

# Compromiso del sistema nervioso periférico en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

## PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN HIV-AIDS INFECTION

Jorge Nogales-Gaete\*

*Peripheral nervous system HIV-AIDS involvement is frequent and almost all structures are vulnerable. Involvement is expressed in well defined entities in clinical, pathological and neurophysiological aspects. The different types of peripheral neuropathy (PN) tend to increase their frequency in some periods of the HIV infection. Inflammatory demyelinating neuropathy, the most frequent type of HIV associated PN, is generally early and might be the presenting disorder of the infection. Distal sensory polyneuropathy increases as the level of immunosuppression progresses. Progressive polyradiculopathy and mononeuropathy multiplex are more frequent in advanced stages of HIV infection. Myopathy may occur at any time of immunosuppression. Different types of PN and also other kind of central nervous involvement can coexist in the same patient at the same time. Our goal in this presentation is to review the spectrum of neuromuscular disorders associated to HIV including PN and myopathies to encourage their inclusion in the current differential diagnosis process of any PN.*

*Key words: HIV-AIDS infection, myopathy, peripheral neuropathy, neuromuscular disorder.*

La prevalencia del compromiso del sistema nervioso periférico (SNP) en la infección por VIH ha ido en aumento en la medida que la sobrevivencia de estos pacientes se ha prolongado gracias a la terapia antiviral y mejor manejo de las infecciones oportunistas. La estimación y notificación de la frecuencia de este tipo de compromiso varía según la entidad aludida en específico, la etapa de la infección estudiada y muy especialmente la metodología de evaluación empleada. En estudios anatomopatológicos, en pacientes SIDA, se ha encontrado compromiso del SNP entre 50 y 95% de los casos<sup>7, 12</sup>, alteraciones electrofisiológicas en un 60%<sup>3</sup>, en tanto que síntomas y signos son referidos entre un 20 y 50%<sup>3, 7, 28, 29</sup>, muchas veces este compromiso pasa inadvertido por la

sobreposición de compromiso del SNC. En pacientes infectados en etapas no SIDA se encuentran alteraciones electrofisiológicas entre un 16-25% y clínicas entre un 1,5 y 15%.

Si evaluamos el compromiso neuromuscular asociado a la infección por VIH dependiendo de la etapa infección, observamos que las miopatías relacionadas a VIH, pueden ocurrir en cualquier momento y no están relacionadas a la magnitud de la inmunodepresión. La PN-DI-VIH, puede ser la primera manifestación de la infección. La incidencia de PN-SD-VIH aumenta en clara relación con el deterioro inmunológico. En las etapas avanzadas de la infección, es decir con recuentos linfocitarios CD4 menores a 50 células/mm<sup>3</sup>, se presentan PP-VIH y MM-VIH.

\*Servicio de Neurología Hospital Barros Luco Trudeau  
Facultad de Ciencias Médicas, USACH  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Al igual que en el sistema nervioso central (SNC) en el SNP es posible reconocer tres tipos de compromisos por VIH: 1) primario, debido al efecto directo del VIH sobre el SN y al daño indirecto causado por mediadores y/o productos tóxicos de la respuesta inmune contra el VIH, 2) secundario, producto de las fallas tanto del sistema inmune (infecciones oportunistas) como del sistema de vigilancia tumoral (tumores oportunistas), 3) asociado, determinado por daños derivados de todos los trastornos propios de cualquier proceso de consumo orgánico progresivo, así como de la neurotoxicidad de los diferentes fármacos utilizados contra el VIH, infecciones y tumores.

En este trabajo caracterizaremos el diagnóstico clínico, instrumental y el tratamiento de las entidades de compromiso del SNP de tipo primario mencionadas en la Tabla 1. Admitimos que con la excepción de las neuropatías y miopatías tóxicas atribuidas a determinados agentes terapéuticos, la patogenia de los otros tipos de compromiso del SNP es pobremente conocida, por lo que la consideración de las entidades de la Tabla 1 como de tipo primario es sólo una presunción clínica. El objetivo de esta presentación es revisar sumariamente el espectro de las alteraciones neuromusculares relacionadas a la infección por VIH incluyendo neuropatías y miopatías para facilitar su identificación y propiciar su inclusión en los algoritmos de diagnóstico diferencial clínico de los compromisos neuromusculares en general.

