

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (HIV)

Σοφία Ερμιάκη, Χριστίνα Δαλακούρα

Εργαστήριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

Περίληψη

Η λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) προκαλεί συχνά νευρομυϊκές διαταραχές, σε όλα τα στάδια της νόσου. Οι αιτίες των διαταραχών αυτών είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν την ίδια τη λοίμωξη από τον HIV, τη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, συνυπάρχουσες νόσους, ευκαιριακές λοιμώξεις και λεμφώματα στα πλαίσια της ανοσοκαταστολής, καθώς και παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Τα τελευταία χρόνια, με την εισαγωγή της υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκής θεραπείας (highly active antiretroviral treatment-HAART) το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με HIV, τουλάχιστο στις ανεπτυγμένες χώρες έχει πλησιάσει αυτό του γενικού πληθυσμού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χρονίων παθήσεων του περιφερικού νευρικού συστήματος, όπως πολυνευροπάθεια. Σε αυτήν την ανασκόπηση συνοψίζονται οι κυριότερες νευρομυϊκές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τον HIV στην εποχή της HAART. Αναφέρονται επίσης καταστάσεις που παρατηρούνταν συχνότερα στο παρελθόν, αλλά εξακολουθούμε να τις συναντούμε σε παραμελημένους ασθενείς.

Λέξεις ευρετηρίου: πολυνευροπάθεια, προσβολή κινητικού νευρώνα, μυασθένεια, μυοπάθεια, υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία

NEUROMUSCULAR MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) INFECTION

Sophia Erimaki, Christina Dalakoura

Laboratory of Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, University Hospital of Heraklion

Abstract

Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection often causes neuromuscular disorders, at all stages of the disease. These disorders have diverse etiologies, including HIV infection itself, immune system dysregulation, co-morbidities, opportunistic infections and lymphomas in the context of immunosuppression, and side effects of medication. In recent years, with the introduction of highly active antiretroviral treatment (HAART), the life expectancy of HIV patients, at least in developed countries, has approached that of the general population. Thus, HIV patients also develop chronic diseases that affect the peripheral nervous system, such as polyneuropathy. This review summarizes the major neuromuscular manifestations of HIV infection in the HAART era. Conditions more frequent in the past but still found in patients diagnosed at an advanced stage of the HIV infection are also mentioned.

Key words: polyneuropathy, motoneuron disease, myasthenia gravis, myopathy, highly active antiretroviral treatment

Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS) προκαλείται από λοίμωξη από τους ιούς της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 και 2 (HIV1 και HIV2). Αυτοί οι ρετροϊοί προκαλούν σοβαρή δυσ-

λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία είναι προοδευτικής φύσεως και θανατηφόρα χωρίς αιτιολογική θεραπεία. Λόγω της προοδευτικής εξέλιξης ήδη από τα πρώτα χρόνια της πανδημίας το Κέντρο Ελέγχου Λοιμώξεων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών

σταδιοποίησε τη λοίμωξη από HIV σε κατηγορίες, ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων και τις κλινικές εκδηλώσεις που εμφάνιζαν οι ασθενείς¹.

Ανάλογα με τον αριθμό των CD4+ λεμφοκυττάρων, οι ασθενείς κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, σύμφωνα με τον πίνακα 1.

Αξίζει να σημειωθεί ότι για την κατάταξη χρησιμοποιείται ο χαμηλότερος αριθμός λεμφοκυττάρων που έχει καταγραφεί στο ιστορικό κάθε ασθενούς, ο οποίος δεν είναι κατ' ανάγκη ο πλέον πρόσφατος. Για παράδειγμα, αν ένας ασθενής με αρχική τιμή CD4+ λεμφοκυττάρων 350/μL λάβει θεραπεία και αυξήσει τον αριθμό τους πάνω από 500/mL, εξακολουθεί να κατατάσσεται στην κατηγορία 2.

Ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV, οι ασθενείς κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες, σύμφωνα με τον πίνακα 2.

Και σε αυτήν την περίπτωση αν ένας ασθενής εκδηλώσει πάθηση ανώτερης κατηγορίας και θεραπευτεί από αυτή, δεν μπορεί να επιστρέψει στην προτερή του κατηγορία. Με βάση τα ανωτέρω, ένας ασθενής με HIV που εμφανίζει περιφερική νευροπάθεια, εξ' ορισμού κατατάσσεται σε στάδιο τουλάχιστο B1.

Νευρομυϊκές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV

Οι νευρομυϊκές εκδηλώσεις του HIV ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Μια κατάταξή τους δίνεται στον πίνακα 3.

Η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος είναι υπαίτια για την πρόκληση βλαβών στα αρχικά στάδια. Πράγματι, η εκλεκτική ελάττωση του αριθμού των CD4+ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων επάγει την ενεργοποίηση άλλων πληθυσμών CD4+ λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τη διάχυτη διέγερση των B-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντισώματα καθώς και των CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων². Σε πιο προχωρημένα στάδια, με πολύ ελαττωμένο αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων, η κυριότερη αιτία νευρομυϊκών εκδηλώσεων είναι οι ευκαιριακές λοιμώξεις και το λέμφωμα. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των διαταραχών παρουσιάζει σημαντική μεταβλητότητα, καθώς εξαρτάται από την πρόσβαση και τη συμμόρφωση στην υψηλής δραστηριότητας αντιρετροϊκή θεραπεία (Highly Active Retroviral Treatment – HAART). Στην ανασκόπηση αυτή θα αναλύσουμε τις συχνότερες νευρομυϊκές εκδηλώσεις όπως αυτές διαμορφώνονται μετά την εισαγωγή της HAART. Θα αναλύσουμε επίσης εκδηλώσεις που ήταν συχνές παλαιότερα αλλά τώρα παρατηρούνται μόνο σε παραμελημένους ασθενείς.

Πίνακας 1. Κατάταξη ασθενών με HIV ανάλογα με τον αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων

Κατηγορία	Αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων/μL
1	≥500
2	200-499
3	<200

Πίνακας 2. Κατάταξη των ασθενών με HIV ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις

Κατηγορία Α	Κατηγορία Β	Κατηγορία Γ
Ασυμπτωματική λοίμωξη	Καντιντίαση	Ευκαιριακές λοιμώξεις
Εμμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια	Δυσπλασία τραχήλου μήτρας ή καρκίνωμα insitu	Λοιμώξεις από ερπητοϊκούς (HSV)
Οξεία συμπτωματική λοίμωξη από HIV ή ιστορικό αυτής	Φλεγμονώδης νόσος πυέλου	Εγκεφαλική τοξοπλάσμωση
	Πυρετός > 38.5°C ή διάρροια για >1 μήνα	Λέμφωμα
	Λευκοπλακία στόματος	Εγκεφαλοπάθεια λόγω HIV
	Έρπης ζωστήρ, τουλάχιστο δύο επεισόδια ή επινέμεση >1 δερματοτομίου	Καχεξία λόγω HIV
	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	
	Λιστερίωση	
	Περιφερική νευροπάθεια	

Πίνακας 3. Κατάταξη των νευρομυϊκών εκδηλώσεων στη λοίμωξη από HIV

Αρχικά στάδια	Προχωρημένα στάδια
Νευροπάθειες	
Σύνδρομο Guillain-Barré (AIDP)	Περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια
Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP)	Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια
Βραχιόνια πλεξίτιδα	Μονονευρίτιδα
Μονονευρίτιδα-Πολιηληπλή μονονευρίτιδα	Πολιηληπλή μονονευρίτιδα
Προσβολή κατώτερου κινητικού νευρώνα	Ταχέως εξελισσόμενη ιηγουριδική συνδρομή
Σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυταρικής διήθησης	Αυτόνομη νευροπάθεια
Μυοπάθειες-διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης	
Νευρομυοτονία	Μυοπάθειες σχετιζόμενες με φάρμακα
Βαρεία μυασθένεια	Zidovudine (AZT)
Φλεγμονώδης μυοπάθεια	Άλλα φάρμακα
Μυοπάθεια με ενδοκυττάρια έγκλειστα	Καχεξία
	Μυοσίτιδα από λοιμώδη αίτια
	Ανεπάρκεια καρνιτίνης
	Νεκρωτική μυοπάθεια
	Μυοπάθεια με ενδοκυττάρια έγκλειστα

Τέλος, θα αναφερθούμε σε μερικές καταστάσεις που παρατηρούνται συχνότερα τελευταία, στα πλαίσια της αποκατάστασης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος.

Περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια

Αυτού του είδους η πολυνευροπάθεια είναι η κυριότερη εκδήλωση της λοίμωξης από HIV στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Εμφανίζεται σε ποσοστό >50% των ασθενών με προχωρημένη λοίμωξη από HIV³ και είναι η συχνότερη πολυνευροπάθεια που εμφανίζεται στην εποχή της HAART⁴. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που εμπλέκουν τόσο την γλυκοπρωτεΐνη gp120 όσο και άλλες επιφανειακές πρωτεΐνες του HIV στη γένεσή της⁵. Οι πρωτεΐνες αυτές επάγουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη γ και η ιντερλευκίνη 1β, οι οποίες προκαλούν μείωση του αριθμού των νευρικών προβολών και νέκρωση νευρώνων σε μικτές καλλιέργειες κυττάρων νωτιαίων γαγγλίων⁶.

