Complicații neurologice în infecția cu virusul HIV

P. Portegies,[1] P. Cinquei,[2] A. Chaudhuri,[3] J. Begovac,[4] I. Everall,[5] T. Weber,[6] M. Bojar,[7] P. Martinez-Martin,[8] P.G. E. Kennedy[3]

[1]OLVG Hospital Amsterdam, The Netherland; [2]San Raffaele Hospital, Milano, Italy; [3]University of Glasgow, Scotland, UK; [4]University of Zgreb, Croatia; [5]Institute of Psychiatry, London, UK; [6]Marienkrankenhaus, Hamburg, Germany; [7]Motlo Hospital, Prague, Czech Republic; [8]National Center of Epidemiology, Carlos 111 Institute of Health, Spain

Context și obiective

Introducerea și utilizarea pe scară largă a terapiei antiretrovirale foarte active (HAART) pentru tratamentul infecției cu HIV au condus la reducerea dramatică a morbidității, mortalității și utilizării serviciilor de sănătate [1-3]. Au fost raportate rate mai mici de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv a infecțiilor neurologice. Metodele de diagnostic pentru aceste complicații neurologice au fost mult îmbunătățite în ultimii 10 ani. Abordarea terapeutică în bolile neurologice a fost influențată de succesul terapiei HAART. Totuși, infecția cu HIV s-a răspândit la populații noi, iar complicațiile neurologice sunt încă frecvente la pacienții care nu sunt tratați corespunzător și sunt imunodeprimați. Mai mult, studiile recente arată că pacienții care au fost infectați și/sau tratați timp de mai mulți ani prezintă riscul de a dezvolta disfuncții neurocognitive. Recunoașterea timpurie a patologiei neurologice și efectuarea la timp a investigațiilor în acest domeniu sunt considerate în continuare aspecte foarte importante. Toate aceste progrese reprezintă principalul motiv pentru elaborarea acestor noi ghiduri.

Obiectivul studiului a fost de a oferi atât medicilor neurologi cât și celor de alte specialități recomandări bazate pe dovezi pentru diagnosticul și tratamentul complicațiilor neurologice în infecția cu virusul HIV.

Complicații neurologice

Acest ghid prezintă cele mai comune complicații neurologice ale infecției cu HIV. Deși epidemiologia complicațiilor neurologice s-a schimbat considerabil în ultimii ani în țările vestice, spectrul lor a rămas relativ neschimbat. Cele mai frecvente infecții oportuniste sunt: toxoplasmoza cerebrală, meningita criptococică, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML), meningita tuberculoasă, encefalita și poliradiculomielita secundare infecției cu citomegalovirus (CMV). Limfomul sistemului nervos central (SNC) a devenit mai puțin frecvent, dar este în continuare o cauză importantă de afectare cerebrală focală. Bolile neurologice în mod direct legate de infecția cu HIV în sine sunt demența HIV, mielopatia vacuolară și neuropatia periferică. Demența HIV este rară la pacienții care sunt tratați cu HAART, dar cei care dezvoltă rezistență sau au probleme de complianță pot avea un risc crescut.

Recent, au fost descrise la pacienții care sunt infectați de mult timp, disfuncții cognitive mai subtile. Epidemiologia si patogeneza nu sunt clare deocamdată. S-a sugerat faptul că infecția cronică latentă și imunoactivarea joacă un rol. Neuropatia periferică este încă o complicație frecventă, nu doar la pacienții sever imunodeprimați. Rolul medicamentelor antiretrovirale în patogeneză rămâne incert.

HAART

Este disponibil un număr din ce în ce mai mare de medicamente antiretrovirale potente [4]. Tratamentul cu o combinație de trei sau patru medicamente se numește HAART. La majoritatea pacienților infectați cu HIV, în special la pacienții naivi la tratament, HAART este eficient în reducerea rapidă a nivelului de ARN – HIV plasmatic, ducând și la creșterea treptată a numărului de celule CD4, uneori până la valori normale [4]. Pentru mulți pacienți naivi la tratamentul antiretroviral, numărul de celule CD4 crește până la niveluri la care pacienții nu mai sunt, în general, susceptibili la infecții oportuniste severe. Având în vedere că regimurile antiretrovirale disponibile nu vor eradica virusul HIV, scopul terapiei este de a inhiba pe termen lung replicarea virusului, astfel încât să se atingă și să mențină un răspuns imun eficient împotriva celor mai mulți potențiali germeni patogeni [5, 6]. Ghidul recent revizuit al "Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)" [7] recomandă ca tratamentul să fie început la pacienții cu boală HIV simptomatică și la pacienții care au un număr de celule CD4 mai mic de 350 celule/µl sau încărcături virale mai mari de 50 000 – 100 000 copii/ml [6]. Cele mai utilizate scheme de începere a tratamentului conțin două inhibitoare nucleozidice de revers transcriptază (RT) și fie un inhibitor non-nucleozidic de RT, fie un inhibitor simplu (sau amplificat) de protează. Activitatea antiretrovirală este evaluată prin urmărirea variațiilor numărului de celule CD4 și a încărcăturii virale plasmatice. Disponibilitatea unor noi medicamente a extins opțiunile pentru pacienții care nu răspund la regimul antiretroviral prescris. Se consideră că un pacient cu una dintre complicațiile neurologice descrise mai jos are boală HIV simptomatică și prin urmare este recomandată terapia HAART, dar dovezile disponibile pentru acestă recomandare variază de la complicație la complicație.

