

## Capítulo 21

### MIELOPATÍAS Y SÍNDROMES DE NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

---

*Miguel Ángel García Ordóñez y Manuel Causse Prado*

#### INTRODUCCIÓN

La incorporación de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia ha disminuido de forma drástica la aparición de complicaciones neurológicas en los pacientes con infección por VIH (1). Sin embargo, los trastornos neurológicos siguen siendo una manifestación frecuente, sobre todo en aquellos pacientes con infección avanzada (40-60%). Entre ellos, los trastornos intracraneales y las enfermedades del sistema nervioso periférico son más frecuentes que la afección de la médula espinal (2).

#### MIELOPATÍAS

Los pacientes con disfunción de la médula espinal presentan alteraciones progresivas e indoloras de la marcha, paraparesia espástica, hiperreflexia, deficiencias sensitivas con nivel definido e incontinencias urinaria y rectal, lo que provoca una merma importante en la calidad de vida. Aunque el espectro etiológico puede ser extremadamente variado (tabla 1), la mayoría de los casos corresponden a mielopatía vacuolar (3). Cuando aparece afección mielopática en el curso de la infección por VIH el pronóstico suele ser sombrío incluso en aquellos casos en los que existen posibilidades terapéuticas.

#### 1. Mielopatía vacuolar

- **Incidencia**

Es la causa más frecuente de mielopatía en pacientes con SIDA (15-30% de los casos en series clinicopatológicas) (4).

- **Etiopatogenia**

Es una degeneración vacuolar de la sustancia blanca que afecta principalmente a los cordones posteriores y laterales y en menor medida a los anteriores. Afecta con mayor frecuencia a la región dorsal baja de la médula, aunque puede extenderse cranealmente a medida que progresa la enfermedad. La etiopatogenia se desconoce (5). No hay evidencia de invasión directa del VIH. Se han postulado mecanismos indirectos, donde los macrófagos desempeñarían un destacado papel en la patogenia, ya que se hallan y preceden a la formación de las vacuolas, mediante la liberación de citocinas (factor de necrosis tumoral alfa -TNF-) que dañarían la mielina y

oligodendrocitos. Aunque no existen evidencias claras, parece que se correlaciona con la demencia por VIH.

- **Manifestaciones clínicas**

Se presenta en estadios avanzados de la enfermedad (linfocitos CD4+ < 200 cel/ $\mu$ L). Se manifiesta por déficit motores y sensitivos de progresión subaguda, con reflejos osteotendinosos preservados. Es frecuente que coexista con neuropatía periférica, lo que puede dificultar su identificación.

- **Procedimientos diagnósticos**

El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra alteraciones inespecíficas, siendo su mayor utilidad la de excluir otros procesos. Generalmente, se observa hiperproteinorraquia moderada y en ocasiones se evidencia pleocitosis mononuclear igualmente moderada. Las técnicas de neuroimagen (TAC/RMN) suelen ser normales, al menos en las fases iniciales de la enfermedad, o muestran alteraciones inespecíficas como atrofia de la médula espinal o imágenes difusas, hiperintensas en secuencias en T2, siendo normales en secuencia en T1 (6).

- **Tratamiento.**

No existe tratamiento específico para la mielopatía vacuolar, siendo necesario medidas sintomáticas: agentes contra la espasticidad (baclofén), y la disfunción de los esfínteres, así como fisioterapia. Diversos estudios han mostrado mejoría clínica con L-metionina (evidencia CIII ) (7).

## 2. Mielopatías infecciosas

En el curso de procesos infecciosos diseminados o intracraneales la médula espinal puede verse implicada. Se han descrito mielitis transversa por *Toxoplasma*, mielitis necrosante herpética, mielitis por virus de la varicela zóster, afectación mielopática en la neurosífilis, tuberculomas medulares por *Mycobacterium tuberculosis*, mielitis fúngicas (8,9). En estos casos la mielopatía es una extensión del proceso infeccioso coexistiendo sintomatología del síndrome mielopático con aquellos síntomas producidos en otra localización. El diagnóstico se establece por aislamiento del germen o su respuesta serológica en el LCR. El tratamiento sería el específico para cada germen.