Η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια του HIV δεν μπορεί να διακριθεί κλινικά ή ιστολογικά από την περιφερική συμμετρική πολυνευροπάθεια που παρατηρείται μετά από χρήση των διδεδουνοκυκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης транскриптаσης του HIV (stavudine, didanosine, zalcitabine). Πιστεύεται ότι η τοξική δράση των φαρμάκων αυτών ασκείται μέσω

της ικανότητάς τους να αναστέλλουν τη μιτοχονδριακή πολυμεράση γ, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταλλιδέξων στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα της αναπνευστικής αλυσίδας⁷, την καταστροφή των μιτοχονδρίων και τέλος τη βλάβη νευρώνων⁸. Φαίνεται δε ότι μερικοί πολυμορφισμοί στο μιτοχονδριακό DNA επάγουν ή προστατεύουν από την εκδήλωση της πολυνευροπάθειας αυτής^{9, 10}.

Διάφοροι άλλοι παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων πολυνευροπάθειας. Έτσι η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια φαίνεται να σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών καθώς το προσδόκιμο επιβιώσής τους έχει παραταθεί σημαντικά με τις νέες αντιρετροϊκές θεραπείες¹¹. Ο σακχαρώδης διαβήτης, η πιο συχνή αιτία περιφερικής αισθητικής πολυνευροπάθειας στο γενικό πληθυσμό φαίνεται να επηρεάζει την εμφάνιση συμπτωμάτων και στους ασθενείς με HIV¹². Ομοίως, τα αυξημένα τριγλυκερίδια στο μεταβολικό σύνδρομο¹³, ή η έλλειψη βιταμινών, όπως η B12¹⁴, φαίνεται να αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία έχει και η κατανάλωση αλκοόλ, η κατάχρηση του οποίου είναι συχνή στους ασθενείς με HIV¹⁵.

Κλινικά, οι πάσχοντες αναφέρουν κυρίως αισθητικές διαταραχές με κατανομή κάλτσας-γαντιού, όπως παραισθησίες, αιμωδίες, αίσθημα τάσεως, πόνο-υπερπάθεια-υπεραλγησία-αλλοδυνία, ενώ η κινητική

λειτουργία είναι πολύ λιγότερο επηρεασμένη¹⁶. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώνονται σημεία δυσλειτουργίας αισθητικών ινών με έκπτωση στην αντίληψη της παλθαίσεως και του θερμού-ψυχρού με κατανομή κάλτσας, που με την πρόοδο της νόσου επεκτείνεται κεντρομελικάτερο ενώ εμφανίζονται σημεία από τα άνω άκρα σε κατανομή γαντιού. Η αντίληψη θέσης μελών στο χώρο και η κινητική λειτουργία είναι λιγότερο επηρεασμένες. Ατροφίες των περιφερικών μυών των κάτω άκρων εμφανίζονται σε πολύ προχωρημένα στάδια. Τα αχίλλεια αντανάκλαστικά είναι ελαττωμένα σε σχέση με τα επιγονάτια, τα οποία συχνά ανευρίσκονται πολύ ζωηρά, λόγω συνυπάρχουσας προσβολής του κεντρικού νευρικού συστήματος από τον HIV.

Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι συμβατός με περιφερική, κυρίως αισθητική πολυνευροπάθεια αξονικού τύπου: μείωση του ύψους των αισθητικών δυναμικών με μικρή ίσως μείωση των ταχυτήτων αγωγής (TA). Τα προκλητά μυϊκά δυναμικά (ΠΜΔ) είναι εντός φυσιολογικών ορίων ενώ οι λανθάνοντες χρόνοι (ΛΧ) των κυμάτων F ή του αντανάκλαστικού Hoffmann μπορεί να είναι ελαφρά αυξημένοι¹⁷. Στο ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) συνήθως ανευρίσκεται ελαφρά χρόνια νευρογενής αναδιοργάνωση κινητικών μονάδων στους περιφερικότερους μύς, ενώ σπανιότερα αναδεικνύονται λίγα σημεία οξείας απονεύρωσης¹⁸. Μερικές φορές, λόγω προσβολής κυρίως των μικρών αμύελων νευρικών ινών, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι φυσιολογικός¹⁷. Στη βιοψία νεύρου ανευρίσκεται εκφύλιση νευραξόνων, απώλεια αμύελων νευρικών ινών και διαφόρου βαθμού διήθηση των περιφερικών νεύρων και των νωτιαίων γαγγλίων από μακροφάγα¹⁹.

Η διάγνωση τις περισσότερες φορές είναι εύκολη από την κλινική εξέταση μόνο. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος συνήθως γίνεται για τον αποκλεισμό άλλων καταστάσεων, κυρίως απομυελινωτικής πολυνευροπάθειας ή πολυαπλής μονονευρίτιδας. Επί αρνητικού ελέγχου, η βιοψία δέρματος μπορεί να αναδείξει σημαντική ελάττωση των ενδοδερμικών νευρικών ινών που σχετίζεται με την κατανομή των αισθητικών διαταραχών^{20, 21}. Η συμμετοχή των μικρών ινών μπορεί επίσης να διαπιστωθεί με ειδικές δοκιμασίες της λειτουργίας του αυτονόμου²². Παράλληλα, πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια πολυνευροπάθειας όπως η κατανάλωση αλκοόλη, η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη ή παθολογικής ανοχής στη δοκιμασία γλυκόζης, η έλλειψη βιταμίνης B12 καθώς και η λοίμωξη από ιό ηπατίτιδος C, που είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με HIV που κάνουν χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών²³. Επιπλέον, πρέπει να αξιολογηθεί η αντιρετροϊκή αγωγή του ασθενούς και να ελεγχθεί το λοιπό φαρμακευτικό ιστορικό του για έκθεση σε νευροτοξικά φάρμακα όπως π.χ. χλωραμφενικόλη, δαψόνη, αιθαμβουτόλη, ισονιαζίδη, μετρονιδαζόλη, θαλιδομίδη, βινκριστίνη.

Η θεραπευτική παρέμβαση στην περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια του HIV έχει σαν στόχο

τον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου. Οι συστάσεις για την αντιμετώπιση έχουν προέλθει από μελέτες σε πληθυσμούς ασθενών με HIV ή από μελέτες αντιμετώπισης της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας και της μεθερπητικής νευραλγίας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες κατηγορίες φαρμάκων: αντιεπιληπτικά, αντικαταθλιπτικά, αναλγητικά, τοπικές θεραπείες και εναλλακτικές θεραπείες. Δυστυχώς, οι κλινικές μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε αμιτριπτυλίνη²⁴, γκαμπαπεντίνη²⁵, πρεγκαμπαλίνη²⁶, και ντουλοξετίνη²⁷ απέτυχαν να δείξουν ανωτερότητα των φαρμάκων αυτών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με HIV. Μια μελέτη της λαμοτριγίνης σε λίγους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αναστολείς της αναστροφής τρανσκριπτάσης έδειξε θετικά αποτελέσματα²⁸, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη με περισσότερους ασθενείς²⁹. Ο λόγος της αποτυχίας των κλινικών μελετών πιθανώς να οφείλεται στη μεγαλύτερη ανταπόκριση των ασθενών με HIV στο εικονικό φάρμακο εν μέρει για ψυχολογικούς λόγους³⁰, εν μέρει γιατί τα συμπτώματα της νευροπάθειας αυτής υποχωρούν με την πάροδο του χρόνου³¹. Παρά τις αρνητικές κλινικές μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών αναφέρει βελτίωση μετά τη χρήση τέτοιων φαρμάκων. Ο έλεγχος του πόνου επιτυγχάνεται τελικά με δοκιμή διαφόρων φαρμάκων ή συνδυασμών τους³².