Restaurarea imunității în sine, adică rezultatul terapiei HAART, poate avea un efect benefic asupra complicațiilor neurologice. Pentru unele boli neurologice (PML, demența HIV), această ipoteză a fost documentată în studii mici, necontrolate. Pe lângă terapia HAART, se recomandă și tratament specific pentru fiecare complicație neurologică în parte, așa cum se va discuta mai jos. Durata de administrare a acestor tratamente specifice este determinată de nivelul imunosupresiei. Înainte ca terapia HAART să devină disponibilă, tratamentul pentru infecția acută trebuia urmat de profilaxie secundară toată viața, pentru a preveni recurențele (ex. pentru toxoplasmoză, infecția criptococică). Recomandarea generală actuală, în condițiile disponibilității terapiei HAART, este că profilaxia secundară poate fi întreruptă dacă numărul de celule CD4 crește semnificativ și susținut, atât în valoare absolută, cât și în procente, de exemplu

un număr de peste 200 celule/µl pe o perioadă de cel puțin 3 luni. Profilaxia primară pentru complicațiile neurologice nu este recomandată.

Strategia de căutare

S-au căutat în baza de date MEDLINE (National Library of Medicine) articolele relevante publicate între 1996 și august 2002. S-au folosit diferite combinații de termeni utilizați pentru indexarea articolelor (Medical Subject Headings): HIV-1, sindromul imunodeficienței dobândite, infecții HIV, toxoplasmoză cerebrală, meningită criptocococică, leucoencefalopatie multifocală progresivă, polineuropatii, poliradiculopatie, encefalită, mielită transversă, limfom, sistem nervos central, infecție cu citomegalovirus, tuberculoza sistemului nervos central, diagnostic, terapeutic, terapie medicamentoasă. Au fost utilizate și următoarele cuvinte libere: terapie antiretrovirală foarte activă, toxoplasmoză cerebrală, PML, encefalită secundară infecției cu CMV, poliradiculomielită secundară infecției cu CMV, limfom primar al SNC, demență HIV, demență SIDA, mielopatie vacuolară, mielopatie HIV și neuropatie senzitivă. Restricțiile au inclus termenii: metaanaliză, studii randomizate controlate, sensibilitate și specificitate, studii de cohortă, studii caz control.

Încadrarea recomandărilor

Toți membrii grupului de lucru au redactat documente despre una sau mai multe din cele 10 complicații neurologice selectate. Materialul obținut în urma cercetării literaturii a fost integrat și rezumat în recomandări clasificate pe grade. Recomandările au fost aprobate de toți membrii.

Toxoplasmoza cerebrală

Toxoplasmoza cerebrală este o cauză frecventă de afectare cerebrală focală în infecția cu HIV. *Toxoplasma gondii* este la oameni un protozoar parazit obligatoriu intracelular. Encefalita toxoplasmică este aproape întotdeauna cauzată de reactivarea chisturilor de *Toxoplasma gondii* din parenchimul cerebral.

Diagnostic

Diagnosticul prezumtiv de toxoplasmoză cerebrală la pacienții infectați cu HIV se bazează pe: (1) deficite neurologice progresive, (2) leziune/leziuni cu priză de contrast la studiile imagistice [tomografie computerizată/ rezonanță magnetică nucleară (CT/RMN)], (3) răspuns eficient la tratament specific în primele două săptămâni de la debutul administrării (vezi mai jos) [Clasă IV]. Absența uneia sau mai multora dintre aceste caracteristici face ca diagnosticul de toxoplasmoză cerebrală să fie mai puțin probabil. În acest caz, pacienții sunt posibili candidați pentru biopsia cerebrală. În practica clinică, majoritatatea pacienților cu leziuni înlocuitoare de spațiu primesc oricum tratament timp de 2 săptămîni (inclusiv pacienții cu serologie negativă sau

cu o singură leziune). Analiza lichidului cefalorahidian (LCR), inclusiv determinările de anticorpi și determinările prin reacții de polimerizare în lanț (PCR), nu a dus la rezultate concludente [8].

