆ Amplitud de N. Surales:
Diminuídos o (-)



Electrofisiología

- ◆ Ns. Medianos, Ulnares:
- ◆ Anls. Motoras / Sensoriales
- ◆ Prolongación de Ondas F
- ◆ Denervación activa / Reinervación crónica



Evaluación Sistémica

- ◆ Glicemia, Enz. Hepáticas, Creatinina,
- ◆ Pr. Tiroideas Vitamina B12, A. Fólico,
- ◆ Anticuerpos Antinucleares,
Electroforesis de proteínas séricas



Aspectos Patológicos

- ◆ PDS (+) en la patología de virtual/ todos los ptes que fallecen por VIH
- ◆ Degeneración Axonal
- ◆ Inflamación mononuclear perivascular: Linfocitos T, Macrófagos, Células CD8



ETIOLOGÍA



Infección Directa por VIH

- ◆ *Ho et al (1985)*: Cultivo viral (+) en homog. de nervios Surales y en LCR
- ◆ *Bailey et al (1988)*: Inclusiones retrovirales (+) en fibras nerviosas
- ◆ Resultados controvertidos



Citoquinas

- ◆ *Griffin, Neurology (1993):*
- ◆ Identificación (+) de Factor de Necrosis Tumoral Alfa, Interleukina-1 en Ns. Ps. y Ganglios de la Raíz Dorsal de ptes. con VIH



Infección por Citomegalovirus

- ◆ *De Gans, (1990):*
- ◆ Inclusiones por CMV en Ns. Ps., Raíces nerviosas, Ganglios de la raíz dorsal
- ◆ *Fuller, (1989):*
- ◆ Ptes con NP dolorosa con infecciones activas sistémicas por CMV



Deficiencia de Vitamina B12

- ◆ *Kiebertz, 1991: 64 ptes con VIH:*
- ◆ 16% de ptes con VIH
- ◆ 29% de ptes con PDS/VIH
- ◆ 67% de ptes con PDS y Mielopatía
- ◆ Np. de predominio sx/ sensorial



Desnutrición

- ◆ Compromiso nutricional
- ◆ Pérdida de peso
- ◆ Ptes con VIH asociada o no a PDS
- ◆ Asociación etiológica No es clara



Neurotoxinas

- ◆ Vincristina:
- ◆ Linfoma / Sarcoma de Kaposi: PDS (+)
- ◆ Isoniazida:
- ◆ TBC / Admon. de piridoxina (-)
- ◆ Talidomida:
- ◆ Ulcera aftosa en VIH: PDS (+)



Neurotoxinas

- ◆ Zalcitabina (ddC): *(Dubinsky, 1989)*
- ◆ PDS: Compromiso distal ssorial / MsIs
- ◆ Axonopatía distal:
- ◆ Rápida instauración y progresión
- ◆ Mejoría (+) con suspensión de ddC



Neurotoxinas

- ◆ ddC: *Berger (Neurology, 1993)*
- ◆ Neuropatía dosis dependiente: 52 casos
- ◆ 100%: Dosis altas: 0.12-0.24 mg/k/dia
- ◆ 80%: Dosis intermedias: 0.04 mg/k/dia
- ◆ 30%: Dosis bajas: 0.02 mg / kg / dia



Neurotoxinas

- ◆ AZT/ddC: *(Simpson, 1989)*
- ◆ 6% de ptes: PDS (+)
- ◆ Mx de toxicidad / Deriv Deoxinucleótidos:
- ◆ Bajos niveles de Acetil L Carnitina →
- ◆ Interferencia con síntesis mitocondrial/DNA
- ◆ *(Fumalaro, 1997)*



Neurotoxinas

- ◆ Didanosina (ddI): *Cooley, 1990*
- ◆ PDS dolorosa dosis dependiente
- ◆ 27.2 mg / Kg: Sx de Np (+)
- ◆ 1.75 a 13.9 mg / kg: ptes asx/.
- ◆ 12.5 mg/kg: Dosis máx. recomendada



Neurotoxinas

- ◆ Estavudina (D4T): *(Simpson, 1998)*
- ◆ PDS dosis dependiente: 8-16 ss
- ◆ 31%: 2 mg / kg / dia
- ◆ 15%: 1 mg / kg / dia
- ◆ 6%: 0.5 mg / kg / dia



TRATAMIENTO



Tratamiento

- ◆ Analgésicos no opioides / Aines
- ◆ Antidepresivos Tricíclicos
- ◆ Carbamazepina
- ◆ Gabapentina
- ◆ Lamotrigina
- ◆ Agonistas Opioides



*Polineuropatía
Demielinizante
Inflamatoria*



Polineuropatía Demielinizante

- ◆ Aguda (SGB) y Crónica (PIDC)
- ◆ Pacientes seropositivos y asintomáticos
- ◆ Cifras de prevalencia variables (30%)
- ◆ *Cornblath / 87; Lange / 88; Miller / 88*
- ◆ Baja incidencia: *Winer, 1993*



Aspectos Clínicos

- ◆ SGB: Compromiso motor ascendente
- ◆ Rápida evolución (< 4 ss)
- ◆ 4 extremidades y/o pares craneales
- ◆ Sintomatología sensorial menor
- ◆ Insuficiencia Ventilatoria



P.I.D.C.