## 3. Mielopatías neoplásicas

En pacientes con linfoma cerebral primario puede ocurrir diseminación meníngea a partir de focos intracraneales, sobre todo en estadios avanzados, con clínica de mielopatía. Asimismo, se han comunicado casos de afectación paraneoplásica de la médula espinal.

## 4. Otras mielopatías

En pacientes con leucoencefalopatía multifocal progresiva puede afectarse la médula coexistiendo con lesiones intracraneales. Se han descrito casos aislados de mielitis aguda en pacientes con seroconversión sintomática por el VIH en el contexto del síndrome retroviral agudo (10). Asimismo pueden aparecer casos en relación con deficiencia de vitamina B12 y de causa isquémico-vascular.

## NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Los síndromes de neuropatías periféricas son los trastornos neurológicos más comunes en la infección por VIH, a pesar de que frecuentemente están infradiagnosticados (11). Su incidencia aumenta según avanza la enfermedad. No obstante, desde la introducción de los tratamientos antirretrovirales de alta eficacia, la neuropatía ha experimentado un importante descenso (12). Enfermedades sistémicas graves u otras afecciones del sistema nervioso central pueden enmascarar los síntomas o signos de neuropatías periféricas.

Las causas que afectan el sistema nervioso periférico en pacientes con infección por VIH son variadas: infección primaria por el VIH, secundarias a procesos oportunistas y tratamientos antirretrovirales que pueden causar o exacerbar la neuropatía periférica. Otras causas de neuropatía periférica, como déficits nutricionales, son infrecuentes.

El tipo, frecuencia y mecanismos de las neuropatías periféricas pueden variar según el estadio de inmunodepresión (Tabla 2).

### 1. Polineuropatía simétrica distal (PSD)

#### • *Incidencia*

Es la forma más frecuente de neuropatía en la infección por VIH, afectando al 15-35% de los pacientes (13,14). La incidencia de la PSD aumenta conforme se agrava la inmunodepresión, apareciendo en estadios avanzados de la enfermedad.

#### • *Etiopatogenia*

Al igual que en la mielopatía vacuolar, en su patogenia se ha implicado al VIH que mediante un mecanismo indirecto neurotóxico de liberación de productos de activación celular (TNF y otras citocinas).

Varios fármacos neurotóxicos de uso frecuente en la infección por VIH como la isoniacida, vincristina y talidomida pueden producir cuadros similares al descrito. Consideración especial merece la neuropatía por análogos nucleósidos (didanosina, zalcitabina, estavudina y amprenavir), clínicamente indistinguible de la PSD. La neurotoxicidad dosis-dependiente de estos agentes resulta de la interferencia de la síntesis del DNA mitocondrial y puede ser reversible con la retirada del fármaco (15).

#### • *Manifestaciones clínicas*

Clínicamente se manifiesta por entumecimiento, disestesias y parestesias dolorosas distales de los miembros inferiores que puede dificultar incluso la marcha. Si existe debilidad suele ser moderada y suele limitarse a músculos distales. En casos avanzados puede afectarse incluso las extremidades superiores. En la exploración se observa disminución o abolición de los reflejos aquileos, aumento de los umbrales vibratorios y pérdida sensitiva al dolor y la temperatura con distribución en guante y calcetín (16).

#### • *Procedimientos diagnósticos*

Los estudios electrofisiológicos generalmente no son necesarios para el diagnóstico de la PSD aunque pueden resultar de ayuda en casos complejos (velocidad de con-

ducción reducida, potenciales sensitivos de baja amplitud o ausentes junto a signos de denervación) (17).

- **Tratamiento**

El tratamiento de la PSD es principalmente sintomático. El control del dolor se puede obtener con antiinflamatorios no esteroideos junto a fármacos coadyuvantes como los antidepresivos tricíclicos en aquellos casos leves-moderados. En casos de dolor severo se utilizarán anticonvulsivos (carbamacepina, gabapentina, lamotrigina) y opiáceos (18).