### POLINEUROPATÍA SIMÉTRICA DISTAL (PN-SD-VIH)

Es el compromiso del SNP más frecuente en pacientes infectados por VIH, especialmente de sus etapas avanzadas<sup>1, 20, 28</sup>, observándose en sobre el 30% de los pacientes con SIDA<sup>20, 22</sup>. Existen varias hipótesis sobre la patogénesis de esta entidad: acción directa del VIH, interacción de citoquinas (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-1), infección por CMV, déficit de vitamina B12, consumo y deterioro orgánico global, neurotoxicidad de fármacos antivirales (ddl, ddC), neurotoxicidad de fármacos antimetabólicos (vincristina o bleomicina) empleados en tratamiento de linfomas o sarcoma de Kaposi y neurotoxicidad de HIN empleado en profilaxis o tratamiento anti TBC<sup>2, 7, 10, 20, 28, 29</sup>.

#### Cuadro Clínico

Los síntomas más relevantes en la PN-SD-VIH son de tipo sensitivo, irritativo doloroso, de expresión distal y generalmente en las extremidades inferiores<sup>5, 10, 22</sup>. Las disestesias, parestesias y sensación de pie caliente o quemante, que son en todo similares a cualquier otra PN-SD, diabética y alcohólica por ejemplo, son el síntoma más conspicuo<sup>21</sup>. El impacto en la capacidad de marcha de esta entidad está condicionado por el dolor que produce la presión y el roce en la planta del pie; la paresia suele ser de poca importancia. El compromiso de las extremidades superiores suele ser más tardío con similares características.

**Tabla 1**  
**Compromiso del SNP y músculo por el VIH**  
**de tipo primario**

— Polineuropatía Simétrica Distal asociada a VIH (PN-SD-VIH)
— Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria asociada a VIH (PN-DI-VIH)
Aguda
Crónica
— Mononeuritis Múltiple asociada a VIH (MM-VIH)
Nervios raquídeos
Pares craneanos
— Polirradiculoneuritis Progresiva asociada a VIH (PP-VIH)
— Miopatía asociada a VIH.

Los signos más destacados son la disminución o ausencia de ROT aquilianos y en menor grado rotulianos<sup>5, 10, 19, 20, 22</sup>. El umbral de sensibilidad vibratoria está aumentado, existe hipoestesia térmica y dolorosa en distribución en guante y calcetín. La sensibilidad propioceptiva suele estar conservada. La debilidad muscular es discreta y principalmente de los músculos intrínsecos del pie. La piel de las áreas distales de las piernas presenta ocasionalmente alteraciones tróficas consistentes en pérdida de pelos, adelgazamiento de la piel y alteraciones del tono vasomotor con aparición de rubor azulado ante posturas con pies colgando<sup>5, 10, 19, 20, 22</sup>.

### Estudio

Los estudios electrofisiológicos muestran degeneración axonal (dying-back) sensitiva y motora<sup>2</sup>, de definido predominio sensitivo, de distribución distal y simétrica, con similares características a otras PN-SD. Los potenciales de acción (PA) sensitivos surales suelen ser pequeños o estar ausentes<sup>28</sup>. La velocidad de conducción nerviosa (VCN) se encuentra normal o discretamente reducida en proporción a la reducción de amplitud. La onda F está ausente<sup>28</sup>. La electromiografía (EMG) puede demostrar signos de denervación parcial activa (fibrilaciones y ondas positivas) o crónica con reinervación de la musculatura distal de las piernas (aumento de amplitud y duración de las unidades motoras con actividad polifásicas)<sup>5</sup>. El LCR es acelular con moderada elevación de las proteínas<sup>13, 28</sup>.