- ◆ Compromiso motor/sensorial de 4 ext.
- ◆ Arreflexia
- ◆ Evolución subaguda – crónica (> 8 ss)
- ◆ Fases de exacerbación / remisión
- ◆ Incapacidad funcional
- ◆ Insuficiencia ventilatoria



Electrofisiología

- ◆ Bloqueos de conducción motora
- ◆ Velocidades de Conducción motora
- ◆ Prolongación de latencias
- ◆ Ausencia de Ondas F
- ◆ Anormalidades sensoriales



Líquido Cefalorraquídeo

- ◆ Líquido Cefalorraquídeo:
- ◆ Pleocitosis: 10-50 cels / mm³ (*)
- ◆ Proteinorraquia: 50-250 mg/dl



Aspectos Patológicos

- ◆ Inf. perivasculares mononucleares
- ◆ Demielinización focal: Macrófagos
- ◆ *Etiología:*
- ◆ Mecanismo Autoinmune
- ◆ Atc. contra mielina de Np / *Misha* / 85
- ◆ Citomegalovirus: Estadíos tardíos VIH



Tratamiento

- ◆ Estudios Terapéuticos controlados (-)
- ◆ Inmunoglobulina G (E.V.)
- ◆ PIDC: Esteroides
- ◆ Inmunosupresores



Mononeuropatía Multiplex



Mononeuropatía Multiplex

- ◆ Compromiso multifocal motor / sensorial
- ◆ Asimétrico
- ◆ Proximal o Distal
- ◆ Neuropatías Craneales



Mononeuropatía Multiplex

- ◆ 2 formas de presentación clínica:
- ◆ 1) Inf. temprana por VIH: CD4s > 200
- ◆ Deficits motores / sensoriales agudos
- ◆ Compromiso de 1 o 2 Ns Ps o Ns Crs
- ◆ Mejoría espontánea o con Tx inmunol.



Mononeuropatía Multiplex

- ◆ 2) MNM en fases tardías del VIH:
- ◆ Niveles bajos de CD4s $< 50 \text{ mm}^3$
- ◆ Compromiso de numerosos NsPs
- ◆ 2 o más extremidades / Ns. Craneales
- ◆ Curso clínico progresivo



Mononeuropatía Multiplex

- ◆ LCR:
- ◆ Pleocitosis mononuclear
- ◆ Aumento de la Proteinorraquia
- ◆ Patología:
- ◆ Infiltrados Inflamatorios perivasculares
- ◆ Degeneración axonal; Lesión mielínica



Mononeuropatía Multiplex

◆ Patología:

◆ C. de inclusión por Citomegalovirus

◆ Arteritis necrotizante

◆ *Said, 1991*



Mononeuropatía Multiplex

- ◆ *Moulinier, 1988:*
- ◆ N.P. Dolorosa
- ◆ Hiperlinfocitosis CD8
- ◆ Sd. Linfocitosis Infiltrativa difusa
- ◆ Bx N.P.: Infiltrados CD8s
- ◆ Tx: AZT y Esteroides: resultados (+)



MNM: Etiología

- ◆ MN Temprana:
- ◆ Mx Autoinmune
- ◆ Tx inmunosupresor (+)
- ◆ Buen Px



MNM: Etiología

- ◆ MN Tardía:
- ◆ Linfoma, Crioglobulinemia,
- ◆ Meningitis / Criptococo,
- ◆ Toxoplasmosis, Herpes Zoster
- ◆ Citomegalovirus *
- ◆ VIH: *Gerardi, 1989*



MNM: Tratamiento

- ◆ MNM Temprana: Remisión en meses
- ◆ Esteroides, Plasmaféresis, Inmunog. G
- ◆ MNM y CMV sistémico: Ganciclovir
- ◆ MNM en fases tardías: Tx / CMV
- ◆ *Said, 1991, Rouillet, 1994*



POLIRADICULOPATÍA PROGRESIVA



Poliradiculopatía Progresiva

- ◆ Primer reporte: *Eidelberg, 1986*
- ◆ Curso rápidamente progresivo
- ◆ Respuesta (+) a tratamiento temprano
→ Diagnóstico temprano requerido
- ◆ Fases tardías: Niveles muy bajos de CD4s



Poliradiculopatía Progresiva

- ◆ Infecciones sistémicas por CMV
- ◆ Retinitis, Neumonía, Gastroenteritis
- ◆ Dolor y parestesias en región perineal
- ◆ Paraparesia flácida progresiva
- ◆ Arreflexia
- ◆ Compromiso esfinteriano



PP: Aspectos Clínicos

- ◆ Poli-radiculomielitis: (*de Gans, 1990*)
- ◆ Nivel sensorial torácico
- ◆ PP y MNM: (*Said, 1991*)
- ◆ PP y Ns. Craneales: (*Behar, 1987*)
- ◆ PP y Ms. Superiores : (*Said, 1991*)
- ◆ 100% mortalidad sin Tx: 2-30 días