En la neuropatía por análogos nucleósidos se retirará el fármaco, con un periodo de resolución de los síntomas neuropáticos entre 8-16 semanas, aunque puede haber una intensificación inicial de los síntomas tras la retirada.

Recientemente, se ha utilizado el factor recombinante de crecimiento nervioso humano por su potencial como factor trófico en los nervios desmielinizados (evidencia A) (19,20).

## **2. Polineuropatía desmielinizante inflamatoria (PDI)**

- **Incidencia**

Esta entidad es una complicación neuropática relativamente infrecuente en individuos infectados por VIH. Generalmente aparece en estadios iniciales de la infección VIH, existiendo una forma aguda que suele ocurrir en el momento de la seroconversión VIH (similar al síndrome de Guillain-Barré) y una forma crónica que tiene un comienzo más lento y una progresión gradual (21).

- **Etiopatogenia**

Aunque la patogénesis es desconocida, parece que están involucrados mecanismos autoinmunes.

- **Manifestaciones clínicas**

Aparece debilidad progresiva y simétrica de la musculatura proximal de ambas extremidades asociada con arreflexia generalizada y alteraciones sensitivas poco importantes. En la progresión del cuadro pueden afectarse los nervios craneales y en casos severos puede comprometerse la musculatura respiratoria.

- **Procedimientos diagnósticos**

El LCR muestra pleocitosis de 10-50 cel/ml (comparado con la típica acelularidad de los casos de PDI en individuos sin infección VIH) y elevación de las proteínas de 50-200 mg/dl. En los estudios de conducción nerviosa se objetiva un enlentecimiento de la conducción multifocal. El EMG muestra signos de denervación en los músculos con debilidad clínica.

- **Tratamiento**

El tratamiento de la PDI se basa en corticoides, plasmaféresis y altas dosis de gammaglobulinas intravenosas (400 mg/kg/día durante cinco días).

### 3. Polirradiculopatía progresiva (PP)

- **Incidencia**

Es una entidad poco frecuente (<2%), que aparece en pacientes con SIDA con inmunodepresión profunda (linfocitos CD4+ < 50 cel/μL) (22).

- **Etiopatogenia**

La causa es por infección directa por CMV. Estudios necrópsicos han demostrado inclusiones de CMV en áreas de necrosis alrededor de las raíces lumbosacras y cauda equina.

- **Manifestaciones clínicas**

Se manifiesta inicialmente por debilidad bilateral en las piernas y dificultad en la marcha, seguido de dolor irradiante y parestesias con distribución de cauda equina seguido de paraparesia flácida rápidamente progresiva, arreflexia de extremidades inferiores y disfunción de esfínteres.

- **Procedimientos diagnósticos**

El examen del LCR muestra una marcada pleocitosis de PMN, proteínas elevadas e hipoglucoorraquia. La RNM debería realizarse para excluir lesiones compresivas u ocupantes de espacio, así como, frecuentemente, se observaría realce de las raíces espinales bajas. Los estudios electrofisiológicos son útiles para localizar la lesión en las raíces espinales, excluyendo otras causas de debilidad.

- **Tratamiento**

La PP tiene mal pronóstico si no se administra tratamiento de forma precoz, siendo este el factor más determinante de una buena respuesta terapéutica. El tratamiento de elección es ganciclovir, foscarnet y cidofovir, solos o en combinación (23).

### 4. Mononeuritis múltiple (MM)

- **Incidencia**

Aunque se desconoce con certeza su incidencia, este síndrome es infrecuente.

- **Etiopatogenia**

La patogénesis de este cuadro no está claramente definida. Existen dos trastornos diferentes. La forma de MM que aparece en pacientes relativamente inmunocompetentes (linfocitos CD4+ > 200 cel/μL) tiene una extensión limitada, estando probablemente mediada por mecanismos inmunes. Suele ser autolimitada o responde bien a esteroides. Una forma más extensa y progresiva de MM que ocurre en individuos con inmunodepresión profunda se ha relacionado con infección directa por CMV.