### Tratamiento

Cuando están en uso y es posible, se sugiere la reducción de dosis o suspensión de fármacos tóxicos (antivirales y antimetabólicos). Se ha empleado sin claro beneficio, AZT<sup>5</sup> y plasmaferesis<sup>15</sup>. En el manejo sintomático de las molestias sensitivas se usan antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), carbamazepina y capsaicina tópicamente.

## POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA ASOCIADA A VIH

**Aguda (PN-DIag-VIH)**  
**(síndrome de Guillain Barré)**  
**Crónica (PN-DIcr-VIH)**

Esta PN en sus formas aguda y crónica se presenta en pacientes con infección por VIH general-

mente asintomáticos en otras alteraciones, pudiendo ser parte del cuadro de seroconversión<sup>15, 25</sup>. Su frecuencia de 20-30% la localiza en segundo lugar después de la PN-SD-VIH. La etiología propuesta, al igual que en los casos no infectados por VIH es mecanismo autoinmune<sup>6, 18</sup>.

### Cuadro clínico

Las características clínicas de las PN-DI-VIH son similares a las que ocurren en los individuos no infectados por VIH<sup>15</sup>. La forma aguda se caracteriza por debilidad rápidamente progresiva, llegando a su mayor expresión en las cuatro primeras semanas, de curso ascendente que compromete tanto la musculatura proximal como distal de las extremidades, con arreflexia generalizada asociada. Aun cuando en esta entidad los síntomas sensitivos pueden preceder a los motores generalmente se mantienen con menor grado de alteración. La forma crónica se caracteriza por una evolución más larvada tanto en su formas monofásicas como remitentes.

### Estudio

Los estudios electrofisiológicos exhiben signos de una desmielinización adquirida<sup>28</sup>. Los estudios de conducción motora muestran bloqueo de conducción, esto se traduce en reducción en el área y amplitud del PA, cuando se comparan los generados por estimulación proximal respecto de los por estimulación distal. Los PA sensitivos muestran amplitudes pequeñas y velocidades enlentecidas. La VCN está enlentecida. La onda F está prolongada o ausente. Las alteraciones electrofisiológicas tienen una distribución en parches, es decir se pueden observar marcadas diferencias en dos nervios de una misma extremidad o incluso entre las porciones proximales y distales de un mismo nervio. La EMG muestra un empobrecimiento de unidades motoras proporcional a la magnitud de la debilidad muscular<sup>6, 15</sup>.

El estudio citoquímico de LCR es importante en esta entidad: a la elevación de proteínas propia de toda PN-DI se agrega una pleocitosis discreta de hasta 50 linfocitos<sup>5</sup>, muy propia de la PN-DI-VIH. Recuentos celulares de más de 50 células deben hacer pensar en la existencia de una patología asociada (infección oportunista-linfoma)<sup>18</sup>.

### Tratamiento

Las propuestas de tratamiento en pacientes con

infección por VIH para la PN-DI no difieren respecto de los no infectados y consideran el uso de prednisona y plasmaferesis<sup>6, 10, 15</sup>.

### MONONEURITIS MÚLTIPLE (MM)

La MM es infrecuente en la infección por VIH y muchas veces coexiste con PN-DI-VIH y PN-SD-VIH. Las etiologías propuestas consideran mecanismos autoinmunes especialmente en las formas de aparición temprana y la asociación con infecciones oportunistas y neoplasias en las formas de aparición tardía.

#### Cuadro clínico

El compromiso es asimétrico, proximal, y con preservación de los ROT en los territorios indemnes<sup>18</sup>. La forma más característica incluye alteraciones multifocales sensitivas y motoras en los territorios de los nervios periféricos, ocasionalmente asociado a compromiso de pares craneanos<sup>11, 15, 20</sup>.