Tratament

Terapia primară pentru toxoplasmoza cerebrală constă în [9-11]: pirimetamină, doză de încărcare de 200 mg, apoi 50 mg/zi (oral) + sulfadiazină, 1 gr de patru ori pe zi (oral) (sau clindamicină 600 mg de patru ori pe zi, intravenos (iv.) sau oral) + acid folinic 10 mg/zi (oral) (Clasă II, recomandare de nivel B).

Alte combinații posibile includ următoarele:

1. Trimetroprim/sulfametoxazol (TMP) oral sau iv. 2,5-5 mg/kgc de patru ori pe zi, (Clasă II) [12].
2. Pirimetamină (ca mai sus) plus claritromicină 1 gr de două ori pe zi (Clasă III).
3. Pirimetamină (ca mai sus) plus azitromicină 600-1800 mg/zi (Clasă III) [13].
4. Pirimetamină (ca mai sus) plus dapsonă 100 mg/zi (Clasă III).
5. Atovaquone 750 mg de patru ori pe zi (oral) (Clasă II) [14].

Pentru profilaxia secundară se utilizează [9,11]: pirimetamină 50 mg/zi + sulfadiazină 500 mg de patru ori pe zi (Clasă II, recomandare de nivel B). Alternativele sunt: atovaquone 750 mg de patru ori pe zi (oral) (Clasă II) [15,13] sau pirimetamină 50 mg/zi + sulfadiazină 500 mg de patru ori pe zi, de două ori pe săptămână (Clasă II) [16].

Terapia primară se administrează de obicei timp de 6 săptămâni şi este urmată de profilaxie secundară. Profilaxia secundară poate fi oprită conform recomandărilor descrise mai sus.

Meningita criptococică

Infecția cu fungul *Cryptococcus neoformans* la pacienții infectați cu HIV duce cel mai frecvent la o meningită subacută. Infecția inițială este pulmonară. La nivelul gazdei imunodeprimate apare apoi diseminarea în multe organe și sisteme, inclusiv în SNC.

Diagnostic

Diagnosticul definitiv de meningită criptococică se bazează pe utilizarea uneia din următoarele metode:

1. Vizualizarea fungului în LCR folosind colorația cu cerneală de India (sensibilitate 75-85%) (Clasă I).
2. Detectarea antigenului criptococic în LCR prin metoda aglutinării cu latex (sensibilitate 95%) (Clasă I).
3. Cultura pozitivă din LCR pentru *C. neoformans* (Clasă I).

Tratament

Supravegherea atentă a pacientului este importantă (în special în prima săptămână de la diagnostic) deoarece presiunea mare a lichidului cefalorahidian poate duce la orbire, comă, crize epileptice, etc. [17]. Poate fi necesară extragerea prin puncție lombară a 20-30 ml de LCR (în mod repetat), sau (în cazuri severe) montarea unui drenaj lombar pentru câteva zile. Conform mai multor studii clinice randomizate [18-21], recomandările pentru tratament sunt: amfotericină B 0,7 mg/kg/zi iv. (cu sau fără flucitozină 5-FC; 100 mg/kg/zi oral) timp de două săptămâni (Clasă I). Acest tratament este urmat de: fluconazol 400 mg/zi (sau itraconazol 400 mg/zi) (oral) pentru a completa o cură de 10 săptămâni (Clasă Ia, recomandare de nivel A). Într-un studiu clinic randomizat, adăugarea flucitozinei la amfotericina B nu a îmbunătățit semnificativ nici rata de mortalitate și nici evoluția clinică. Totuși, în acest studiu, flucitozina a fost bine tolerată și folosirea ei a dus la o tendință de mai bună sterilizare a LCR [21]. Răspunsul terapeutic trebuie confirmat prin repetarea examenului LCR (cultură negativă din LCR).

