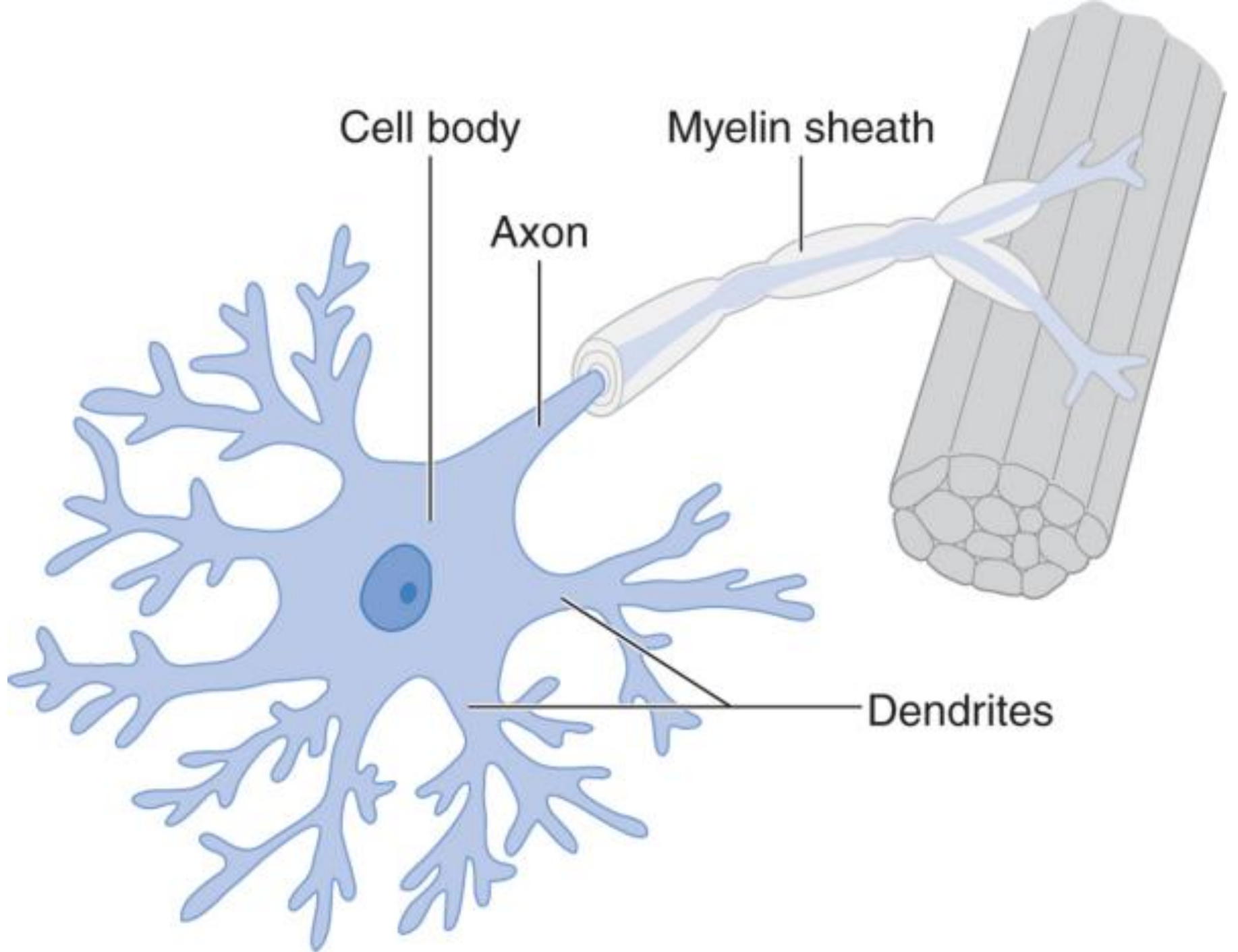


ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΕΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ HIV

Χρύσα Αρβανίτη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Β' Πανεπιστημιακή
Νευρολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο

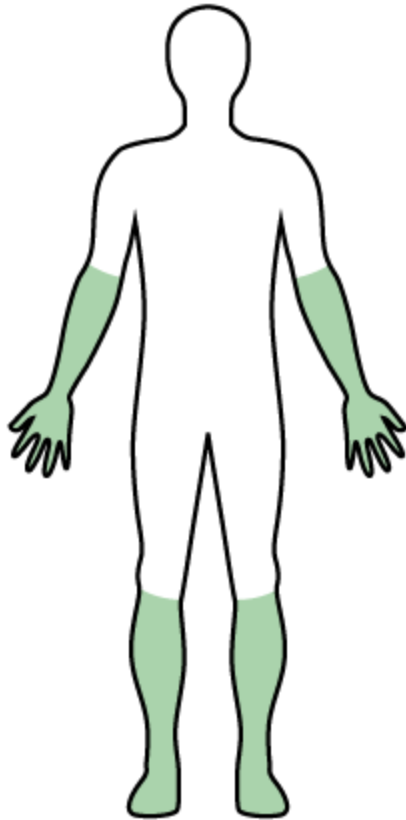
HIV και νευροπάθειες

- Το ΠΝΣ προσβάλλεται συχνά σε λοίμωξη από HIV (35% - 50%)
- Συμπτωματική νευροπάθεια εμφανίζεται στο 5-10% των ασθενών
- Η υποκλινική προσβολή του ΠΝΣ είναι συχνή, αλλά συνήθως παραμένει ασυμπτωματική