Σε περίπτωση αποτυχίας των προαναφερθέντων παρεμβάσεων, μπορεί να χρησιμοποιηθεί έμπλαστρο καψαϊκίνης 8%. Η καψαϊκίνη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του παροδικού υποδοχέα βανιλοειδούς 1 (TRPV1) που βρίσκεται στις δερματικές ίνες του πόνου. Η υπερδιέγερση του TRPV1 από τις υψηλές δόσεις καψαϊκίνης προκαλεί την απευαισθητοποίησή του³³. Η τοπική εφαρμογή του εμπλάστρου αυτού βελτιώνει τα συμπτώματα του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με HIV σε σχέση με τη χαμηλής συγκέντρωσης (0.075%) κρέμα καψαϊκίνης³⁴. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το αυξημένο κόστος και ο χρόνος εφαρμογής, καθώς απαιτείται ειδική προετοιμασία του δέρματος προ της τοποθέτησης, και ειδικός τρόπος αφαίρεσης του εμπλάστρου. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν τοπικά επιθέματα λιδοκαΐνης. Εάν υπάρχουν κρίσεις οξέος πόνου μπορεί να χορηγηθούν κατ'επίκληση μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενώ η χρήση οπιοειδών πρέπει να γίνεται με προσοχή, ιδίως όταν υπάρχει ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Μερικοί ασθενείς αναφέρουν βελτίωση με εντριβές, ζεστά μπάνια, ασκήσεις κ.λπ. Μια καλή ανασκόπηση των μη φαρμακολογικών θεραπειών στο νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με HIV είναι αυτή των Amaniti και συν.³⁵. Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς με HIV και πολυνευροπάθεια καλό είναι να λαμβάνουν συμπληρώματα βιταμινών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ισονιαζίδη πρέπει να παίρνουν και συμπλήρωμα πυριδοξίνης. Τέλος, σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, καλό θα είναι να αποφεύγεται η χρήση νευροτοξικών αντιρετροϊκών

φαρμάκων και να αντιμετωπίζονται οι συνυπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές.

Σύνδρομο Guillain-Barré

Το σύνδρομο Guillain-Barré (οξεία φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια – AIDP) στους ασθενείς με HIV παρουσιάζεται ως ταχέως εξελισσόμενη ανιούσα αδυναμία με κατάργηση αντανάκλασεων. Τυπικά, τα συμπτώματα εξελίσσονται εντός 4 εβδομάδων, με το μέγιστο της αδυναμίας να επέρχεται στις 2 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Στους ασθενείς με HIV η AIDP εμφανίζεται στη φάση της ορομετατροπής³⁶ ή στα αρχικά στάδια με φυσιολογικό αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων³⁷. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν AIDP εντός χρονικού διαστήματος 2 μηνών από την έναρξη της αντιικής θεραπείας, όταν ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων αρχίζει να ανακάμπτει, στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος³⁸. Η εμφάνιση AIDP σε προχωρημένα στάδια λοίμωξης από HIV, όταν ο αριθμός των CD4+ λεμφοκυττάρων είναι $<50/\mu\text{L}$, υποδηλώνει λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), η οποία θα πρέπει να θεραπευτεί με ganciclovir, foscarnet ή valganciclovir.

Όπως και στους πάσχοντες από AIDP χωρίς HIV, ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει απομυελινωτική πολυνευροπάθεια με παράταση τελικού ΛΧ των ΠΜΔ, ελάττωση ΤΑ, αποκλεισμό της αγωγής ή αυξημένη χρονική διασπορά των ΠΜΔ, και παράταση ΛΧ κυμάτων F ή απουσία έκλυσής τους. Ο έλεγχος με μαγνητική τομογραφία αυχενικής ή οσφυϊκής μοίρας σπονδυλικής στήλης συνήθως είναι φυσιολογικός, σπανιότερα μπορεί να βρεθεί πάχυνση αυχενικών ή οσφυϊκών ριζών. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη, αντίθετα όμως με την AIDP σε μη πάσχοντες από HIV, τα λεμφοκύτταρα είναι ελαφρά αυξημένα³⁹. Παθολογοανατομικά ανευρίσκεται τμηματική απομυελίνωση των περιφερικών νευρών με ελαφρά εκφύλιση αξόνων και διήθηση από CD8+ λεμφοκύτταρα⁴⁰. Στα πλαίσια του HIV έχουν περιγραφεί άλλες μορφές οξείας πολυνευροπάθειας όπως το σύνδρομο Miller Fisher⁴¹ και η οξεία κινητική αξονική νευροπάθεια⁴².

Θεραπευτικά χορηγούνται ανοσοσφαιρίνες^{43, 44} ή γίνονται συνεδρίες πλάσμαφαιρέσεων. Σύμφωνα και με τη δική μας εμπειρία, οι ασθενείς ανταποκρίνονται καλά σε αυτές τις θεραπείες. Στην αναγκαία περίπτωση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, οι ασθενείς με HIV και αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων $>200/\mu\text{L}$ φαίνεται να έχουν παρόμοια έκβαση με αυτούς που δεν έχουν HIV⁴⁵. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυτόματη βελτίωση μετά την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής⁴⁶. Τέλος, οι ασθενείς που εμφανίζουν AIDP στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να ανταποκρίνονται στις ανοσοσφαιρίνες⁴⁷ ενώ μερικοί φαίνεται να χρειάζονται επιπλέον πρεδνιζόνη.

Χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια

Η χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια (CIDP) χαρακτηρίζεται από υποξεία (>8 εβδομάδες) πορεία. Στους ασθενείς με HIV φαίνεται να είναι συνηθέστερη από την AIDP¹⁶, και εμφανίζεται τόσο στα αρχικά όσο και στα πιο προχωρημένα στάδια της λοίμωξης. Αντίθετα από τον πληθυσμό των ασθενών με CIDP χωρίς AIDS, εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες μικρότερης ηλικίας, και παρουσιάζει αργή προοδευτική επιδείνωση, χωρίς ιδιαίτερες εξάρσεις και υφέσεις⁴⁸.

Κλινικά εμφανίζεται με συμμετρική κεντρομελική και περιφερική αδυναμία άκρων, αισθητικές διαταραχές, άλγος και ελάττωση ή κατάργηση οστεοτενοντίων αντανάκλασεων. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος είναι συμβατός με απομυελίνωση. Ενίοτε η CIDP μπορεί να εμφανιστεί με προσβολή των κάτω άκρων ή με ασύμμετρη προσβολή των άνω άκρων, ως επί συνδρόμου Lewis-Sumner¹⁸. Εμείς είχαμε ασθενή που εκδήλωσε σοβαρό άλγος στην αριστερή ωμοπλάτη, ενώ αργότερα εμφάνισε σύστοιχα ατροφία μυών της ωμικής ζώνης και του αντιβραχίου, ως επί συνδρόμου Parsonage-Turner. Η διάγνωση της γενικευμένης απομυελίνωσης των περιφερικών νευρών τέθηκε από το νευροφυσιολογικό έλεγχο.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, στην οσφυονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη με μικρή αύξηση των λεμφοκυττάρων ($<50/\mu\text{L}$). Ο έλεγχος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού είναι επιτακτικός σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων ($<200/\mu\text{L}$) για τον αποκλεισμό ευκαιριακών λοιμώξεων ή λεμφώματος⁴⁹. Η θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνει πλάσμαφαιρέσεις και χορήγηση ανοσοσφαιρινών, αν και φαίνεται οι ασθενείς αυτοί να ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με κορτικοειδή⁴⁸. Σκόπιμη είναι επίσης η έγκαιρη έναρξη HAART, καθώς υπάρχουν αναφορές ότι μερικοί ασθενείς με HIV και CIDP μπορεί να βελτιωθούν αποκλειστικά και μόνο με την αντιρετροϊκή θεραπεία⁵⁰.

Σύνδρομο προσβολής κινητικού νευρώνα

Η πρώτη περιγραφή προσβολής κινητικού νευρώνα (KN) σε λοίμωξη από HIV έγινε από τους Hoffman και συν.⁵¹, οι οποίοι απομόνωσαν τον ιό του HIV σε ασθενή 26 ετών που ανέπτυξε ταχέως εξελισσόμενη μορφή της πηλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS). Οι Verma και συν. περιέγραψαν ασθενή 32 ετών με λοίμωξη από HIV που εμφάνισε μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων με κράμπες και δεσμιδώσεις, φυσιολογικά οστεοτενόντια αντανάκλαστικά πλην αχιλλέων που ήταν κατηργημένα⁵². Οι Moulignier και συν. περιέγραψαν 6 ασθενείς με HIV που εμφάνιζαν προσβολή κατώτερου KN και πυραμидικής οδού⁵³. Ένας από τους 6 πληρούσε τα κριτήρια του El Escorial για βέβαιη ALS. Μέχρι στιγμής έχουν περιγραφεί 29 ασθενείς με

προσβολή κατώτερου ΚΝ με ή χωρίς συμμετοχή του ανώτερου⁵⁴. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν κάποιες διαφορές σε σχέση με τους ασθενείς με την κλασική μορφή της ALS καθώς ήταν νεώτεροι σε ηλικία, οι περισσότεροι ήταν άνδρες, είχαν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου, και σταθεροποιήθηκαν ή βελτιώθηκαν μετά την αντιρετροϊκή θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η προσβολή ΚΝ παρατηρήθηκε σε διάφορα στάδια της λοίμωξης από HIV (Α-С), με τον αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων να κυμαίνεται από 2-618/μL.