Pentru profilaxia secundară se recomandă fluoconazol 200 mg/zi (oral) (Clasă Ia, Recomandare de nivel A) [22-24]. Profilaxia secundară poate fi oprită conform recomandărilor descrise mai sus.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) este o infecție virală oportunistă a oligodendrocitelor și astrocitelor, care duce la demielinizare în sistemul nervos central. Agentul cauzator este un poliomavirus numit virusul JC. Virusul JC este ubicuitar la oameni și este dobândit de obicei în timpul adolescenței (două treimi din populație au anticorpi la vârsta de 14 ani).

Diagnostic

Deficitele neurologice focale lent progresive cu modificări asimetrice ale substanței albe la examenul RMN sugerează PML. La examenul RMN, pe secvențele ponderate T2, leziunile sunt hiperintense și nu au priză de contrast sau efect de masă. Sunt afectate în mod caracteristic fibrele U subcorticale. Acest diagnostic este puternic susținut de o determinare PCR din LCR pozitivă pentru ADN-ul virusului JC (sensibilitate 72-100%; specificitate 92-100%) (Clasă I) [25]. Dacă determinarea PCR din LCR este negativă, se recomandă repetarea acestei determinări o dată sau de două ori. Biopsia cerebrală rămâne testul final de confirmare, dar o determinare PCR din LCR pozitivă oferă o dovadă acceptabilă.

Tratament

La pacienții care primesc terapie HAART, PML se stabilizează sau se remite în aproximativ 50% din cazuri, iar supraviețuirea este prelungită la acești pacienți [5,26-28].
Studiile cu citarabină [29] și cidofovir [30] nu au arătat nici un beneficiu.

Encefalita secundară infecției cu CMV

Citomegalovirusul aparține familiei virusurilor herpetice. Infecția cu CMV este endemică; majoritatea adulților infectați cu HIV au dovada serologică a unei infecții prealabile cu CMV. Sindroamele clinice la pacienții imunosupresați includ retinita, ulcerele gastrointestinale, encefalita și poliradiculomielita.

Diagnostic

Encefalita CMV se suspectează la un pacient infectat cu HIV care are (de obicei) istoric de boală CMV (ex. retinită CMV), encefalopatie clinic progresivă și priză de contrast periventriculară (ventriculită) la explorările imagistice (CT/ RMN). Diagnosticul este puternic susținut de: (i) PCR din LCR pozitiv pentru ADN-ul CMV (sensibilitate 62-100%; specificitate 89-100%) (Clasă I) [31] sau (ii) cultură din LCR pozitivă [31], dar în general culturile virale din LCR sunt foarte puțin sensibile.

Biopsia cerebrală nu este o opțiune realistă, dat fiind că encefalita afectează trunchiul cerebral și zona periventriculară. Determinarea ADN-ului viral prin PCR este testul diagnostic de elecție.

Tratament

Tratamentul de inducție (timp de 3 săptămâni) constă în [32]: ganciclovir 5 mg/kg iv. de două ori pe zi (Clasă IV) sau foscarnet 90 mg/kg iv. de două ori pe zi (Clasă IV) sau cidofovir 5 mg/kg iv. o dată pe săptămână (după două administrări, o dată la două săptămâni) (Clasă IV) sau ganciclovir și foscarnet (aceleați doze ca mai sus) (Clasă IV, recomandare de nivel C).
Tratamentul de întreținere constă în [32]: ganciclovir 5 mg/kg/zi iv. (Clasă IV).

Poliradiculomielita secundară infecției cu CMV

Aceasta este cea mai frecventă poliradiculomielită la pacienții cu SIDA. Cele mai frecvente manifestări sunt durerea (lombară joasă, sciatică), parestezиile, disfuncția sfincteriană, hipoestezia distală și slăbiciunea musculară cu ascensiune progresivă.

Diagnostic

Poliradiculomielita CMV se suspectează la un pacient infectat cu HIV care are (de obicei) istoric de boală CMV (ex. retinită CMV), un tablou clinic cu poliradiculomielită rapid ascendentă și pleocitoză cu polimorfonucleare în LCR care foarte caracteristică pentru această infecție. Diagnosticul este susținut puternic de: (i) PCR din LCR pozitiv pentru ADN-ul CMV (sensibilitate 62-100%; specificitate 89-100%) (Clasă I) [31] sau (ii) cultură pozitivă din LCR (Clasă I) [31], dar în general culturile virale din LCR sunt foarte puțin sensibile.

Tratament
Tratamentul de inducție (timp de 3 săptămâni) constă în [32]: ganciclovir 5 mg/kg iv. de două ori pe zi (Clasă IV) sau foscarnet 90 mg/kg iv. de două ori pe zi (Clasă IV) sau cidofovir 5 mg/kg iv. o dată pe săptămână (după două administrări, o dată la 2 săptămâni (Clasă IV) sau ganciclovir și foscarnet (aceleași doze ca mai sus) (Clasă IV, recomandare de nivel C).
Tratament de întreținere constă în [32]: ganciclovir 5 mg/kg/zi iv. (Clasă IV).