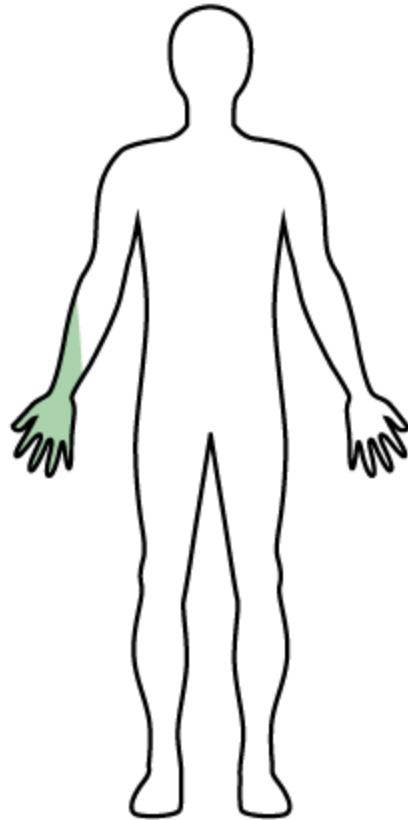


Nerve Structure

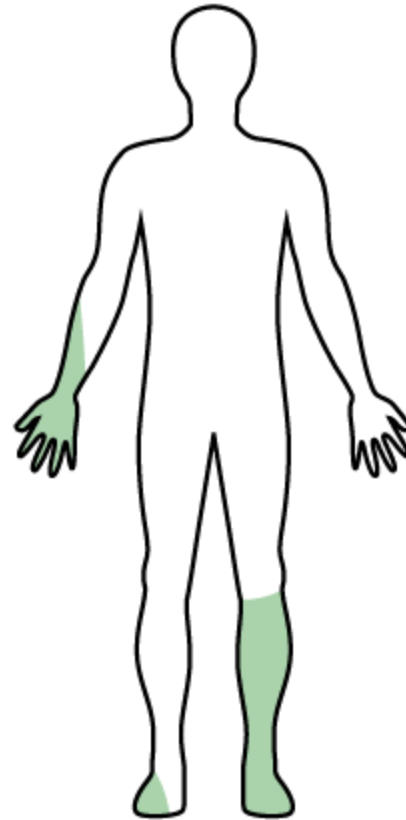
Distribution of Peripheral Neuropathy



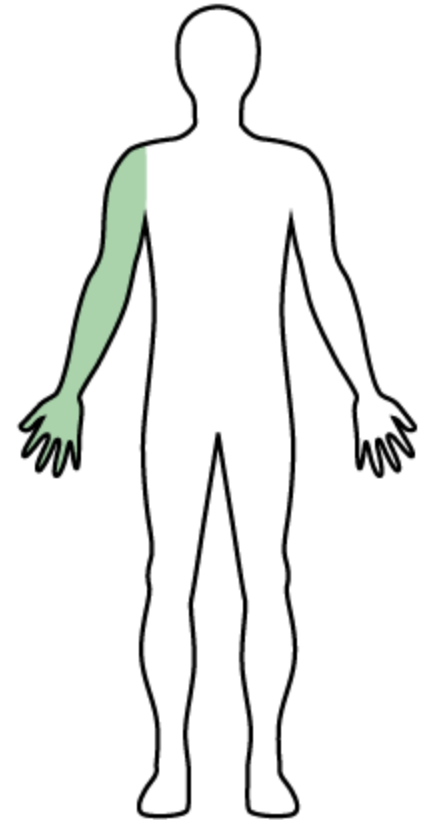
distal symmetric



Mononeuropathy



Multiplex Type



Plexopathy

Causes of Peripheral Neuropathy

- Acquired immunodeficiency syndrome
- **Carcinoma** (paraneoplastic syndrome)
- Chronic liver disease
- **Critical illness neuropathy**
- **Diabetes mellitus**
- End-stage renal disease
- Hypothyroidism
- Leprosy
- Lyme disease
- Lymphoma
- Monoclonal gammopathy
- Amyloidosis
- Multiple myeloma
- Plasmacytoma
- Porphyria
- Syphilis
- **Vitamin B6 deficiency**
- **Vitamin B12 deficiency**

Polyneuropathies

Main symptoms and clinical findings	Symptoms	Clinical findings*
Sensory	Sensation of furriness and numbness	Hypesthesia for various qualities, hypalgesia
	Tingling, burning, and cold parasthesia	Heat and cold allodynia
	Burning pain, stinging, electric shock-like pain	Dysesthesia, allodynia
	Gait instability, falls	Sensory ataxia
Motor	Weakness, muscle loss	Paresis, reduced muscle tone, muscle atrophy, reduced reflexes
	Muscle cramps, fasciculations	Muscle cramps on strength testing, fasciculations
Autonomic	Dry skin	Hypo- and anhidrosis
	Body hair loss, skin changes	Trophic disorders
	Sensation of glare	
	Bladder dysfunction	
	Diarrhea	
	Rapid heartbeat	For example, resting tachycardia
	Gastrointestinal symptoms	For example, gastroparesis
	Urogenital symptoms (e.g., impaired micturition erectile dysfunction)	

Peripheral Neuropathies: Clinical Manifestations



Patient walks gingerly due to loss of position sense and/or painful dysesthesia.



Graduated glove-and-stocking hypesthesia



Impaired vibration sense



F. Netter M.D.

Patient sleeps with covers off feet because of burning sensation.