Κλινικά οι ασθενείς με HIV και προσβολή ΚΝ παρουσιάζουν γενικευμένη ή εστιακή αδυναμία άκρων όπως διπληγία άνω άκρων^{55, 56} ή μονομελική αδυναμία άνω άκρου⁵⁷ και δεσμιδώσεις. Επίσης υπάρχουν σημεία προσβολής ανώτερου ΚΝ όπως αυξημένα οστεοτενόντια αντανakλαστικά και εκτατικά πέλματα. Στην κινητική νευρογραφία ανευρίσκονται ελαττωμένα ΠΜΔ με φυσιολογική ΤΑ, ενώ στο ΗΜΓ σημεία οξείας απονεύρωσης και χρόνια νευρογενής βλάβη με αναδιοργάνωση κινητικών μονάδων. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται υψηλή πρωτεΐνη με ελαφρά αύξηση των κυττάρων. Η μαγνητική τομογραφία συχνά είναι μη διαγνωστική⁵⁵, σπανιότερα μπορεί να δείχνει προσβολή της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού⁵⁸.

Ο μηχανισμός πρόκλησης βλάβης των ΚΝ σε ασθενείς με HIV δεν είναι σαφής. Ο HIV προσβάλλει τα μακροφάγα, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα, όχι όμως τους νευρώνες⁵⁹. Η προσβολή των τελειωτικών πιθανώς να γίνεται με έμμεσο τρόπο μέσω ενεργοποίησης του ανθρώπινου ενδογενούς ρετροϊού K (HERV-K) από πρωτεΐνες του περιβλήματος του HIV⁶⁰. Ως γνωστό, σε διαγονιδιακά μοντέλα επίμυων, η ενεργοποίηση του HERV-K προκαλεί εκφυλιστικές αλλοιώσεις στους ΚΝ όμοιες με την ALS⁶¹. Πράγματι, σε ασθενείς με HIV και προσβολή ΚΝ έχει βρεθεί ενεργοποίηση του HERV-K, τα επίπεδα του οποίου ελαττώθηκαν σε όσους από αυτούς έλαβαν έγκαιρα αντιρετροϊκή θεραπεία⁶².

Όπως προαναφέρθηκε, η προσβολή του ΚΝ στους ασθενείς με HIV διαφέρει από την κλασική ALS καθώς ανταποκρίνεται στην αντιρετροϊκή αγωγή, με την υπόθεση ότι θα επιτευχθεί έγκαιρα η αποκατάσταση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος^{57, 63}. Καλό είναι να επιλεγεί συνδυασμός αντιρετροϊκών φαρμάκων που να στοχεύουν διαφορετικές φάσεις του κύκλου πολλαπλασιασμού του HIV και να έχουν υψηλή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁶⁴. Επίσης καλό είναι η θεραπεία να ξεκινήσει το πολύ εντός εξαμήνου από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και να επιτευχθεί μέγιστη συμμόρφωση των ασθενών, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει ένα χρονικό περιθώριο όπου η βλάβη των ΚΝ είναι αναστρέψιμη⁶².

Σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυτταρικής διήθησης

Το σύνδρομο αυτό πρωτοπεριγράφηκε σε ασθενείς

με AIDS που παρουσιάζονταν στους ρευματολόγους με ξηροφθαλμία, ξηροστομία και διόγκωση των σιελογόνων αδένων, ως επί συνδρόμου Sjogren⁶⁵. Χαρακτηριστικά οι ασθενείς εμφανίζουν πολύ μεγάλη αύξηση (>1000/μL) των κυκλοφορούντων CD8+ λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα⁶⁶. Αυτά τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα διηθούν τους λεμφαδένες, τους σιελογόνους αδένες, το γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ, τους νεφρούς, τους πνεύμονες και τα περιφερικά νεύρα. Προ της εισαγωγής της HAART, το σύνδρομο αυτό εμφανιζόταν στο 3-8% των ασθενών με HIV, η συχνότητά του έχει παρουσιάσει σημαντική μείωση με τις νέες θεραπείες⁶⁷.

Κλινικά, οι ασθενείς αυτοί πέραν του χαρακτηριστικού συνδρόμου Sjogren, εμφανίζουν οξεία ή υποξεία επώδυνη αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια⁴⁹. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια αξονικού κυρίως τύπου. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκονται λεμφοκύτταρα με αυξημένη πρωτεΐνη. Η βιοψία νεύρου αναδεικνύει έντονη αγγειοκεντρική διήθηση στο επινεύριο και το ενδονεύριο, χωρίς νέκρωση⁶⁸, με μακροφάγα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους την πρωτεΐνη p24 του ιού. Η πολυνευροπάθεια αυτή ανταποκρίνεται στην αντιρετροϊκή θεραπεία και στη χορήγηση στεροειδών, καθώς αποτελεί υπεράνοση αντίδραση του οργανισμού στον HIV και όχι T-λέμψωμα των περιφερικών νευρώνων⁶⁹.

Μονονευροπάθειες-Κρανιακές νευροπάθειες

Οι μονονευροπάθειες από παγίδευση, όπως του μέσου νεύρου στον καρπό, του ωληνίου νεύρου στον αγκώνα και του κοινού περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης, κοινές στο γενικό πληθυσμό είναι επίσης κοινές και στους ασθενείς με HIV. Η συχνότητά τους πιθανώς να αυξάνεται στον πληθυσμό των ασθενών με HIV καθώς η επιβίωση τους παρατείνεται και εμφανίζονται νοσήματα φθοράς όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε ασθενείς τελικού σταδίου με βαριά ανοσοκαταστολή και παρατεταμένη κατάκλιση έχει περιγραφεί παραισθητική μηραλγία καθώς και πάρεση κοινού περονιαίου νεύρου⁷⁰.

Οι ασθενείς με HIV εμφανίζουν πολύ συχνότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ετερόπλευρη⁷¹ ή αμφοτερόπλευρη^{72, 73} πάρεση του προσωπικού νεύρου. Η πάρεση συνήθως συμβαίνει στο διάστημα της ορομετατροπής στα πλαίσια άσηπτης μηνιγγίτιδας και συνήθως υποχωρεί χωρίς ιδιαίτερη αγωγή. Μερικές φορές στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, η πάρεση του προσωπικού νεύρου μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση συνδρόμου Guillain-Barré⁷⁴. Σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή, η πάρεση του προσωπικού νεύρου σχετίζεται κυρίως με την αναζωπύρωση του ιού του έρπητα ζωστήρα⁷⁵.

Σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, οι πάρεσεις κρανιακών νευρών είναι συχνά αποτέλεσμα

δίήθησης των λεπτομηνίγγων ή του σπαραγγώδους κόλπου από Β-κυτταρικό λέμφωμα. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις προσβολής μεμονωμένων νEURων, όπως οφθαλμοκινητικών⁷⁶⁻⁷⁸, του γενειοακού⁷⁹, του προσωπικού⁸⁰ και του ακουστικού νEURου⁸¹ καθώς και πολλαπλές παρέσεις^{82, 83}. Πολλαπλές παρέσεις κρανιακών νEURων μπορούν να παρατηρηθούν και σε συνοδό φυματιώδη μηνιγγίτιδα, καθώς αυτή προσβάλλει τις μήνιγγες της βάσης του κρανίου⁸⁴.

Πολλαπλή μονονευρίτιδα

Η σπάνια αυτή κατάσταση χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη επώδυνη προσβολή δύο ή περισσότερων περιφερικών νEURων, στα πλαίσια ισχαιμικής βλάβης. Πιο συχνά προσβάλλεται το κοινό περονιαίο και το κερκιδικό νEURο, και ενίοτε η προσβολή μπορεί να αφορά τμήμα των πλεγμάτων⁸⁵. Στην νευροφυσιολογικό έλεγχο διαπιστώνεται ασύμμετρη προσβολή των κινητικών και αισθητικών ιών με αξονικά χαρακτηριστικά, ευρήματα που επιβεβαιώνονται από τη βιοψία νEURου. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ανευρίσκεται αυξημένη πρωτεΐνη και μονοκύτταρα.

Η πολλαπλή μονονευρίτιδα μπορεί να συμβεί στα αρχικά στάδια της λοίμωξης από HIV ή σε προχωρημένη ανοσοκαταστολή, με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων <50/mL. Ο μηχανισμός της βλάβης στα αρχικά στάδια είναι αυτός της αγγειίτιδος⁸⁶. Η συνύπαρξη λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C, κατάσταση που συνοδεύεται από την παραγωγή κρυσταλλικών πιθανώς να συνεργεί στην εκδήλωσή της⁸⁷. Η κατάσταση αυτή έχει σχετικά ήπια πορεία, είναι αυτοπεριοριζόμενη και προκαλεί μικρό έλλειμμα⁸⁸. Σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων, μπορεί να δοκιμαστούν ανοσοτροποποιητικές θεραπείες όπως η κορτιζόνη, οι ανοσοσφαιρίνες και ίσως η πλάσμαφαίρεση⁸⁹. Σε καταστάσεις προχωρημένης ανοσοκαταστολής η πορεία είναι πολύ πιο γρήγορη, η προσβολή των νEURων είναι συρρέουσα και η πρόγνωση είναι γενικά κακή. Ο κύριος μηχανισμός στην περίπτωση αυτή είναι η αναζωπύρωση λοίμωξης από CMV. Η θεραπεία σε αυτήν την περίπτωση περιλαμβάνει φάρμακα ειδικά για τον CMV όπως η ganciclovir, foscarnet, valganciclovir και την έναρξη HAART⁹⁰.