#### Estudio

La coexistencia con otras formas de polineuropatías más frecuentes en la infección por VIH hace que las alteraciones neurofisiológicas se suelen sobreponer dificultando el diagnóstico<sup>11, 15, 23</sup>. Las alteraciones oscilan entre las alteraciones propias de la desmielinización y las de degeneración axonal<sup>20</sup>.

### NEUROPATÍAS CRANEANAS (NC)

Las NC agrupan un conjunto especial de neuropatías centrales y periféricas difíciles de considerar exclusivamente como compromiso de tipo primario, ya que obedecen a diversas etiologías. Como forma de orientación clínica se las agrupa en intra y extra axiales dependiendo de las alteraciones neurológicas asociadas y muy especialmente del compromiso o indemnidad de vías largas sensitivas y motoras. Las formas extra axiales se caracterizan por la ausencia de compromiso de vías largas. Existen algunas entidades como la meningitis linfomatosa que se presenta preferentemente como NC extra axial, otras como la leucoencefalopatía multifocal progresiva tienden a ser NC intra axiales, la meningitis criptocócica y las infecciones por virus de la familia herpes pueden presentarse en ambas formas. Las causas más frecuentes de NC extra

axial son MM, y PN-DIcr-VIH, los pares craneanos más frecuentes comprometidos en estas NC son V y VII. Algunas NC específicas son sugerentes de etiologías, el compromiso de los nervios ópticos sugiere meningitis por criptococos o linfomatosa. El tercer par se asocia a MM, PN-DIcr-VIH, y meningitis criptocócica.

### POLIRRADICULOPATÍA PROGRESIVA ASOCIADA A VIH (PP-VIH)

Esta entidad ocurre tardíamente en la infección por VIH, generalmente en etapa SIDA, asociado con bajos recuentos de linfocitos CD4 e infecciones oportunistas especialmente CMV<sup>16</sup>.

#### Cuadro clínico

Lo característico es dolor irradiado, parestesias y discreta hipoestesia en el territorio de la cauda equina, seguido por la instalación de una paraparesia flácida, arrefléctica<sup>18</sup>. El compromiso esfinteriano vesical e incluso rectal se caracteriza por su precocidad. El compromiso tiene progresión ascendente desde los segmentos sacros a lumbares y torácicos. Ocasionalmente existen signos de mielopatía consistentes en un nivel sensitivo torácico, espasticidad e hiperreflexia.

#### Estudio

Las alteraciones más relevantes son una difusa denervación en las extremidades inferiores y musculatura paraespinal sugerentes de enfermedad axonal proximal difusa (disminución de las amplitudes de los PA motora y fibrilaciones)<sup>16</sup>. En las etapas iniciales los estudios electrofisiológicos son normales, con la salvedad que la EMG muestra un patrón de reclutamiento pobre en los músculos paréticos.

El LCR presenta elementos característicos y distintivos de las otras PN consistentes en pleocitosis importante, de 30-2000 células, en base a polimorfonucleares, con hiperproteínoorraquia e hipoglucoorraquia<sup>20</sup>.

Por las características del cuadro se suele requerir de estudios de imágenes (mielografía, RNM) para descartar una mielopatía compresiva.

#### Tratamiento

El fármaco de elección es el ganciclovir, requiere de un uso precoz, antes que exista necrosis de las raíces dorsales y debe mantenerse en forma

indefinida<sup>16</sup>. En los casos sin respuesta al ganciclovir la alternativa es el foscarnet.

### Miopatía

Los mecanismos patogénicos propuestos para las miopatías son múltiples e incluyen: infección directa del VIH, mecanismos autoinmunes, asociación con infecciones oportunistas y acción de fármacos antivirales especialmente AZT<sup>24</sup>. Clínicamente se las agrupa en dos grandes tipos: miopatía inflamatoria por VIH y miopatía necrotizante por AZT.