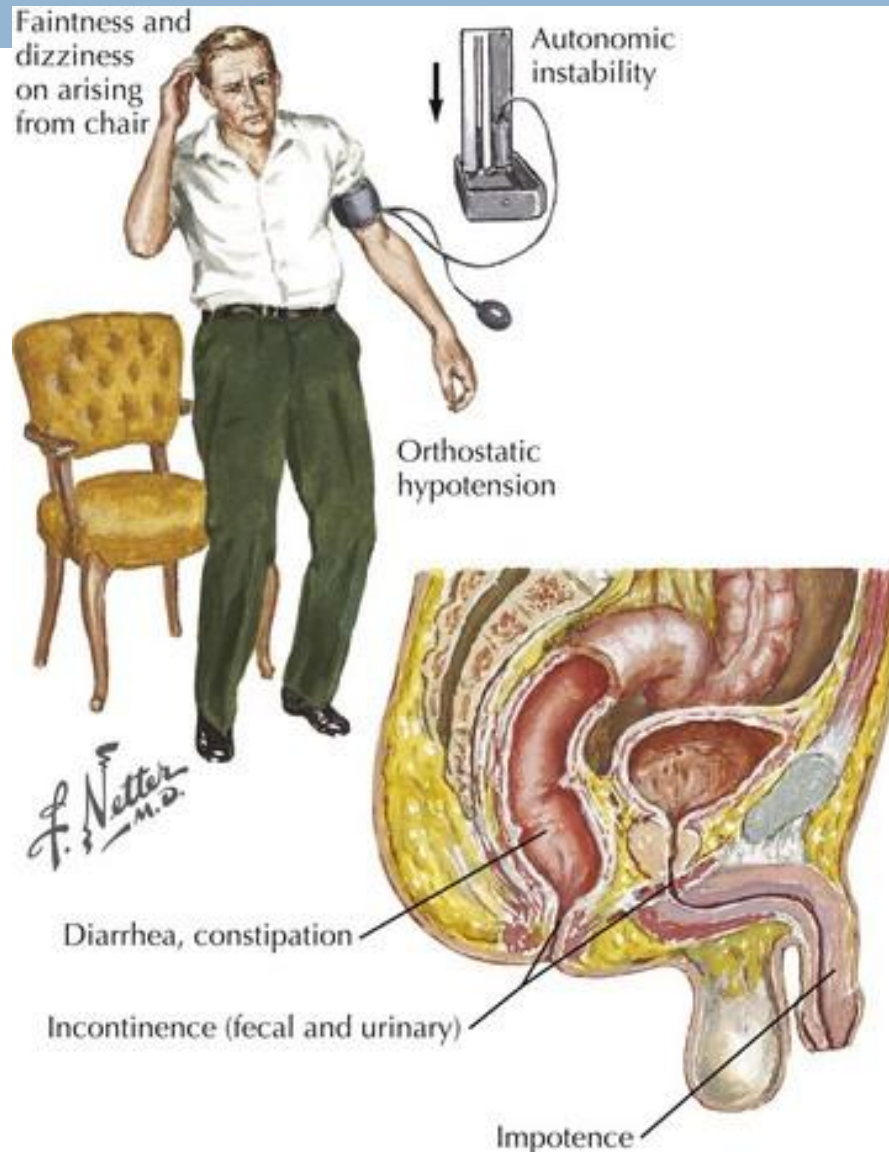


Foot drop

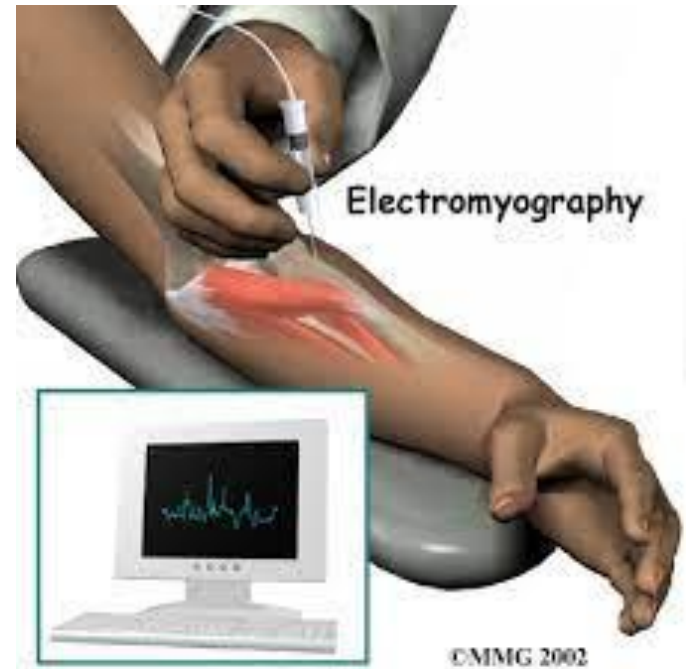


Loss of ankle jerk

Dysautonomia with Polyneuropathies



Ηλεκτρομυογράφημα - ΑΤΑ - ΚΤΑ



Classification of polyneuropathies


- **Clinical presentation**
 - ▣ Symmetric
 - ▣ Asymmetric
- **Time course**
 - ▣ Acute
 - ▣ Chronic
- **Etiology**
- **Pathology**
 - ▣ Axonal
 - ▣ Demyelinative
 - ▣ Small-fiber

Typical symptoms of polyneuropathies



Typical Peripheral Neuropathy Symptoms

- ✓ Loss of Feeling
- ✓ Freezing
- ✓ Tingling
- ✓ Hyper Sensitivity
- ✓ Sharp Jabbing Pain
- ✓ Burning Sensation
- ✓ Numbness



Treatment of polyneuropathies

- **Treat the cause!**
- **Immune therapy**
 - **plasmapheresis**: Guillain-Barré syndrome, CIDP
 - **immunoglobulins**: MMN, Guillain-Barré syndrome, CIDP
 - **corticosteroids**: CIDP, systemic vasculitis
- **Symptomatic treatment of paraesthesias and neuropathic pain**
 - **antiepileptic medications** (carbamazepine, gabapentin, pregabalin)
 - **tricyclic antidepressants** (amitriptylin, clomipramin)
 - **SNRI antidepressants** (duloxetine, venlafaxin)
- **Vitamin B₁**: alcoholism, malabsorption, malnutrition

Treatment of polyneuropathies

- Anticonvulsants, antidepressants, topical agents, and nonspecific analgesics may help relieve neuropathic pain