Ταχέως εξελισσόμενη ιπποουριδική συνδρομή

Η ιπποουριδική συνδρομή, πολύ συχνότερη την εποχή προ της εισαγωγής της HAART, εκδηλώνεται τυπικά στα προχωρημένα στάδια της νόσου σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, με αριθμό CD4+ λεμφοκυττάρων συνήθως <50/μL⁹¹. Κλινικά χαρακτηρίζεται από έντονη οσφυσία η οποία ακολουθείται από ταχέως, εντός ημερών εξελισσόμενη χαλαρή παραπληγία και διαταραχές σφιγκτήρων⁹². Ενίοτε μπορεί να παρατηρηθούν εκτατικά πέλματα αν υπάρχει προσβολή και του μυελικού κώνου⁹³. Στην MRI οσφυϊκής μοίρας συχνά παρατηρείται πρόσληψη

της παραμαγνητικής ουσίας από τις οσφυϊκές ρίζες⁹⁴, μερικές φορές όμως η απεικόνιση μπορεί να είναι αρνητική. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος, συνήθως αρνητικός τις πρώτες μέρες, αναδεικνύει ελαττωμένα ΠΜΔ στα νEURα των κάτω άκρων, διατήρηση των αισθητικών δυναμικών και σημεία μαζικής οξείας απονέυρωσης στους προσβεβλημένους μυς.

Η πιο συχνή αιτία της ταχέως εξελισσόμενης ιπποουριδικής συνδρομής είναι η λοίμωξη από CMV. Ο CMV προκαλεί διάσπαση του αιματονευρικού φραγμού⁹⁵. Με τον τρόπο αυτό προσβάλλει τα κύτταρα των λεπτομηνίγγων που περιβάλλουν το μυελικό κώνο και τις οσφυοϊερές ρίζες, προκαλώντας φλεγμονή και νέκρωση αυτών⁹⁶. Στην ιστολογική εξέταση ανευρίσκονται χαρακτηριστικά ενδοθηλιακά και ενδονευριακά γιγαντοκύτταρα με βασεόφιλη πυρηνικά έγκλειστα⁹⁷. Στην οσφυονωτιαία παρακέντηση ανευρίσκεται πλειοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, αύξηση της πρωτεΐνης και υπογλυκορραχία⁹⁸. Ο CMV μπορεί να ανιχνευθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με τη μέθοδο της αλυσισιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR), η οποία έχει μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα⁹⁹. Ο CMV μπορεί να προσβάλλει άλλα όργανα, συχνή είναι σε αυτές τις περιπτώσεις η αμφιβληστροειδίτιδα, με χαρακτηριστική εικόνα που είναι εύκολο να διαγνωσθεί.

Σε περιοχές που ενδημεί η φυματίωση, σε ασθενείς με HIV και μέτρια ή σοβαρή ανοσοκαταστολή που παρουσιάζονται με ιπποουριδική συνδρομή η φυματιώδης μηνιγγίτιδα τίθεται στη διαφορική διάγνωση¹⁰⁰. Το μυκοβακτηρίδιο προκαλεί κοκκιωματώδη φλεγμονή των λεπτομηνίγγων και παραγωγή εξιδρώματος. Οι οσφυοϊερές ρίζες είναι πιο ευάλωτες λόγω της μεγάλης τους πορείας στο νωτιαίο σάκο εντός του σπονδυλικού σωλήνα¹⁰¹. Η ιπποουριδική συνδρομή σε αυτήν την περίπτωση έχει υποξεία πορεία και ανάλογα ευρήματα στην οσφυονωτιαία παρακέντηση όπως στη λοίμωξη από CMV. Σε πολύ ανοσοκατασταλμένους ασθενείς τα ευρήματα από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να είναι αρνητικά⁸⁴. Στη μαγνητική τομογραφία ανευρίσκεται διάχυτη ή οζώδης πρόσληψη της παραμαγνητικής ουσίας από τις οσφυϊκές ρίζες¹⁰². Η διάγνωση ενίοτε μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς κανένα από τα διαθέσιμα τεστ για τη φυματίωση δε διαθέτει επαρκή ευαισθησία και ειδικότητα¹⁰³. Άλλες καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν ιπποουριδική βλάβη είναι η σύφιλη¹⁰⁴, ο κρυπτόκοκκος¹⁰⁵, ο ιός του απλού έρπητα και της ανεμευλογιάς¹⁰⁶, το λέμφωμα¹⁰⁶, ακόμα και το σύνδρομο διάχυτης λεμφοκυτταρικής διήθησης⁶⁹. As μην ξεχνάμε επίσης ότι ασθενείς με HIV που λαμβάνουν HAART και διατηρούν καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μπορεί να εμφανίσουν ιπποουριδική βλάβη εκφυλιστικής αιτιολογίας¹⁰⁷.

Σε κάθε περίπτωση, η θεραπευτική παρέμβαση έχει στόχο την πρόληψη της μόνιμης νευρολογικής αναπηρίας. Σε σοβαρά ανοσοκατασταλμένους ασθενείς αρχικά μπορεί να χορηγηθεί εμπειρική θεραπεία για ερπητοϊού και CMV (ακυκλοβίρη, ganciclovir ή foscarnet)

καθώς και αντιφυματική αγωγή σε χώρες που ενδημεί η φυματίωση. Η θεραπεία πρέπει να εξειδικευτεί ανάλογα με τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων. Επίσης θα πρέπει να ξεκινήσει έγκαιρα η αντιρετροϊκή θεραπεία με στόχο την αύξηση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων. Ασθενείς με δομική βλάβη, χωρίς στοιχεία λοίμωξης και καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε χειρουργική θεραπεία¹⁰⁷, αντίστοιχα με τους μη πάσχοντες από HIV. Η πρόγνωση της ιηπατορικής συνδρομής σε ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή, ιδίως σε αυτούς με λοίμωξη από CMV εξακολουθεί να είναι κακή¹⁰⁸.

Διαταραχές νευρομυϊκής σύναψης-βάρεια μυασθένεια

Η εμφάνιση διαταραχών της νευρομυϊκής σύναψης σε ασθενείς με HIV είναι σπάνια και λίγες αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Οι Nath και συν. περιέγραψαν ασθενή με HIV ο οποίος εμφάνισε στην αρχή της λοίμωξης κλινική και νευροφυσιολογική εικόνα συμβατή με μυασθένεια, με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης¹⁰⁹. Προϊούσας της λοίμωξης και με την ελάττωση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων, τα συμπτώματά του βελτιώνονταν και ο τίτλος των αντισωμάτων ελαττωνόταν. Οι Wüllenweber και συν. περιέγραψαν ασθενή με HIV και μυασθένεια, ο οποίος βελτιώθηκε σημαντικά μετά από θυμεκτομή¹¹⁰. Οι Strong και Zochodne περιέγραψαν ασθενή με οροαρνητική μυασθένεια και HIV, που ανταποκρίθηκε στη χορήγηση ανοσοσφαιρινών και πρεδνιζόνης¹¹¹.

Η HAART που χορηγείται τα τελευταία έτη, με την αύξηση του αριθμού των CD4+ λεμφοκυττάρων προκάλεσε την ανάδυση αυτοάνοσων διαταραχών στα πλαίσια συνδρόμου αποκατάστασης του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα, οι Knopf και Menkes περιέγραψαν ασθενή με HIV η οποία εμφάνισε μυασθένεια τρία χρόνια μετά την έναρξη της HAART¹¹². Στα πλαίσια αυτού του συνδρόμου, άλλοι ασθενείς με HIV εμφάνισαν μυασθένεια με θετικά αντισώματα έναντι της ειδικής των μυών κινάσης της τυροσίνης (MuSK). Αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε διάφορες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες^{113, 114}. Πρόσφατα, οι Heckmann και Marais ανασκόπησαν τα κλινικά χαρακτηριστικά 11 ασθενών με HIV που ανέπτυξαν μυασθένεια¹¹⁵. Οι ασθενείς αυτοί αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά με διάφορες ανοσοκατασταλτικές αγωγές όπως οι ασθενείς με μυασθένεια χωρίς HIV, ανάλογα με τη βαρύτητα της μυασθένειας χωρίς να εμφανίσουν αύξηση του ιικού τους φορτίου. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η συχνότητα εμφάνισης της μυασθένειας πιθανώς να αυξηθεί με τις νέες αντιρετροϊκές θεραπείες. Επομένως, οι ασθενείς με HIV που αναφέρουν κόπωση ιδίως με ημερήσια διακύμανση, σκόπιμο είναι να ελέγχονται για την πιθανότητα μυασθένειας.