Meningita tuberculoasă

Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* este, la nivel mondial, principala cauză de mortalitate a bolnavilor infectați cu HIV. Meningita tuberculoasă și tuberculoamele SNC sunt complicații comune. Tuberculoza SNC în boala HIV este mai frecventă în țările în curs de dezvoltare.

Diagnostic
Tuberculoza SNC a fost descrisă la 10-20% din pacienții cu tuberculoză asociată infecției cu HIV. Modificările tipice pentru meningita tuberculoasă sunt: pleocitoza cu limfocite, glicorahia scăzută și proteinorahia crescută. La examenele imagistice cu administrare de substanță de contrast se observă priză de contrast la nivelul meningelui și a regiunilor de la periferia tuberculoamelor și, ocazional leziuni miliare. Hidrocefalia poate să apară precoce. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prezenței *Mycobacterium tuberculosis* în LCR prin [33,34]: (i) cultură (sensibilitate 25-86%) (Clasă I); (ii) frotiu cu colorație ZN din LCR (sensibilitate 8-86%) (Clasă IV); sau (iii) PCR din LCR (sensibilitate 83-100%; specificitate 88-100%) (Clasă II).

Tratament
Izoniazidă 5 mg/kg/zi, până la 300 mg/zi + rifampicină 10 mg/kg/zi, până la 600 mg/zi + pirazinamidă 15-30 mg/kg/zi (max. 2,5 gr/zi) + etambutol 15-25 mg/kg/zi, până la 1600 mg/zi (Clasă III, recomandare de nivel A) [33,34].

Etambutolul poate fi înlocuit cu streptomicină (15 mg/kg/zi, până la 1gr/zi im. sau iv.; maxim 2 luni) sau amikacină (15 mg/kg/zi im. sau iv.). Rolul steroizilor în meningita tuberculoasă la pacienții HIV pozitivi este neclar. Durata minimă a tratamentului este de 6 luni. Izoniazida poate să ducă la deficit de piridoxină și la o polineuropatie senzitivo-motorie distală. Prin urmare, la schema de tratament ar trebui adaugată piridoxină 20 mg/zi.

Limfomul primar al SNC

Limfomul primar al SNC este un limfon non-Hodgkin care apare în și este limitat la sistemul nervos. Este a doua cea mai frecventă leziune înlocuitoare de spațiu la adulții cu SIDA în țările vestice. Limfomul primar al SNC este asociat cu infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV). Potențialul de transformare al virusului joacă un rol în patogeneza acestei tumori. O dată cu introducerea terapiei HAART, incidența lui a scăzut [35,36].

Diagnostic

Un diagnostic definitiv se bazează pe examenul histologic al țesutului cerebral (obținut prin biopsie cerebrală sau la autopsie). La un pacient infectat cu HIV, cu una sau mai multe leziuni cu priză de contrast la examenul CT sau RMN, care nu răspunde la terapia anti-Toxoplasma, un diagnostic prezumtiv poate fi susținut de: PCR din LCR pozitiv pentru EBV (sensibilitate 83-100%; specificitate 93-100%) (Clasă II) [37-40]. Examenul citologic al LCR arată rar celule patologice și prin urmare valoarea acestui examen, deși nu este îndeajuns studiată, pare limitată. Datele referitoare la alți potentiali markeri din LCR pentru limfomul primar al SNC sunt neconcludente. Rezultatele studiilor SPECT/PET sunt neconcludente și prin urmare aceste investigații nu pot fi recomandate.

Tratament

Terapia HAART îmbunatățește starea neurologică și prelungește supraviețuirea la pacienții cu limfom primar al SNC [41]. Pe lângă terapia HAART mai există trei opțiuni de tratament: (i) iradierea globală a creierului și administrare de corticosteroizi (Clasă III) [42-44]; (ii) metotrexat intravenos urmat de iradierea întregului creier (Clasă III) [45]; și (iii) metotrexat, thiotepa și procarbazină intravenos în combinație cu metotrexat intratecal (Clasă III, Recomandare de nivel B) [46].