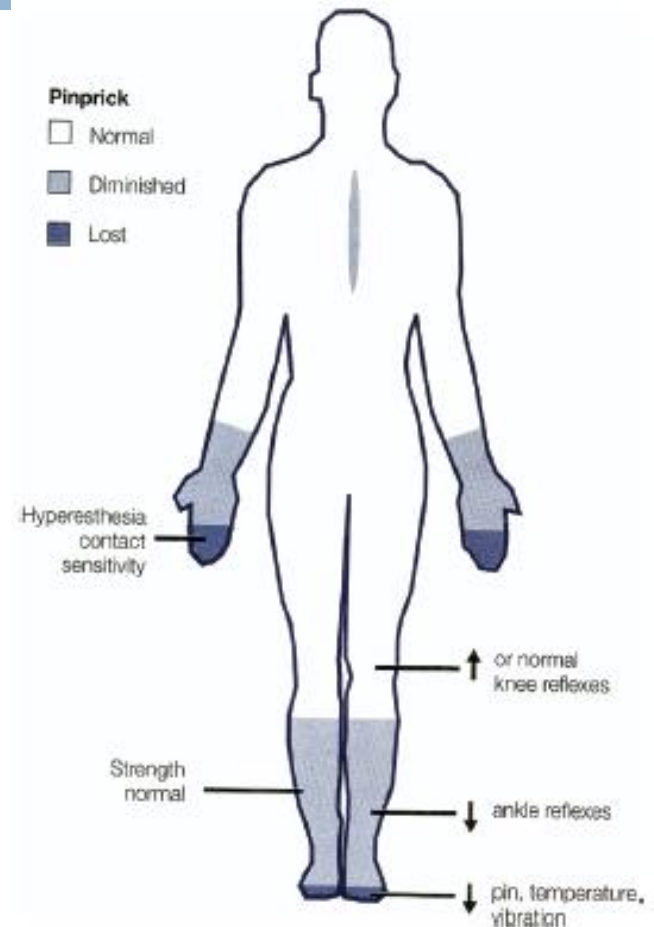


HIV και νευρικό σύστημα

- Ο HIV εισβάλλει στο νευρικό σύστημα αμέσως μετά την πρωτοπαθή μόλυνση και επηρεάζει τόσο το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) όσο και το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ)
- Συχνότερη η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια (**Distal sensory polyneuropathy**)
- **Τοξική νευροπάθεια** με παρόμοια κλινική εικόνα μετά την cART με stavudine

Distal symmetric polyneuropathy (DSP)

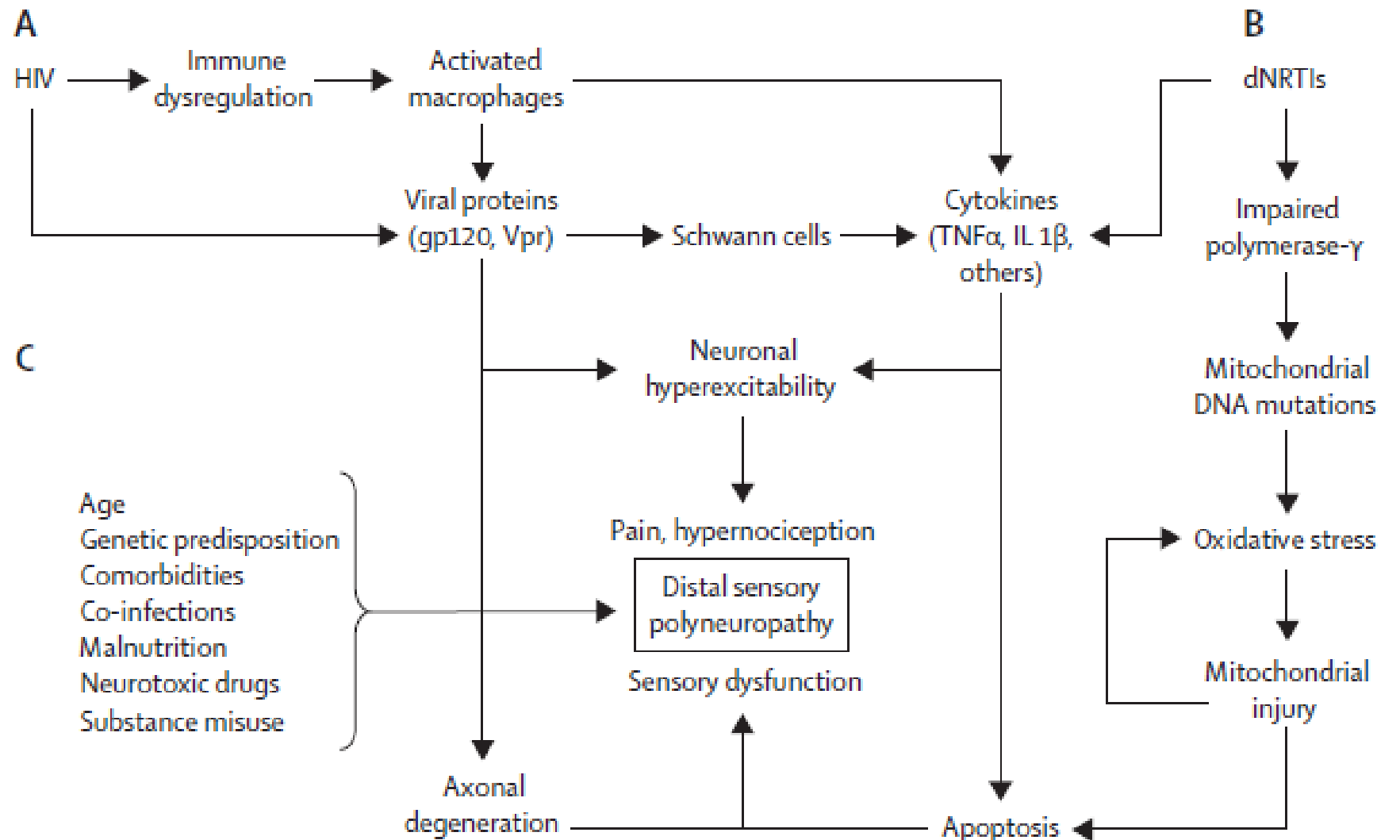
- Προσβάλλει περίπου το 50% των ασθενών που έχουν μολυνθεί από HIV
- Δύο πιθανοί μηχανισμοί
 - ▣ Νευροτοξικότητα από τον ιό και τα προϊόντα του
 - ▣ Νευροτοξικότητα από τη θεραπεία



1. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2013;5 243–251

2. *JOURNAL OF THE ASSOCIATION OF NURSES IN AIDS CARE*, Vol. 18, No. 4, July/August 2007, 32-40

Pathogenesis of distal sensory polyneuropathy



Distal symmetric polyneuropathy (DSP)