Πολυμυοσίτιδα του HIV

Η κατάσταση αυτή μπορεί να εκδηλωθεί στα διάφορα στάδια της λοίμωξης από HIV¹¹⁶, ενίοτε μπορεί να αποτελεί την πρώτη εκδήλωσή της¹¹⁷. Χαρακτηρίζεται από κεντρομελική μυϊκή αδυναμία με υποξεία έναρξη, χωρίς εξάνθημα, χωρίς προσβολή των οφθαλμικών μυών ή των μυών του προσώπου¹¹⁸. Στην ηλεκτομυογραφική εξέταση ανευρίσκεται μυοπαθητικό διάγραμμα με αυτόματη δραστηριότητα και μικρά πολυφασικά δυναμικά κινητικών μονάδων με πρώιμη επιστράτευση¹¹⁶. Η κινάση της κρεατίνης (CK) μπορεί να είναι αυξημένη ή φυσιολογική. Η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια με των ασθενών χωρίς HIV: νεκρωτικές μυϊκές ίνες, περιδεσμιδικές και ενδοδεσμιδικές διηθήσεις από CD8+ λεμφοκύτταρα, και έκφραση πρωτεϊνών του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας I στην επιφάνεια των μη νεκρωτικών μυϊκών ινών¹¹⁹. Η βέλτιστη θεραπεία για αυτήν την κατάσταση δεν είναι σαφής, καθώς μερικοί ασθενείς βελτιώνονται χωρίς αγωγή, μερικοί ανταποκρίνονται σε θεραπεία με κορτικοειδή ή ανοσοσφαιρίνες, ενώ άλλοι χρειάστηκε να λάβουν πιο ισχυρή ανοσοκαταστολή^{116, 120}.

Μυοπάθειες σχετιζόμενες με την αντιρετροϊκή αγωγή

Μερικά από τα αντιρετροϊκά φάρμακα προκαλούν τοξική μυοπάθεια, λόγω επίδρασης στα μιτοχόνδρια¹²¹. Η μυοπάθεια από zidovudine (AZT) μπορεί να εκδηλωθεί ως εμμένουσα μυϊκή αδυναμία ή ως δυσανεξία στην άσκηση. Εκδηλώνεται μετά από μακροχρόνια χορήγηση, όταν η συνολική αθροιστική δόση υπερβαίνει τα 200 gr^{122, 123}. Κλινικά παρατηρείται μικρή αύξηση της CK. Στη βιοψία μυός εμφανίζονται σκωροφαγώμενες κόκκινες ίνες¹²⁴. Η μυοπάθεια αναστρέφεται μερικούς μήνες μετά τη διακοπή της AZT, με υποστροφή των ιστολογικών αλλοιώσεων¹²⁴. Τα αντιρετροϊκά didanosine, lamivudine, ritonavir και indinavir μπορεί να προκαλέσουν ραβδομυόλυση, με μυαλγίες, οίδημα και μεγάλη αύξηση της CK¹²⁵. Τα φάρμακα αυτά αλληλεπιδρούν επίσης με τις στατίνες, αυξάνοντας τα επίπεδα των τελευταίων¹²⁶ και αυξάνουν τον κίνδυνο ραβδομυόλυσης. Η stavudine, που πλέον χρησιμοποιείται στις αναπτυσσόμενες χώρες, προκαλεί το σχετιζόμενο με HIV σύνδρομο νευρομυϊκής εξασθένησης. Αυτό το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία με ναυτία, εμέτους, απώλεια βάρους, ηπατομεγαλία και γαλακτική οξέωση. Ο νευροφυσιολογικός έλεγχος αναδεικνύει στοιχεία αξονικής πολυνευροπάθειας και μυοπάθειας, και η βιοψία μυός σκωροφαγώμενες κόκκινες ίνες, ως επί μιτοχονδριοπάθειας¹²⁷. Οι ασθενείς ανακάμπτουν μετά τη διακοπή της stavudine αν και σε βαρείες καταστάσεις η πρόγνωση είναι πτωχή¹²⁸.

Συμπεράσματα

Η λοίμωξη από HIV μπορεί να προκαλέσει πληθώρα νευρομυϊκών διαταραχών. Μερικές από αυτές, όπως το σύνδρομο Guillain-Barré και η πολυμυοσίτιδα εκδηλώνονται στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, και μπορεί να αποτελούν πρώιμο σημείο για τη διάγνωση του HIV. Άλλες, όπως η περιφερική αισθητική πολυνευροπάθεια εμφανίζονται σε μεταγενέστερα στάδια. Μερικά νευρομυϊκά σύνδρομα μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντιρετροϊκής θεραπείας, είτε λόγω άμεσης τοξικότητας αυτής είτε λόγω αποκατάστασης της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, σύνδρομα όπως η οξεία ιππουριδική συνδρομή από CMV, που στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρούνται σπάνια, κυρίως σε ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας ή δεν συμμορφώνονται στη θεραπευτική τους αγωγή, είναι πολύ συχνότερα στις υπό ανάπτυξη χώρες. Η εισαγωγή της HAART έχει αυξήσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με HIV, με αποτέλεσμα αυτοί να εμφανίζουν νοσήματα φθοράς όμοια με του γενικού πληθυσμού, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, γεγονός που περιπλέκει την κλινική εικόνα. Σε κάθε περίπτωση, ο νευρολόγος πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσει τις καταστάσεις αυτές και τις διαφορετικές αιτιολογίες τους, για τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών.

Βιβλιογραφία

1. Castro KG, Ward JW, Slutsker L, Buehler JW, Jaffe HW, Berkelman RL, Curran JW. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1-19.
2. Eggena MP, Barugahare B, Jones N, Okello M, Mutalya S, Kityo C, et al. Depletion of regulatory T cells in HIV infection is associated with immune activation. *J Immunol* 2005;174(7):4407-14.
3. Morgello S, Estanislao L, Simpson D, et al. HIV-associated distal sensory polyneuropathy in the era of highly active antiretroviral therapy: the Manhattan HIV brain bank. *Arch Neurol* 2004;61: 546-551.
4. Ellis RJ, Rosario D, Clifford DB, McArthur JC, Simpson D, Alexander T, et al; CHARTER Study Group. Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: the CHARTER Study. *Arch Neurol*. 2010;67(5):552-8.
5. Keswani SC, Polley M, Pardo CA, Griffin JW, McArthur JC, Hoke A. Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons. *Ann Neurol* 2003; 54: 287-96.
6. Jones G, Zhu Y, Silva C, et al. Peripheral nerve-derived HIV-1 is predominantly CCR5-dependent and causes neuronal degeneration and neuroinflammation. *Virology* 2005; 334: 178-93.
7. Li M, Foli Y, Liu Z, Wang G, Hu Y, Lu Q, et al. High frequency of mitochondrial DNA mutations in HIV-infected treatment-experienced individuals. *HIV Med* 2017; 18:45-55.
8. Lehmann HC, Chen W, Borzan J, Mankowski JL, Hoke A. Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy. *Ann Neurol* 2011; 69: 100-10.
9. Canter JA, Haas DW, Kallianpur AR, Ritchie MD, Robbins GK, Shafer RW, Clifford DB, Murdock DG, Hulgán T. The mitochondrial pharmacogenomics of haplogroup T: MTND2*LHON4917G and antiretroviral therapy-associated peripheral neuropathy. *Pharmacogenomics* 2008; 8, 71-77.
10. Kampira E, Johnstone K, van Oosterhout JJ, Dandara C. Mitochondrial DNA Subhaplogroups L0a2 and L2a Modify Susceptibility to Peripheral Neuropathy in Malawian Adults on Stavudine Containing Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63: 647-52.
11. Cherry CL, Affandi JS, Imran D, et al. Age and height predict neuropathy risk in patients with HIV prescribed stavudine. *Neurology* 2009; 73: 315-20.
12. Lichtenstein KA, Armon C, Baron A, et al. Modification of the incidence of drug-associated symmetrical peripheral neuropathy by host and disease factors in the HIV outpatient study cohort. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 148-57.
13. Banerjee S, McCutchan JA, Ances BM, et al. Hypertriglyceridemia in combination antiretroviral-treated HIV-positive individuals: potential impact on HIV sensory polyneuropathy. *AIDS* 2011; 25: F1-6.
14. Kumar N. Nutritional neuropathies. *Neurol Clin* 2007; 25: 209-55.
15. Robinson-Papp J, Gelman BB, Grant I, et al. Substance abuse increases the risk of neuropathy in an HIV-infected cohort. *Muscle Nerve* 2012; 45: 471-6.
16. Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. *HIV AIDS (Auckl)*. 2013 Sep 11;5: 243-51.
17. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection: clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol* 1999; 56:84-89.
18. Parry GJ. Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988; 23(suppl):S49-53.
19. Pardo CA, McArthur JC, Griffin JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J PeripherNerv Syst* 2001; 6:21-27.
20. Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hol-