Demența HIV

Demența HIV este un sindrom ce constă într-o disfuncție cognitivă și motorie care a mai fost denumită și: complexul SIDA demență, complexul cognitiv-motor asociat HIV, demența asociată HIV și demența SIDA. Echivalentul său pediatric poartă numele de encefalopatie progresivă. Deteriorarea cognitivă este compatibilă cu o demență subcorticală. Majoritatea pacienților cu demență HIV sunt sever imunosupresați.

Diagnostic

Diagnosticul se bazează pe: (i) deteriorarea cognitivă progresivă (cu sau fără disfuncție motorie); (ii) excluderea infecțiilor oportuniste ale SNC și a tumorilor (prin examenul LCR și CT/RMN) [47,48] și este susținut de: (1) niveluri ridicate de ARN HIV în LCR (peste trei log copii/ml) (Clasă III) [49-51] și (2) hiperintensități în substanța albă, difuze, bilaterale (frecvent asimetrice), fără priză de contrast la examenul RMN (Clasă III) [52].

Tratament

Dovezile de clasă III pentru terapia HAART [53,54] duc la recomandări de nivel B. Majoritatea nucleozidelor și non-nucleozidelor (ex. nevirapina) penetrează relativ bine în LCR; majoritatea inhibitorilor de proteaze nu penetrează (cu exceptia indinavir). Prin urmare, pare rezonabil ca

regimul de tratament să includă cel puțin două medicamente cu penetranță bună [55]. Datele sunt încă limitate. Majoritatea combinațiilor nu au fost bine studiate în demența HIV.

Mielopatia HIV

Afectarea măduvei spinării este observată în diverse etape ale infecției cu HIV. Cea mai comună este mielopatia HIV (numită și mielopatie vacuolară asociată infecției HIV). Mielopatia HIV este o boală progresivă non-segmentală a măduvei spinării. Diagnosticul este unul de excludere.

Diagnostic
Diagnosticul se bazează pe: (i) mielopatie progresivă fără nivel de sensibilitate; (ii) absența leziunilor spinale focale sau a leziunilor spinale înlocuitoare de spațiu și absența compresiei măduvei spinării la examenul RMN; (iii) serologie negativă pentru virusul uman limfotrop pentru celulele T (HTLV-I); (iv) niveluri serice normale de vitamina B12; (v) PCR din LCR negativ pentru virusurile herpetice; (vi) teste din LCR negative pentru sifilis [56,57]. Toate testele de diagnostic au numai dovezi de clasă IV.

Tratament
HAART (Clasă III) [58,59].

Polineuropatia HIV

Polineuropatiile apar frecvent în cursul infecției cu HIV. Patogeneza este puțin înțeleasă iar tratamentul este limitat la terapia simptomatică a durerii.

Diagnostic
Cea mai importantă neuropatie în infecția cu HIV este polineuropatia senzitivă distală. Patogeneza sa nu este clară. Această neuropatie nu poate fi distinsă de neuropatia toxică cauzată de nucleozidele zalcitabină, didanozină și stavudină. Simptomele predominante sunt parestezиile și durerea. Dizabilitatea cauzată de tulburarea de sensibilitate și afectarea motorie sunt mai puțin evidente. Studiile electrodiagnostice pot fi de ajutor în confirmarea diagnosticului, dar nu sunt necesare în toate cazurile.

Tratament
Tratamentul simptomatic constă în: (i) amitriptilina 25-100 mg/zi (Clasă I); (ii) tramadol 50 mg de trei ori pe zi, până la 100 mg de patru ori de zi (Clasă I); (iii) carbamazepină 200 mg de trei sau patru ori pe zi (Clasă I) [60] și lamotrigină (Clasă I) [61]. Gabapentin-ul este un medicament promițător (2400-3600 mg/zi), dar nu a fost studiat în studii controlate randomizate.

Sindromul inflamator de reconstituire imună (IRIS)

IRIS a fost recunoscut după introducerea terapiei HAART. Din cauza răspunsului imun exagerat rezultat în urma inițierii terapiei HAART, poate să apară o progresie paradoxală (clinică și radiologică) a infecțiilor neurologice oportuniste. IRIS a fost descris în PML, toxoplasmoză, meningita criptococică și în infecțiile cu VVZ. Deși studiile lipsesc, unii pacienți răspund la o cură scurtă de corticosteroizi [62].