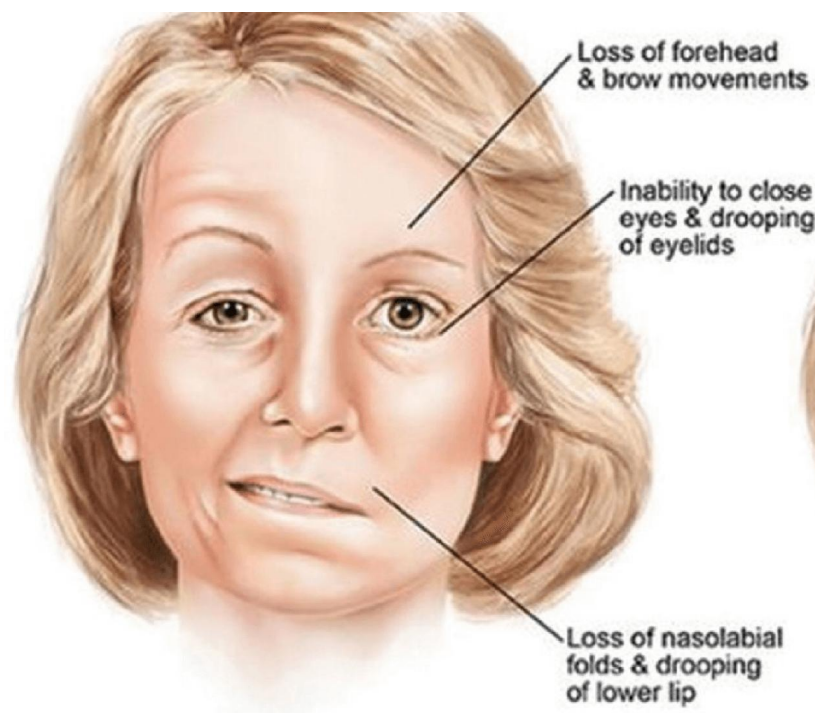
- Μειωμένα τενόντια αντανακλαστικά, υπαισθησία, παραισθησίες και δυσαισθησίες κατανομής γάντικάλτσας, νευροπαθητικός πόνος, αιμωδίες
- Τα συμπτώματα μπορεί να παραμένουν σταθερά ή να εξελίσσονται αργά και να επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών

Αρχικά στάδια λοίμωξης

- Νευροπάθειες συνδεόμενες με την ορομετατροπή
- Σύνδρομο Guillain – Barre
- Μονονευροπάθειες

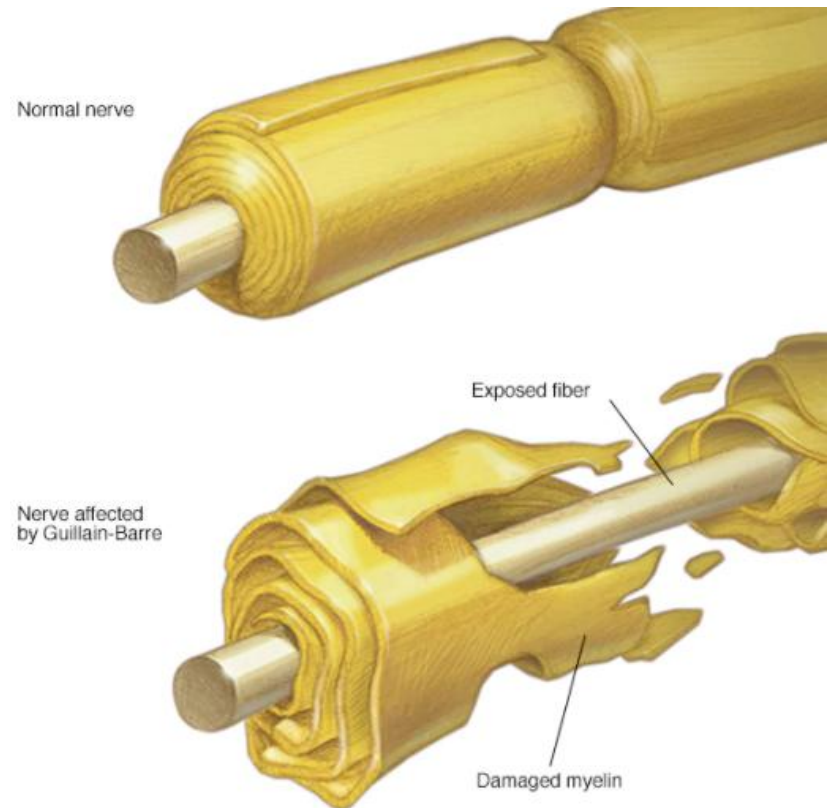
Αρχικά στάδια λοίμωξης

- Σ' αυτό το στάδιο (CD4 > 500/μl) οι νευροπάθειες είναι σπάνιες
- **Πάρηση προσωπικού νεύρου**
- Σπάνια νευροπάθειες τριδύμου, οπτικού νεύρου και αιθουσοκοχλιακού νεύρου



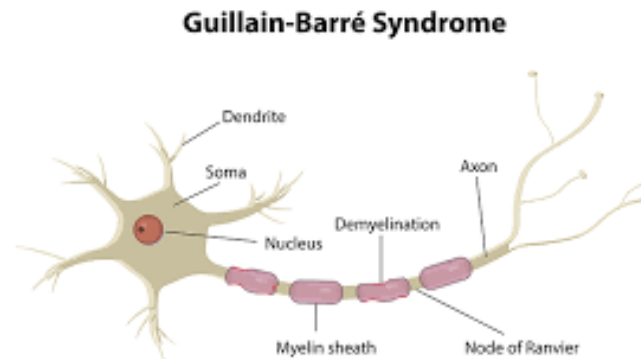
Αρχικά στάδια λοίμωξης

- **Σύνδρομο Guillain - Barre**
- Ήπια μέχρι βαριά μυική αδυναμία, πυρετός, διάρροια, εξάνθημα
- Στο ΕΝΥ εμφανίζεται αύξηση του λευκώματος και ήπια αύξηση των μονοκυττάρων



Guillain–Barre Syndrome (GBS)

- Σε προσβολή του ΑΝΣ διαταραχές αναπνοής και καρδιακής λειτουργίας
- Θεραπεία και πρόγνωση όπως στο κλασικό σύνδρομο Guillain - Barre



Μετρίως προχωρημένη νόσος

- CIDP
- Πολλαπλή μονονευροπάθεια
- Συφιλιδική πολυριζοπάθεια
- Νευροπάθεια από HCV
- Νευροπάθεια από HTLV -1
- Σύνδρομο νόσου κινητικού νευρώνα