- **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas se presentan de forma subaguda, con déficit motores y sensitivos multifocales o asimétricos, en la distribución de los nervios periféricos o las raíces espinales. Los reflejos osteotendinosos mediados por los nervios afectados están disminuidos o ausentes, pero no existe arreflexia difusa. Las neuropatías de los pares craneales pueden aparecer al inicio de la enfermedad.

La mononeuritis múltiple asociada a CMV puede ser extensa, afectar a varios miembros o pares craneales, o afectar preferentemente al nervio laríngeo recurrente, lo que ocasiona una paresia de las cuerdas vocales.

- **Procedimientos diagnósticos**

Los signos neurológicos asimétricos y la importante debilidad ayudan a diferenciar este cuadro de la polineuropatía distal simétrica. Los estudios electrofisiológicos muestran, de forma característica, desmielinización y pérdida axonal.

- **Tratamiento**

Aquellos pacientes sin inmunodepresión profunda (linfocitos CD4+ > 200 cel/μL presentan, por lo general, un curso autolimitado de la enfermedad, con extensión limitada de la misma siendo recomendado su vigilancia clínica estrecha. En pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ menores de 50 cel/μL que presentan una mayor extensión de la enfermedad tienen un mal pronóstico funcional, pudiéndose administrar ganciclovir o foscarnet.

## **5. Neuropatía autonómica**

La disfunción autonómica, mucha veces subclínica, es común en pacientes con infección por VIH, manifestándose por trastornos parasimpáticos (taquicardia de reposo, impotencia, disfunción urinaria) o simpáticos (hipotensión ortostática, síncope, diarrea, anhidrosis). Entre los mecanismos de disfunción autonómica asociada al VIH se han incluido trastornos a nivel central y periférico, malnutrición, deshidratación y fármacos (vincristina, antidepresivos tricíclicos, pentamidina). El tratamiento es de soporte, con control tensional y del ritmo cardiaco.

Tabla 1. **Causas de mielopatía en el curso de la infección por VIH.**

<b>1. Mielopatía vacuolar (15-30% de los casos)</b>
<b>2. Mielopatías infecciosas.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Toxoplasma gondii</i>.</li> <li>- Virus varicela zóster.</li> <li>- Virus herpes simple.</li> <li>- <i>Treponema pallidum</i></li> <li>- <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>- Hongos (<i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>)</li> </ul>
<b>3. Mielopatías neoplásicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma cerebral primario</li> <li>- Paraneoplásicas</li> </ul>
<b>4. Otras causas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>- Síndrome retroviral agudo</li> <li>- Mielitis isquémica</li> <li>- Mielitis metabólica (deficiencia de vitamina B12)</li> </ul>

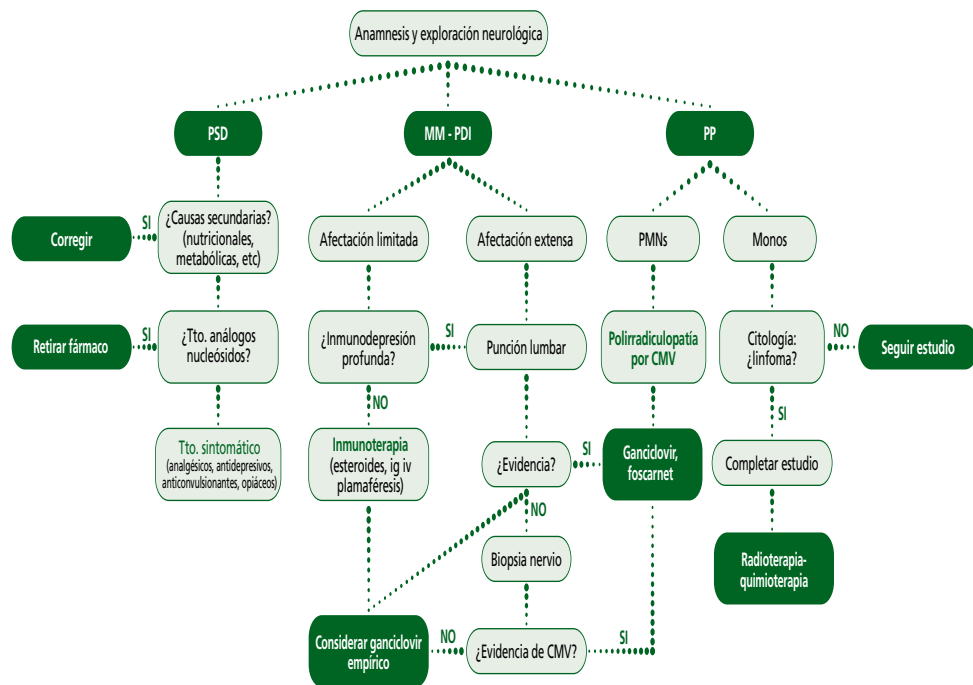
Tabla 2. **Características de las neuropatías asociadas a la infección por VIH.**