Sumar și concluzii

În ciuda succesului terapiei HAART, pacienții infectați cu HIV sunt susceptibili la o varietate de complicații neurologice. Riscul de apariție a acestor complicații crește odată cu creșterea gradului de imunodeficiență. Acei pacienți cu un număr de celule CD4 sub 200 x 10^6/ml sunt în mod particular susceptibili la infecții oportuniste, limfom și demență HIV. Amplificarea acidului nucleic în LCR prin tehnici de PCR a îmbunătățit mult acuratețea diagnosticului în PML, infecțiile cu CMV, limfomul primar al SNC și în demența HIV. Pe lângă terapia HAART, sunt disponibile tratamente specifice pentru majoritatea acestor complicații. În general, grupul de lucru recomandă rapiditate în evaluarea acestor pacienți pentru a limita afectarea sistemului nervos.

Conflicte de interese

Autorii nu au raportat niciun conflict de interese.

Bibliografie

1. Kovasc FA, Vogel S, Albert JM, et al. Controlled trial of interleukin-2 infusion in patients infected with the human immunodefieny virus. N Engl J Med 1996;335:1350-9.
2. Hogg RS, Heath KV, Yip B, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. JAMA 1998;279:450-4.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moornan AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodefieny virus infection. N Engl J Med 1998;338:853-60.
4. Richman DD. HIV chemotherapy. Nature 2001;410:995-1001.
5. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. Potent antiretroviral therapy with or without cidofovir for AIDS- associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. J Neuroviral 2001;7:364-8.
6. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CCJ, et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2002;288:222-35.
7. Bartlett JG, Clifford Lane H, et al. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department Health Human Services 2008;pp. 1-139. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov (accessed 28.7.10).
8. Franzen C, Altfeld M, Hegener P, et al. Limited value of PCR for detection of Toxoplasma gondii in blood from human immunodefieny virus-infected patients. J Clin Microbiol 1997;35:2639-41.

9. Leport C, Raffi F, Matheron S, et al. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988;84:94-100.
10. Danneman B, McCutchan JA, Israelski D, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparain pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. Ann Intern Med 1992:116:33-43.
11. Katlama C, De Wit S, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. Pyrimethamine-sulfadiazine in acute and long-term therapy for toxoplasmic encephatitis in patients with AIDS. Clin Infect Dis 1996;22:268-75.
12. Torre D, Casari S, Speranza F, et al. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1346-9.
13. Jacobsen FM, Hafner R, Remington F, et al. Dose-escalation, phase I/II study of zathromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. AIDS 2001;15:583-9.
14. Torres RA, Weinberg W, Stansell J, et al. Atovaquone for salvage treatment and supression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atorquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Groups, Clin Infect Dis 1997;24:422-9.
15. Katlama C, Mouthon B, Gourdon D, Lapierre D, Rousseau F. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. AIDS 1996;10:1107-12.
16. Podzameczer D, Miro JM, Bolao F, et al. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Spanish Toxoplasmosis Study Group. Ann Intern Med 1995;123:175-80.
17. Bicanic T, Brouver AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumber punctures. AIDS 2009;23:701-6.
18. Larsen RA, Leal M, Chan L. Fluconazole compared with amphotericin B plus flucytosine for cryptococcal meningitis in AIDS. Ann Intern Med 1990;113:183-7.
19. De Gans J, Portegies P, Tessens G, et al. Itraconazole compared with amphotericin B plus flucytosine in AIDS patients with cryptococcal meningitis. AIDS 1992;6:185-90.
20. Saag MS, Powderly WG, Cloud GA, et al. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. N Engl J Med 1992;326:83-9.
21. van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1997;337:15-21.
22. Bozzete SA, Larsen R, Chiu J, et al. A controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1991;324:580-4.
23. Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, et al. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1992;326:793-8.
24. Saag MS, Cloud GA, Graybilll JR, et al. A comparison of itraconazol versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 1999;28:291-6.
25. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Lindle A, Lazzarini A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997;11:117.
26. Miralles P, Berenguer J, Garcia de Viedma D, et al. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. AIDS 1998;12:2467-72.
27. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999;52:623-5.

28. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, et al. The effect of potent antiretroviral therapy and JC Virus load in cerebrospinal fluid on clinical outcome of patients with AIDS-associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. J Inf Dis 2000;182:1077-83.
29. Hall C, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV-infection. AIDS Clinical Trial Group 243 Team. N Engl J Med 1998;338:1345-51.
30. Marra CM, Rajijic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002;16:1791-7.
31. Cinque P, Cleator GM, Weber T, et al. For the European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus in AIDS patients. J Neuroviral 1998;4:120-32.
32. Anduse-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, et al. Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. AIDS 2000;14:517524.
33. Zuger A, Lowy FD. Tuberculosis. In: Scheld WM, Withley RJ, Durack DT (eds). Infections of the Central Nervous System. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997; pp. 417-43.
34. Gordin F. Mycobacterium tuberculosis. In: Dolin R, Masur H, Saag MS (eds) AIDS Therapy. New York: Churchill Livingstone, 1999; pp. 359-74.
35. Newell ME, Hoy JF, Cooper S, et al. Human immunodeficiency virus-related primary central nervous system lymphoma: factors influencing survival in 111 patients. Cancer 2004;100:2627-36.
36. Haldorsen IS, Krakenes J, Goplen AK, Dunlop O, Mella O, Espeland A. AIDS-related primary central nervous system lymphoma: a Norwegian national surgey 1989-2003. BMC Cancer 2008;8:225.
37. Cinque P, Vago L, Dahl H, et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid for diagnosis of virus-associated opportunistic diseases of the central nervous system in HIV-infected patients. AIDS 1996;10:951-8.
38. Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Roberts RL, Powderly WG, Storch GA. Detection of Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of AIDS-related central nervous system limphoma. J Clin Microbiol 1995;33:1580-3.
39. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid EBV-DNA and IL-10 as markers for in vivo diagnosis of AIDS-related primary central nervous system lymphoma. Br J Haematol 1995;90:844-9.
40. Cinque P, Brytting M, Vago L, et al. Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. Lancet 1993;342:398-401.
41. Hoffman C, Tabrizian S, Wolf E, et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. AIDS 2001;15:2119-27.
42. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, et al. Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neurosurg 1990;73:206-11.
43. Goldstein JD, Dickson DW, Moser FG, et al. Primary central nervous system lymphomas in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study with results of treatment with radiation. Cancer 1991;67:2756-65.
44. Donahue BR, Sullivan JW, Cooper JS. Additional experience with empiric radiotherapy for presumed human immunodeficiency virus-associated primary central nervous system lymphoma. Cancer 1995;76:328-32.
45. Jacomet C, Girard P-M, lebrette M-G, Leca Farese V, Mountfort L, Rozenbaum W. Intravenous methotrexate for primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS. AIDS 1997;11:725-30.
46. Forsyth PA, Yahalom J, DeAngelis LM. Combined-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in AIDS. Neurology 1994;44:1473-9.
47. Price R. Neurological complications of HIV infection. Lancet 1996;348:445-52.
48. mcArthur JC, Selnes OA. Human immunodeficiency virus-associated dementia. In: Berger JR, Levy RM (eds) AIDS and the Nervous System, 2nd edn. Philadephia, PA: Lippincott-Raven, 1997; pp. 527-67.
49. Brew B, Pemberton L, Cunningham P, et al. Levels of human deficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlate with AIDS dementia stage. J Infect Dis 1997;175:963-6.

50. Ellis RJ, Hsia K, Spector S, et al. Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 RNA levels are elevated in neurocognitive impaired individuals with acquired immunodeficiency syndrome: HIV Neurobehavioral Research Center Group. Ann Neurol 1997;42:679.
51. mcArthur JC, McClernon DR, Cronin MF, et al. Relationship between human immunodeficiency virus-associated dementia and viral load in cerebrospinal fluid and brain. Ann Neurol 1997;42:689.
52. Levy RM, Rosenbloom S, Perrett LV. Neuroradiologic findding in AIDS: a review of 200 cases. Am J Roengenol 1986;147:977-3.
53. Foudraine NA, Hoetelmans RMW, Lange JMA, et al. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA and drug concentrations after treatment with lamivudine plus zidovudine or stavudine. Lancet 1998;351:1547-51.
54. Sacktor N, McDermott MP, Marder K, et al. HIV-associated cognitive impairment before and after the advent of combination therapy. J Neurovirol 2002;8:136-42.
55. Letendre S, Marquie-Beck J, Caparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. Arch Neurol 2008;65:65-70.
56. Di Rocco A. Diseases of the spinal cord in human immunodeficiency virus infection. Semin Neurol 1999;19:151-5.
57. Thurnher MM, Post MJ, Jinkins JR. MRI of infections and neoplasms of the spine and spinal cord in 55 patients with AIDS. Neuroradiology 2000;42:551-63.
58. Di Rocco A, Geraci A, Tagliati M, Staudinger R, Henry K. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy. Neurology 2000;55:456.
59. Staudinger R, Henry K. Remission of HIV myelopathy after highly active antiretroviral therapy. Neurology 2000;54:267-8.
60. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drup action. Pain 1999;83:389-400.
61. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al. Lamotrigine for HIV-associated for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. Neurology 2003;60:1508-14.
62. Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. Neurology 2006;67:383-8.