### Cuadro clínico

La miopatía inflamatoria es una entidad posible de ver en todas las etapas de la infección. La debilidad muscular suele ser simétrica y proximal, lentamente progresiva, de predominio en las cinturas pelviana y escapular. La paresia en los flexores de cadera y cuello, expresada al pararse de una silla o subir escalas, es lo más característico de este cuadro. Se asocia frecuentemente a mialgias, las que son de difícil interpretación por la alta prevalencia que tienen las mialgias en la infección por VIH así como otras enfermedades de consumo global progresivo<sup>14, 20</sup>.

### Estudio

La EMG muestra un trazado miopático con unidades motoras pequeñas y polifásicas. La creatinfosfoquinasa (CPK) está generalmente elevada, pero sin una buena correlación con el grado de paresia muscular<sup>20</sup>.

Existen algunos indicadores que orientan a una miopatía por AZT: debilidad muscular proximal progresiva, exacerbación de la mialgia por ejercicio, etapa SIDA, empleo de AZT por más de 9 meses, CPK elevada, EMG miopático con fibrilaciones y ondas positivas en los músculos proximales y, lo más importante, mejoría de la mialgia, fuerza, CPK y EMG entre las 6-12 semanas después de suspendido la AZT.

### Tratamiento

Suspensión del AZT y empleo de corticoides son las medidas recomendadas<sup>9</sup>.

Existen otras formas de compromiso neuromuscular en pacientes con infección por VIH, menos frecuentes, que no son comentadas en este artículo: PN autonómica<sup>4, 27</sup>, enfermedad de la motoneurona<sup>26</sup>, PN sensorial atáxica<sup>8</sup> y Miasma Gravis<sup>17</sup>.

## RESUMEN

El compromiso del SNP en la infección por el VIH/SIDA es frecuente, apareciendo como vulnerables prácticamente todas sus estructuras conformantes. Existen entidades clínicas bien caracterizadas desde el punto de vista clínico, neurofisiológico y patológico. Las diferentes neuropatías asociadas a VIH/SIDA tienden a expresarse preferentemente en determinados períodos de la infección; la polineuropatía desmielinizante inflamatoria suele ser precoz, pudiendo ser la primera manifestación de infección. La expresión de la polineuropatía simétrica distal, la neuropatía más frecuente, aumenta en la medida que la infección progresa. La polirradiculoneuritis progresiva y la mononeuritis múltiple son más frecuentes en el período avanzado de la infección. En un mismo paciente pueden estar presente simultáneamente o en forma desfasada más de una entidad particular, así como coexistir con compromisos primarios y secundarios del SNC. El objetivo de esta presentación es revisar el espectro de las alteraciones neuromusculares relacionadas a la infección por VIH incluyendo neuropatías y miopatías para facilitar y propiciar su inclusión en los algoritmos de diagnóstico diferencial clínico de los compromisos neuromusculares en general.

## AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue parcialmente financiada por el "Fogarty International Center, National Institutes of Health, Fogarty International AIDS Research Program at UCLA, TW-00003, USA".

## REFERENCIAS

1. BACELLAR H, A MUÑOZ, EN MILLER *et al*, Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic disease: Multicenter AIDS cohort study, 1985-1992. *Neurology* **44**: 1892-1900 (1994).
2. BAILEY RO, AL BALTCH, R VENNKATESH, JK SINGH and MB BISHOP, Sensory motor neuropathy associated with AIDS. *Neurology* **38**: 886-891 (1988).
3. BAROHN RJ, GS GRONSTH, BR LEFORCE, AL McVEY, SA McGUIRE, *et al*, Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Neurol* **50**: 167-171 (1993).
4. CHARNOCK E. and N NEWTON, AIDS peripheral neuropathy. *Am J Med Sci* **298**: 256-260 (1989).