PP: Laboratorios

- ◆ LCR: PMN > 2000 cels / mm^3
- ◆ Proteinorraquia $\rightarrow 920$ mg/dl
- ◆ Hipoglucoorraquia: < 40 mg / dl
- ◆ LCR: PMN < 200 cels / mm^3 :
- ◆ PP: Meningitis Linfomatosa
- ◆ PP: No progresiva



PP: Laboratorios

- ◆ LCR: Células Citomegálicas (+)
- ◆ Cultivos (+) para CMV (<50%)
- ◆ Cultivos de sangre y orina: CMV (+)

- ◆ *De Gans, 1990; Kim, 1993*



PP: Aspectos Patológicos

- ◆ Raíces nerviosas: Inflamación, necrosis
- ◆ Congestión vascular
- ◆ Infiltrados Mononucleares y Pmn
- ◆ Inclusiones CMV citoplasma / núcleos
- ◆ Endotelio, Células de Scwann



PP: Etiología

- ◆ Citomegalovirus*
- ◆ LCR / Raíces Nerviosas: *De Gans / 90*
- ◆ Respuesta Tx/ (+) a Ganciclovir
- ◆ Neurosífilis y PP: 1 pte; *Lanska / 88*
- ◆ Meningitis Linfomatosa: Citología de LCR, Bx de medula ósea *Leger / 92*



PP: Tratamiento

- ◆ Ganciclovir
- ◆ Mejoría clínica : 50%/semanas a meses
- ◆ Inicio temprano y continuo
- ◆ Resistencia a Ganciclovir →
- ◆ Foscarnet, Cidofivir
- ◆ Asociación de Ganciclovir y Foscarnet



NEUROPATÍA AUTONÓMICA



Neuropatía Autonómica

- ◆ Hipotensión Ortostática: 12% (25 ptes)
Evenhouse, 1987
- ◆ Alt. Autonómicas subclínicas: 30-60%
Villa, 1992
- ◆ Fases Tardías de la enfermedad / VIH



N.A.: Aspectos Clínicos

- ◆ Sistema Parasimpático
- ◆ Taquicardia en reposo
- ◆ Impotencia, Disfunción urinaria
- ◆ Sistema Simpático:
- ◆ Hipotensión ortostática
- ◆ Síncope, diarrea, anhidrosis



N.A.: Etiología

- ◆ Drogas: Antidepresivos Tricíclicos
- ◆ Vincristina, Pentamidina
- ◆ Desnutrición, Deshidratación: Tardías
- ◆ Demencia, Mielopatías, Neuropatías



N.A.: Patología

- ◆ Ganglios Simpáticos Cervicales:
- ◆ Infiltrados de Linfocitos T, macrófagos y pérdida celular *Chimelli, 1991*
- ◆ Reducción de neuronas / oxitocina / Núcleo Paraventricular: Hipotálamo
- ◆ *Purba, 1993*



N.A.: Tratamiento

- ◆ Manejo sintomático:
- ◆ Prevención de arritmias
- ◆ Síncope
- ◆ Descontinuar drogas
- ◆ Líquidos y Electrolitos
- ◆ Fludrocortisona



HERPES ZOSTER



Herpes Zoster

- ◆ Virus de Varicella Zoster
- ◆ 5% en 6 años post seroconversión
- ◆ 15% en 10 años
- ◆ Comp. Trigeminal (oftálmico) y Torácico
- ◆ Diseminación mas frecuente en VIH



Herpes Zoster

- ◆ Neuralgia post herpética
- ◆ 50% de ptes < 50 años
- ◆ 15% de ptes / cualquier rango de edad
- ◆ “Zoster sine herpete”:
- ◆ Dolor, Disestesias, sin Rash



Herpes Zoster

- ◆ Necrosis, Inflamación / Ganglio de la Raiz Dorsal
- ◆ Degeneración Raíces motoras y sensoriales



Herpes Zoster

- ◆ Tratamiento:
- ◆ Aciclovir, Foscarnet, Valaciclovir
- ◆ Dolor: Antidepresivos Tricíclicos
- ◆ Gabapentin
- ◆ Opioides



ENFERMEDAD DE LA MOTONEURONA



Enf. de la Motoneurona

- ◆ Debilidad de 4 extremidades
- ◆ Fasciculaciones
- ◆ Compromiso bulbar
- ◆ Atrofias (MSs) /Sg. Piramidales (MIs)
- ◆ *Hoffman /85; Verma /90; Simpson /92*



Enf. de la Motoneurona

- ◆ Electrofisiología: N. Conducción: NIs
- ◆ EMG: Denervación / Reinervación (+)
- ◆ ZDV y Prednisona: (-)
- ◆ Inmunoglobulina G: Poca mejoría
- ◆ *Simpson, 1994*
- ◆ EMN vs Patogénesis Inmunológica



CONCLUSIONES

- ◆ Patología Neuromuscular fcte / VIH
- ◆ Dx y Tx tempranos:
- ◆ Estudios de la patogénesis de la NP:
- ◆ Agentes Tx/ mas eficaces