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)
- Κλινική εικόνα όπως και στην κλασική CIDP
- Αισθητικοκινητική, κεντρομελική, διάχυτη πολυνευροπάθεια με γενικευμένη κατάργηση των τενοντίων αντανάκλασεων
- Σπανιότερα προσβολή κρανιακών νεύρων

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)

ΕΝΥ : αυξημένο λεύκωμα και μονοπύρηννα (μέχρι 50 / mm³)

Σε ήπιες μορφές παρακολούθηση

Σε βαρύτερες περιπτώσεις πλασμαφαίρεση ή IVIg

Κορτικοστεροειδή

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Μπορεί να συνοδεύει το **σύνδρομο διάχυτης διηθητικής λεμφοκύττωσης**
- Εξελίσσεται σε μέρες ή εβδομάδες
- Εκδηλώνεται σαν μια συμμετρική, επώδυνη αισθητικοκινητική νευροπάθεια σε ασθενείς με **διόγκωση παρωτίδας και σύνδρομο ξηρότητας**

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Μπορεί να συνοδεύεται από **σπληνομεγαλία** και **λεμφαδενοπάθεια**
- Προσβολή κρανιακών νεύρων, πάρεση προσωπικού νεύρου με διόγκωση παρωτίδας

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Επώδυνη περιφερική συμμετρική αισθητική νευροπάθεια**
- Αξονική νευροπάθεια στο 85 % των περιπτώσεων
- Το ΕΝΥ έχει αυξημένο λεύκωμα και λευκοκυττάρωση
- Ιστολογικά εμφανίζονται διηθήσεις CD8
- Η θεραπεία με **HAART** είναι συνήθως αποτελεσματική
- Σε μη ανταπόκριση μπορεί να χορηγηθεί **πρεδνιζόνη** για μικρό χρονικό διάστημα

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Συφιλιδική πολυριζοπάθεια**
- Σπάνια, συνήθως πρόκειται για συφιλιδική μηνιγγίτιδα με διηθήσεις ριζών
- Ασύμμετρη, με περιφερική αδυναμία, κατάργηση αισθητικότητας, προοδευτικά αυξανόμενος πόνος

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Νευροπάθεια από ηπατίτιδα C**
- Η ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει **νευροπάθεια, εγκεφαλίτιδα και μυελίτιδα**
- Η σύγχρονη λοίμωξη με HIV μπορεί να αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης νευροπάθειας από ηπατίτιδα C

Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Νευροπάθεια από ηπατίτιδα C**
- Δύο κλινικές μορφές
 - A. Συμμετρική περιφερική αισθητική νευροπάθεια
 - B. Πολλαπλή μονονευρίτιδα
- Συχνή η εμφάνιση εγκεφαλοπάθειας ή νεφρωσικού συνδρόμου
- Κορτικοστεροειδή, ιντερφερόνη – ριμπαβιρίνη
- **Συχνά η HAART διακόπτεται λόγω της μεγάλης συνεργικής δράσης στη λειτουργία των μιτοχονδρίων**

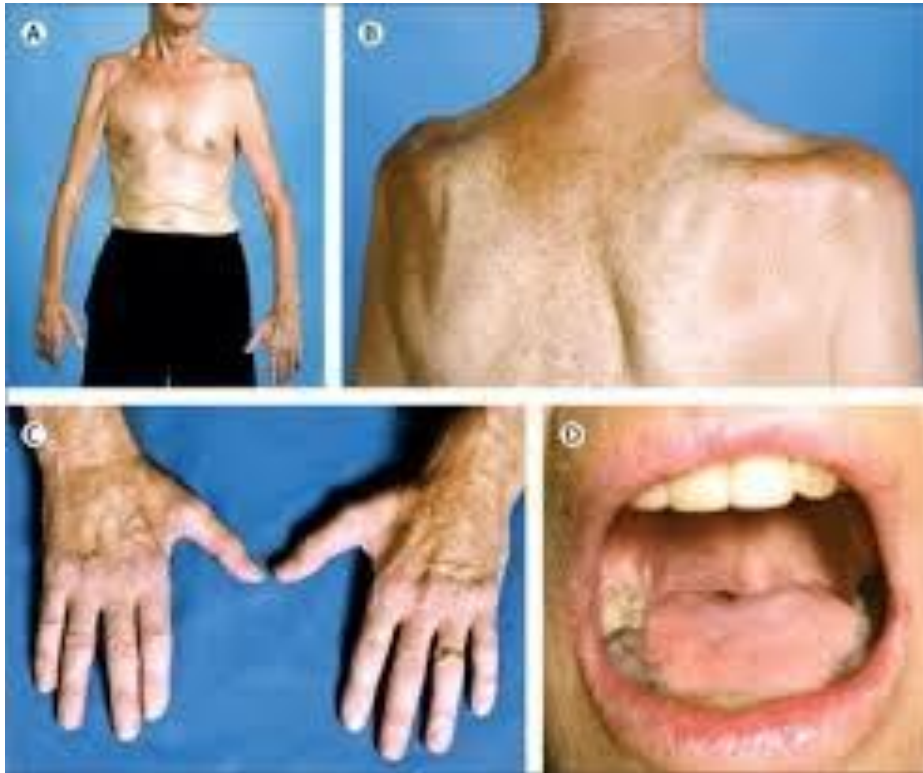
Μετρίως προχωρημένη νόσος

- **Νευροπάθεια από HTLV – 1**
- **Μυελοπάθεια**
- Έπια αισθητικοκινητική
νευροπάθεια, σε συνδυασμό
με σφιγκτηριακές
διαταραχές και μυελοπάθεια