5. CORNBLATH DR and JC McARTHUR, Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* **38**: 794-796 (1988).
6. CORNBLATH DR, JC McARTHUR and PGE KENNEDY, Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* **21**: 32-40 (1987).
7. DE LA MONTE SM, DH GABUZDA, DD HO, RH BROWN, ET HEDLEY-WHYTE, *et al.*, Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* **23**: 485-492 (1988).
8. ELDER G, M DALAKAS, G PEZESHPOUR *et al.*, Ataxia neuropathy due to ganglioneuritis after probable acute human immunodeficiency virus infection. *Lancet* **2**: 1275-1276 (1986).
9. HASSETT J, M TAGLIATI GJ, E GODFREY, R FEINSTEIN, *et al.*, A placebo-controlled study of prednisone in HIV-associated myopathy (abstract). *Neurology* **44** (suppl 2): A 250 (1994).
10. LANGE DJ, CB BRITTON, DS YOUNGER and AP HAYS, The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol* **45**: 1084-1088 (1988).
11. LIPKIN WI, G PARRY, D KIPROV *et al.*, Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. *Neurology* **35**: 1479-1483 (1985).
12. MATH V, LM VARTAVARIAN, M AKERS and HV VINTERS, Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* **24**: 713-717 (1988).
13. McARTHUR JC, BA COHEN, H FARZEDEGAN, DR CORNBLATH, OA SELNES, *et al.*, Cerebrospinal fluid abnormalities in homosexual men with and without neuropsychiatric findings. *Ann Neurol* **23** (Suppl): s34-s37 (1988).
14. MILLER RG, PJ CARSON, RS MOUSSAVI, AT GREEN, AJ BAKER, *et al.*, Fatigue and myalgia in AIDS patients. *Neurology* **41**: 1603-1607 (1991).
15. MILLER RG, CJ PARRY, MW PFAE *et al.*, The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle & Nerve* **11**: 857-863 (1988).
16. MILLER RG, JR STOREY and CM GRECO, Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* **40**: 569-574 (1990).
17. NATH A, RH KERMAN, IS NOVAK and JS WOLINSKY, Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: a case report. *Neurology* **40**: 581-583 (1990).
18. SIMPSON D and RK OLNEY, Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurologic Clinics* **10**: 685-711 (1992).
19. SIMPSON D and M TAGLIATI, Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* **121**: 769-785 (1994).
20. SIMPSON DM and M TAGLIATI, *Neuromuscular complications and management of pain in HIV infection*. In American Academy of Neurology, Annual Courses (Course # 238), Seattle, Washington (1995).
21. SNIDER WD, DM SIMPSON, S NIELSON, JWM GOLD, C METROKA, *et al.*, Neurological complications of acquired immunodeficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* **14**: 403-18 (1983).
22. SO YY, DM HOLTZMAN, DJ ABRAMS and RK OLNEY, Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome: prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* **45**: 945-948 (1988).
23. STRICKER RB, KA SANDERS, WF OWEN, DD KIPROV and RG MILLER, Mononeuritis multiplex associated with cryoglobulinemia in HIV infection. *Neurology* **42**: 2103-2105 (1992).
24. TILL M and KB MACDONELL, Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine? *Ann Intern Med* **113**: 492-494 (1990).
25. VENTRELL J, C HEREDIA, M PUJOL *et al.*, Guillain-Barre syndrome associated with seroconversion for anti-HTVL-III. *Neurology* **37**: 546 (1987).
26. VERMA RK, DK ZIEGLER and J KEPPEL, HIV-related neuromuscular syndrome simulating motor neuron disease. *Neurology* **40**: 544-546 (1990).
27. VILLA A, V FORESTI and F CONFALONIERI, Autonomic nervous system dysfunction associated with HIV infection in intravenous heroin users. *AIDS* **6**: 85-89 (1992).
28. WINER JB, Neuropathies and HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **56**: 739-741 (1993).
29. WINER JB, B BANG, JR CLARKE, K KNOX, T COOK J, *et al.*, A study of neuropathy in HIV infection. *Quart J Med* **83**: 473-488 (1992).

#### Dirección Postal

Dr. Jorge Nogales-Gaete  
Almirante Pastene 249, Providencia  
Santiago de Chile