- lander H, Schifitto G, Clifford DB, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002;58(1):115-9.
21. Patel IG, Kamerman PR. Colocalization of pain and reduced intraepidermal nerve fiber density in individuals with HIV-associated sensory neuropathy. *Pain Rep.* 2019;4(6): e778.
 22. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle Nerve* 2009;39(1):106-15.
 23. Anziska Y, Helzner EP, Crystal H, Glesby MJ, Plankey M, Weber K, Golub E, Burian P. The relationship between race and HIV-distal sensory polyneuropathy in a large cohort of US women. *J Neurol Sci* 2012;315(1-2):129-32.
 24. Shlay J.C., Chaloner K., Max M.B., Flaws B., Reichelderfer P., Wentworth D. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: A randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1998; 280:1590-1595.
 25. Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-66.
 26. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74: 413-20.
 27. Harrison T, Miyahara S, Lee A, Evans S, Bastow B, Simpson D, Clifford DB. Experience and challenges presented by a multicenter crossover study of combination analgesic therapy for the treatment of painful HIV-associated polyneuropathies. *Pain Med* 2013, 14, 1039-47.
 28. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9.
 29. Simpson DM., McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1508-14.
 30. Cepeda MS, Berlin JA, Gao CY, Wiegand F, Wada DR. Placebo response changes depending on the neuropathic pain syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *Pain Med* 2012;13 :575-95.
 31. Koeppe J, Lyda K, Johnson S, Armon C. Variables associated with decreasing pain among persons living with human immunodeficiency virus: a longitudinal follow-up study. *Clin J Pain* 2012; 28:32-38.
 32. Backonja MM, Irving G, Argoff C. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10: 34-38.
 33. Szallasi A, Cruz F, Geppetti P. TRPV1: a therapeutic target for novel analgesic drugs? *Trends in Molecular Medicine* 2006;12(11): 545-54.
 34. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, et al. A randomized, doubleblind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 126-33.
 35. Amaniti A, Sardeli C, Fyntanidou V, et al. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Interventions for HIV-Neuropathy Pain. A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(12):762.
 36. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, Alestig K, Norkrans G. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection, *Scand J Infect Dis* 1986;18:6, 591-2.
 37. Brannagan TH 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 208: 39-42.
 38. Makela P, Howe L, Glover S, Ferguson I, Pinto A, Gompels M. Recurrent Guillain-Barre syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV. *J Infect.* 2002;44(1):47-9.
 39. Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991;41(6):812-5.
 40. Chaunu MP, Ratinahirana H, Raphael M, et al. The spectrum of changes on 20 nerve biopsies in patients with HIV infection. *Muscle Nerve* 1989;12: 452-459.
 41. Hiraga A, Kuwabara S, Nakamura A, Yuki N, Hattori T, Matsunaga T. Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome in advanced AIDS. *J Neurol Sci* 2007; 258(1-2):148-50.
 42. Wagner JC, Bromberg MB. HIV infection presenting with motor axonal variant of Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;9(2):303-5.
 43. Rosca EC, Rosca O, Simu M. Intravenous immunoglobulin treatment in a HIV-1 positive patient with Guillain-Barré syndrome. *Int Immunopharmacol* 2015;29(2):964-5.
 44. Sajan A, Zahid S, Stumph J, Griep D, Saba S, Ilyas N, McFarlane IM. A rare case of HIV-induced inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Am J Med Case Rep* 2019;7(1):5-8.
 45. Schleicher GK, Black A, Mochan A, Richards GA. Effect of human immunodeficiency virus on intensive care unit outcome of patients with Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2003; 31:1848-50.

46. Bani-Sadr F, Neuville S, Crassard I, Guihot A, Molina JM. Acute Guillain-Barré syndrome during the chronic phase of HIV infection and dramatic improvement under highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(11):1562.
47. Teo EC, Azwra A, Jones RL, Gazzard BG, Nelson M. Guillain-Barré syndrome following immune reconstitution after antiretroviral therapy for primary HIV infection. *J HIV Ther* 2007;12: 62-63.
48. Moodley K, Bill PL, Patel VB. A comparative study of CIDP in a cohort of HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;4(2): e315.
49. Moulignier A, Authier FJ, Baudrimont M, et al. Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 438-45.
50. Kume K, Ikeda K, Kamada M, Touge T, Deguchi K, Masaki T. [Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(5):362-6.
51. Hoffman PM, Festoff BW, Giron CT, Hollenbeck JC, Garruto RM, Ruscetti FW. Isolation of LAV/HTLV-3 from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1985;3 13:324-325.
52. Verma RK, Ziegler DK, Kepes JJ. HIV-related neuromuscular syndrome simulating motor neuron disease. *Neurology* 1990; 40:544-6.
53. Moulignier A, Moulounguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001;57(6):995-1001.
54. Alfahad T, Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res* 2013;99(2):180-7.
55. Berger JR, Espinosa PS, Kissel J. Brachial amyotrophic diplegia in a patient with human immunodeficiency virus infection: Widening the spectrum of motor neuron diseases occurring with the human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 2005; 62:817-23.
56. Nalini A, Desai A, Mahato SK. Flail arm-like syndrome associated with HIV-1 infection. *Ann Indian Acad Neurol* 2009; 12:127-30.
57. Δαλακούρα Χ., Ερηνάκη Σ., Καλλιγιάννη-Σοφικήτη Μ., Μήτσιος Π., Μπαρμπουνάκης Ε. Αμιγής προσβολή των κινητικών ινών ως εκδήλωση λοίμωξης από HIV: ο ρόλος της έγκαιρης αντιμετώπισης με αντιρετροϊκή θεραπεία, *Νευρολογία* 2020;29:60-61.
58. Bogoch II, Wilson MR, Chad DA, Venna N. Acute lower motor neuron syndrome and spinal cord gray matter hyperintensities in HIV infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015 14;2(4): e113.
59. Li GH, Anderson C, Jaeger L, Do T, Major EO, Nath A. Cell-to-cell contact facilitates HIV transmission from lymphocytes to astrocytes via CXCR4. *AIDS* 2015; 29:755-766.
60. Gonzalez-Hernandez MJ, Cavalcoli JD, Sartor MA, et al. Regulation of the human endogenous retrovirus K (HML-2) transcriptome by the HIV-1 Tat protein. *J Virol* 2014; 88:8924-35.
61. Li W, Lee MH, Henderson L, Tyagi R, Bachani M, Steiner J, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci Transl Med*. 2015;7(307):307ra153.
62. Bowen LN, Tyagi R, Li W, Alfahad T, Smith B, Wright M, Singer EJ, Nath A. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. *Neurology* 2016;87(17):1756-1762.
63. Moodley K, Bill PLA, Bhigjee AI, Patel VB. A comparative study of motor neuron disease in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *J Neurol Sci*. 2019; 397:96-102.
64. Calcagno A, Di Perri G, Bonora S. Treating HIV Infection in the Central Nervous System. *Drugs* 2017;77(2):145-57.
65. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 683-97.
66. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. Clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996; 10: 385-91.
67. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006;55(3):466-72.
68. Gherardi RK, Chrétien F, Delfau-Larue MH, Authier FJ, Moulignier A, Roulland-Dussoix D, Bélec L. Neuropathy in diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome An HIV neuropathy, not a lymphoma *Neurology* 1998, 50 (4) 1041-4.
69. Chahin N, Temesgen Z, Kurtin PJ, Spinner RJ, Dyck PJ. HIV lumbosacral radiculoplexus neuropathy mimicking lymphoma: diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS) restricted to nerve? *Muscle Nerve* 2010; 41: 276-82.
70. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(4):372-81.
71. Murr AH, Benecke JE Jr. Association of facial paralysis with HIV positivity. *Am J Otol* 1991;12(6):450-1.
72. Serrano P, Hernández N, Arroyo JA, de Llobet JM, Domingo P. Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 15;44(6):e57-61.