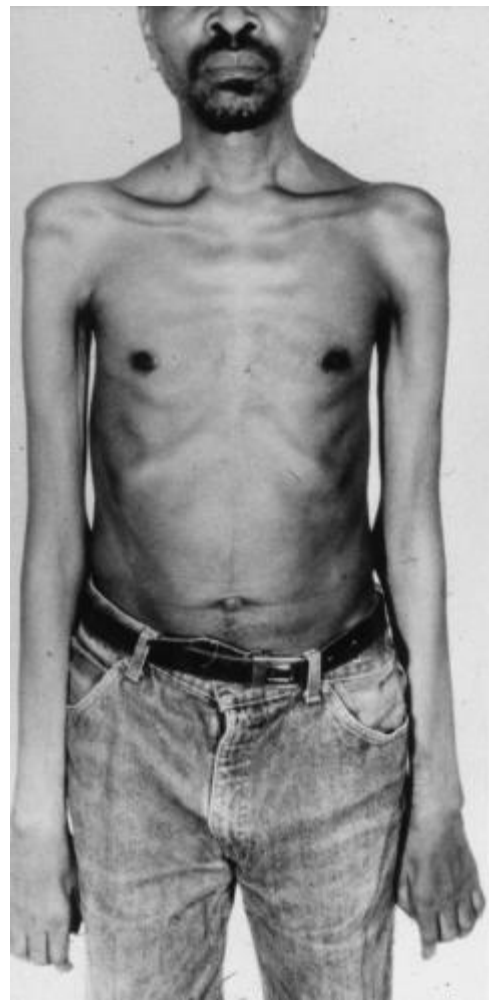
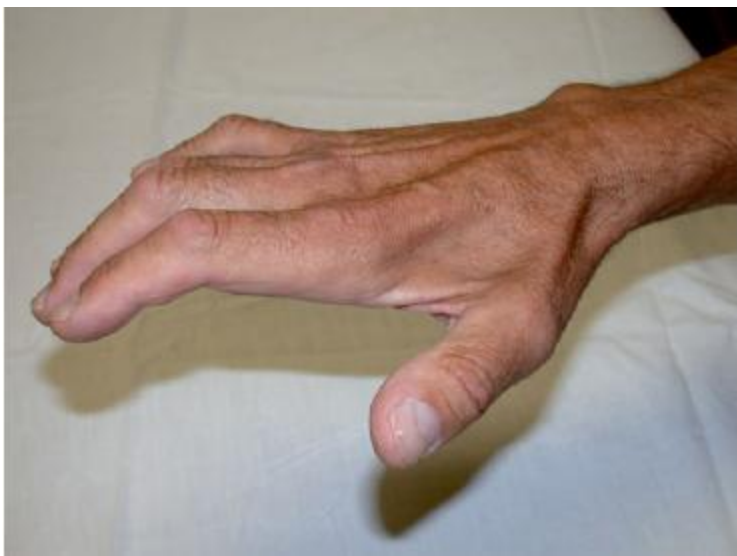


Μετρίως προχωρημένη νόσος

□ Νόσος του κινητικού νευρώνα



ALS symptoms



Νευροπάθειες προχωρημένης νόσου από HIV

- CD4 : < 200/μl
- **Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια**
- Η συχνότερη νευροπάθεια, ειδικά στα τελικά στάδια της νόσου
- Δυσαισθησίες, παραισθησίες, αιμωδίες, μείωση της αισθητικότητας του πόνου, της θερμοκρασίας και της παλλαισθησίας, αρχικά στους άκρους πόδες και μετά στις άκρες χείρες
- Κατηργημένα αχίλλεια αντανακλαστικά

Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια

- ΗΜΓ: αξονική, συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια
- Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν πόνο που εμποδίζει τη βάρδιαση
- Συχνά συνυπάρχει μυελοπάθεια
- Νευροπάθεια των λεπτών ινών με διατήρηση των αντανακλαστικών

Περιφερική συμμετρική νευροπάθεια

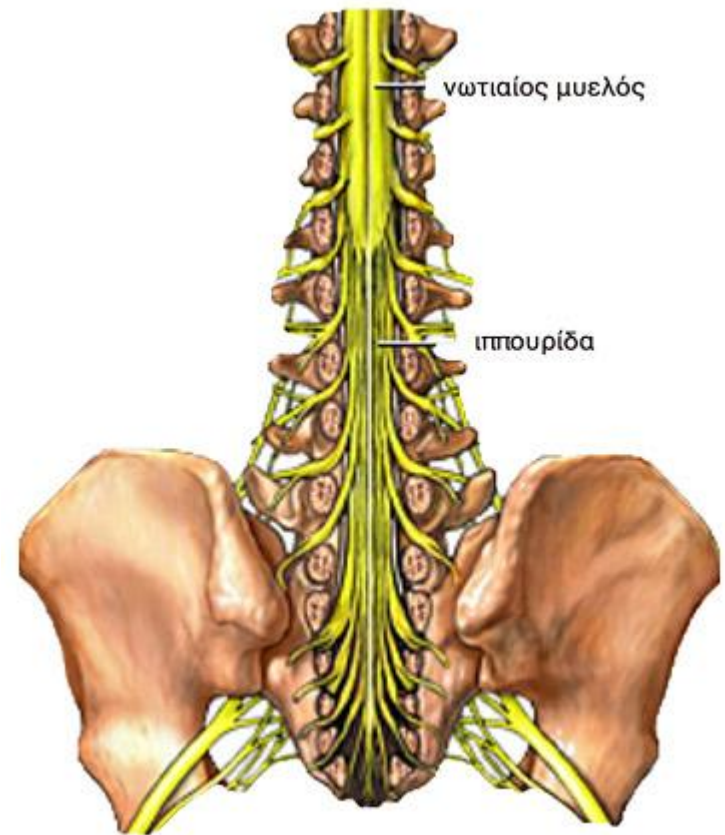
- Παράγοντες κινδύνου
- 1. Ηλικία
- 2. Αντιρετροϊκή θεραπεία
- 3. Βαρύτητα της λοίμωξης από HIV (χαμηλός αριθμός από CD4)
- 4. Σακχαρώδης διαβήτης
- 5. Αλκοόλ
- 6. Χαμηλή αιμοσφαιρίνη

Αυτόνομη νευροπάθεια

- Εμφανίζεται στο 12% των ασθενών
- Ορθοστατική υπόταση, συγκοπή, παροξυσμική υπέρταση, γαστροπάρεση
- Μπορεί να συνδυάζεται με περιφερική νευροπάθεια ή να είναι μεμονωμένη

Νευροπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό

- Αποτελεί τη συχνότερη ιογενή ευκαιριακή λοίμωξη
- Εμφανίζεται στο 15-35% των ασθενών
- Πολυριζοπάθεια (σύνδρομο ιππουρίδας) ή πολλαπλές μονονευροπάθειες
- Συχνά συνδυάζεται με αμφιβληστροειδίτιδα



Νευροπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό

- ΕΝΥ: πολυμορφοπυρηνική λευκοκυττάρωση (>200 κύτταρα/μl), χαμηλό σάκχαρο, αυξημένο λεύκωμα
- Η ανίχνευση του CMV DNA στο ΕΝΥ είναι θετική στο 90% των περιπτώσεων
- Γκανσικλοβίρη ή φοσκαρνέτη

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

- Πρόκειται για οξεία περιφερική συμμετρική νευροπάθεια που δεν διακρίνεται από τη νευροπάθεια από τον HIV
- Χρονική συσχέτιση της εμφάνισης με την έναρξη της θεραπείας
- Αύξηση του γαλακτικού οξέος του αίματος (δείκτης μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας) σε ασθενείς με νευροπάθεια που παίρνουν νουκλεοσίδα

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

- Σταβουδίνη, διδανοσίνη, ζαλσιταβίνη
- Η συχνότητα της νευροπάθειας υπολογίζεται στο 15-40% των ασθενών και εμφανίζεται μετά από μέση διάρκεια θεραπείας 16-20 εβδομάδων
- Ταχεία διάγνωση και διακοπή του φαρμάκου μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων

Νευροπάθεια από αντιρετροϊκά φάρμακα – Νευροπάθεια νουκλεοσίδης

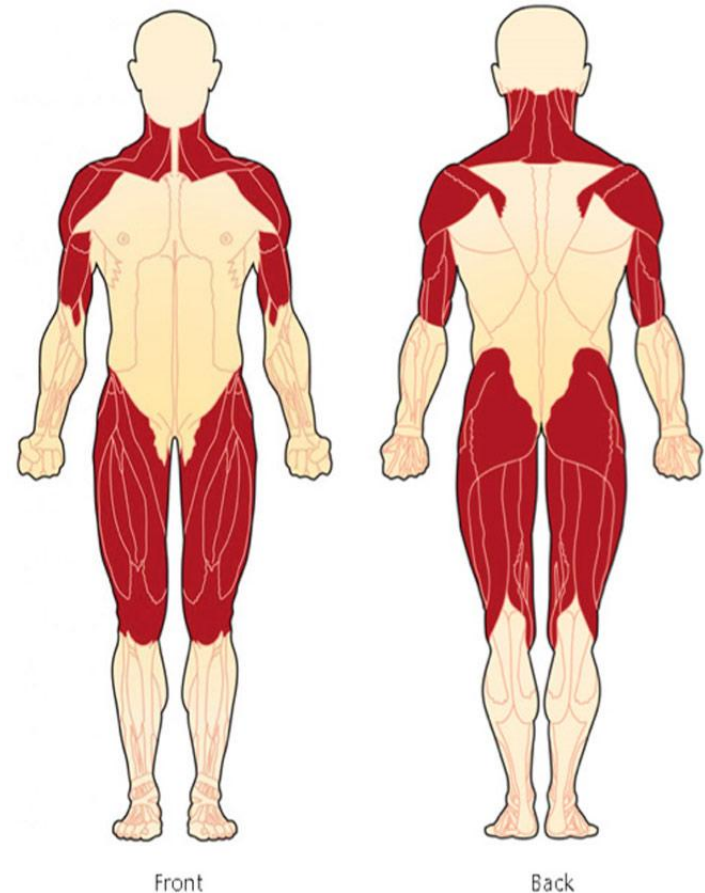
- Το φάρμακο μπορεί να επαναχορηγηθεί σε μικρότερες δόσεις
- Ενίοτε τα συμπτώματα επιμένουν ή χειροτερεύουν για 6-8 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας

Μυοπάθειες

- Έχουν περιγραφεί πολλές παθήσεις των μυών σε ασθενείς με HIV, αλλά είναι σπάνιες
- Μυαλγίες, ασυμπτωματική αύξηση CK, ραβδομυόλυση
- Πιο συχνή η **πολυμυοσίτιδα (HIV-associated polymyositis)**
- Κλινικά και παθολογοανατομικά παρόμοια με με την αυτοάνοση πολυμυοσίτιδα

HIV-associated polymyositis

- Μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε στάδιο της νόσου
- Κεντομελική, συμμετρική, προοδευτική μυική αδυναμία
- Συχνές μυαλγίες



HIV-associated polymyositis

- Στα διαγνωστικά κριτήρια είναι η μυική αδυναμία, η αυξημένη CK, τα μυοπαθητικά ευρήματα στο ΗΜΓ και τη βιοψία μύος (φλεγμονώδης διήθηση από T- κύτταρα και μακροφάγα), νέκρωση μυικών ινών)

HIV-associated polymyositis

- Corticosteroids
- IVIg
- Methotrexate
- Azathioprine

Τοξική μυοπάθεια από τη θεραπεία

- Zidovudine (AZT) myopathy
- Μυική αδυναμία, εύκολη κόπωση, αυξημένη CK, ερυθρές κατακερματισμένες ίνες σε βιοψία μυός
- Υποχωρεί μετά από μήνες από τη διακοπή της θεραπείας

Τοξική μυοπάθεια από τη θεραπεία

- Η Stavudine (d4T), μπορεί να προκαλέσει ένα **σύνδρομο νευρομυϊκής αδυναμίας σχετιζόμενο με το HIV (HANWS)**
- Το HANWS χαρακτηρίζεται από ταχέως εξελισσόμενη μυϊκή αδυναμία που μοιάζει με το σύνδρομο Guillain-Barre και συνοδεύεται με γαλακτική οξέωση, εμέτους, απώλεια βάρους, ηπατομεγαλία και λιποατροφία
- Αξονική βλάβη στο ΗΜΓ
- Ευρήματα μιτοχονδριακής βλάβης στη βιοψία μυός (ragged red fibers and depletion of mitochondrial DNA)

Thank you