73. Yeo JC, Trotter MI, Wilson F. Bilateral facial nerve palsy associated with HIV seroconversion illness. *Postgrad Med J* 2008;84(992):328-9.
74. Bélec L, Gherardi R, Georges AJ, Schüller E, Vuillecard E, Di Costanzo B, Martin PM. Peripheral facial paralysis and HIV infection: report of four African cases and review of the literature. *J Neurol* 1989;236(7):411-4.
75. Belec L, Georges AJ, Bouree P, Schuller E, Vuillecard E, Di Costanzo B, Martin PM. Peripheral facial nerve palsy related to HIV infection: relationship with the immunological status and the HIV staging in Central Africa. *Cent Afr J Med* 1991;37(3):88-93.
76. Berger JR, Flaster M, Schatz N, Droller D, Benedetto P, Poblete R, Post MJ. Cranial neuropathy heralding otherwise occult AIDS-related large cell lymphoma. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(2):113-8.
77. Levy J, Kratz A, Lifshitz T. Burkitt's lymphoma presenting as oculomotor palsy in an hiv-positive patient. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(1):186-9.
78. Baartman BJ, Adamopoulou C. Isolated abducens palsy heralding occult human Immunodeficiency Virus-related lymphoma. *Neuroophthalmology* 2017; 42:31-34.
79. Chand V, Sweeney C, Agger WA. Mental neuropathy in patients with AIDS-associated malignant lymphoma. *Clin Infect Dis.* 1997;24(3):521-2.
80. Riancho J, Delgado-Alvarado M, Valero C, Echevarría S, Fariñas MC. Clinical spectrum of peripheral facial paralysis in HIV-infected patients according to HIV status. *Int J STD AIDS* 2013;24(1):39-41.
81. Wenzel GI, Götz F, Lenarz T, Stöver T. HIV-associated cerebral lymphocyte infiltration mimicking vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(12):1567-71.
82. van der Vliet HJ, van Oers MH, Schot LJ, Majoie CB, van der Meer JT. A space-occupying lesion of the skull base, masked by nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy and causing cranial nerve dysfunction in an HIV-infected patient. *Ann Hematol* 2002;81(3):164-6.
83. Baig I, Webb A, Crowell EL, Supsupin EP, Adesina OO. Burkitt lymphoma masquerading as Tolosa-Hunt syndrome in an HIV-seropositive patient. *Eur J Ophthalmol.* 2020;(2):NP41-NP46.
84. Marais S, Pepper DJ, Marais BJ, Torok ME. HIV-associated tuberculous meningitis-diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis* 2010; 90: 367-74.
85. Mahadevan A, Gayathri N, Taly AB, Santosh V, Yasha TC, Shankar SK. Vasculitic neuropathy in HIV infection: a clinicopathological study. *Neurol India* 2001 Sep;49(3):277-83.
86. Bradley W, Verma A. Painful vasculitic neuropathy in HIV-1 infection: relief of pain with prednisone therapy. *Neurology* 1996; 47:1446-51.
87. Estanislao LB, Morgello S, Simpson DM. Peripheral neuropathies associated with HIV and hepatitis C co-infection: a review. *AIDS* 2005;19 Suppl 3: S135-9.
88. So Y, Olney R. The natural history of mononeuritis multiplex and simplex in HIV infection. *Neurology* 1991; 41(suppl 1):375.
89. Miller RG, Parry GJ, Pfaeffl W, Lang W, Lippert R, Kiprov D. The spectrum of peripheral neuropathy associated with ARC and AIDS. *Muscle Nerve* 1988; 11:857-863.
90. Palma P, Costa A, Duro R, Neves N, Abreu C, Sarmiento A. Mononeuritis multiplex: an uncommon neurological manifestation of cytomegalovirus reactivation in an HIV-infected patient. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):554.
91. Kim YS, Hollander H. Polyradiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;17(1):32-7.
92. Thongpooswan S, Chyn E, Alfshawy M, Restrepo E, Berman C, Ahmed K, Muralidharan S. Polyradiculopathy and Gastroparesis due to Cytomegalovirus Infection in AIDS: A Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep* 2015; 16:801-4.
93. Kunam VK, Velayudhan V, Chaudhry ZA, Bobinski M, Smoker WRK, Reede DL. Incomplete Cord Syndromes: Clinical and Imaging Review. *Radiographics.* 2018;38(4):1201-22.
94. Anders HJ, Goebel FD. Cytomegalovirus polyradiculopathy in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998 27(2):345-52.
95. Zhang F, Tetali S, Wang XP, Kaplan MH, Cromme FV, Ginocchio CC. Detection of human cytomegalovirus pp67 late gene transcripts in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus type 1-infected patients by nucleic acid sequence-based amplification. *J Clin Microbiol.* 2000;38(5):1920-5.
96. Mahieux F, Gray F, Fenelon G, Gherardi R, Adams D, Guillard A, Poirier J. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(2):270-4.
97. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefeld J, Crumacker CS 3rd. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986;36(7):912-6.
98. Miller RF, Fox JD, Thomas P, Waite JC, Sharvell Y, Gazzard BG, et al. Acute lumbosacral polyradiculopathy due to cytomegalovirus in advanced HIV disease: CSF findings in 17 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5):456-60.

99. Gozlan J, el Amrani M, Baudrimont M, Costagliola D, Salord JM, Duvivier C, et al. A prospective evaluation of clinical criteria and polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid for the diagnosis of cytomegalovirus-related neurological diseases during AIDS. *AIDS* 1995;9(3):253-60.
100. Masjuan J, Corral I, Fernández-Ruiz LC. Mycobacterial acute lumbosacral polyradiculopathy as the initial manifestation of AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;15(2):175.
101. Moghtaderi A, AlaviNaini R. Tuberculous radiculomyelitis: review and presentation of five patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 1186-90.
102. Hernandez-Albujar S, Arribas JR, Royo A, Gonzalez-Garcia JJ, Pena JM, Vazquez JJ. Tuberculous radiculomyelitis complicating tuberculous meningitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 915-21.
103. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull* 2015;113(1):117-31.
104. Raji V, Dhanasegaran SE, Subramanian K, Sivaprakash S. Syphilitic myeloradiculopathy and pupillary light near disassociation: an overlap syndrome in a HIV positive individual. *Indian J Med Sci* 2006;60(10):421-2.
105. Dromer F, Moulignier A, Dupont B, Guého E, Baudrimont M, Improvisi L, et al. Myeloradiculitis due to *Cryptococcus curvatus* in AIDS. *AIDS*. 1995;9(4):395-6.
106. Léger JM, Hénin D, Bélec L, Mercier B, Cohen L, Bouche P et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J Neurol*. 1992;239(3):132-4.
107. Panos G, Watson DC, Karydis I, Velissaris D, Andreou M, Karamouzou V, et al. Differential diagnosis and treatment of acute cauda equina syndrome in the human immunodeficiency virus positive patient: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016; 10:165.
108. Gawde AK, Emmady PD. HIV-1 Associated Progressive Polyradiculopathy. 2020 Aug 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
109. Nath A, Kerman RS, Novak IS, Wolinsky JS: Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: a case report. *Neurology* 1990; 40:581-583.
110. Wüllenweber M, Schneider U, Hagenah R. Myasthenia gravis bei AIDS und Neurolyues [Myasthenia gravis in AIDS and neurosyphilis]. *Nervenarzt*. 1993;64(4):273-7.
111. Strong J, Zochodne DW. Seronegative myasthenia gravis and human immunodeficiency virus infection: response to intravenous gamma globulin and prednisone. *Can J Neurol Sci* 1998;25(3):254-6.
112. Knopf L, Menkes DL. Comorbid HIV and myasthenia gravis: case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010 Dec;12(2):80-4.
113. Ragunathan K, Pathak B, Dahal K. MuSK myasthenia gravis as a manifestation of immune restoration disease in an HIV-positive patient. *J Neurol* 2015;262(3):777-8.
114. Sherpa M, Metai RK, Kumar V, Hirachan T, Ahmed KU, Atkinson SJ. Comorbid Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Muscle-Specific Kinase (MuSK) Myasthenia Gravis: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep* 2017; 18:427-30.
115. Heckmann JM, Marais S. Management Issues in Myasthenia Gravis Patients Living With HIV: A Case Series and Literature Review. *Front Neurol* 2020; 11:775.
116. Johnson RW, Williams FM, Kazi S, Dimachkie MM, Reveille JD. Human immunodeficiency virus-associated polymyositis: a longitudinal study of outcome. *Arthritis Rheum* 2003;49: 172-8.
117. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 1986; 256:2381-3.
118. Gherardi RK. Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20:232-7.
119. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29(5):474-81.
120. Heckmann JM, Pillay K, Hearn AP, Kenyon C. Polymyositis in African HIV-infected subjects. *NeuromusculDisord* 2010;20(11):735-9.
121. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991; 337:508-510.
122. Gertner E, Thurn JR, Williams DN, Simpson M, Balfour HH Jr, Rhame F, Henry K. Zidovudine-associated myopathy. *Am J Med*. 1989;86(6 Pt 2):814-8.
123. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, Geny C, Degoul F, Marsac C, et al. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol*. 1991;29(6):606-14.
124. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990;322(16):1098-105.

125. Benveniste O, Longuet P, Duval X, Le Moing V, Leport C, Vilde JL. Two episodes of acute renal failure, rhabdomyolysis, and severe hepatitis in an AIDS patient successively treated with ritonavir and indinavir. *Clin Infect Dis* 1999;28: 1180-1.
126. Chuck SK, Penzak SR. Risk- benefit of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of HIV protease inhibitor-related hyperlipidaemia. *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1:5-17.
127. HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* 2004;18: 1403-1412.
128. Vorasayan P, Phanthumchinda K. Lactic acidosis associated with severe neuromuscular weakness and stavudine therapy. *J Med Assoc Thai* 2011;94(4):501-4.