Neuropatía	Linfocitos CD4+	Síntomas Clínicos	Signos neurológicos	Estudios diagnósticos	Tratamiento
Polineuropatía Simétrica Distal	< 200	Insensibilidad distal, parestesias, dolor	Insensibilidad en "guante-calcetín" Hiporreflexia aquilea.	EMG: Axonopatía distal	Retirada de fármacos neurotóxicos y análogos nucleosidos. Analgésicos, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos y opiáceos.
Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria	> 500 < 50	Debilidad progresiva. Parestesias	Debilidad, arreflexia, pérdida sensitiva mínima	LCR: Pleocitosis linfocítica. EMG: Desmielinización.	Esteroides, plasmáferesis, Ig iv.  Ganciclovir, foscarnet, cidovofir
Mononeuritis Múltiple	> 500 (limitada) < 50 (progresiva)	Déficits motores y sensitivos.	Afectación de pares craneales y periféricos multifocales	EMG: Neuropatía axonal multifocal	Estadios iniciales: ninguno, (¿esteroides?).  Estadios tardíos: ganciclovir, foscarnet, cidovofir.

Tabla 2. Características de las neuropatías asociadas a la infección por VIH.

Neuropatía	Linfocitos CD4+	Síntomas Clínicos	Signos neurológicos	Estudios diagnósticos	Tratamiento
Polirradiculopatía Progresiva	< 50	Debilidad MMII, parestesias, disfunción vesical.	Paraparesia flácida, anestesia en "silla de montar", hiporreflexia, retención urinaria.	LCR: Pleocitosis PMNs EMG: polirradiculopatía	Ganciclovir, foscarnet, cidofovir (solos o en combinación)
Neuropatía Autonómica	< 200	Ortostatismo Diarrea. Palpitaciones. Impotencia.	Hipotensión. Alteraciones pupilares. Taquicardia de reposo.	Hipotensión. ortostática. ECG: arritmias.	Reposición hidroelectrolítica. Antiarrítmicos.

Figura 1. Algoritmo para el manejo de la neuropatía periférica en pacientes con infección por VIH.



PSD: polineuropatía simétrica distal. PDI: polineuropatía desmielinizante inflamatoria. MM: mononeuritis múltiple. PP: polirradiculopatía progresiva.

## Bibliografía

1. Sacktor, N., Lyles, R.H., Skolasky, R. et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-260.
2. Simpson DM, Berger JR. Neurologic manifestations of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80:1363-94.
3. Di Rocco, A. Diseases of the spinal cord in human immunodeficiency virus infection. *Semin Neurol* 1999; 19: 151-155.
4. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:874-9.
5. Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, et al. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the espinal cord. *Neurology* 1989; 39:892-6.
6. Quencer RM. AIDS-associated myelopathy: clinical severity, MR findings, and underlying etiologies. *Am J Neuroradiol* 1999; 1387-8.
7. Di Rocco A, Tagliati M, Danisi F, Dorfman D, Moise J, Simpson DM. A pilot study of L-methionine for the treatment of AIDS-associated myelopathy. *Neurology* 1998; 51:266-8.
8. Doll DC, Yarbrow JW, Phillips K, et al. Mycobacterial spinal cord abscess with an ascending polyneuropathy. *Ann Intern Med* 1987; 106:334.
9. Tucker T, Dix RD, Katzen C, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus ascending myelitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18:74-9.
10. Denning DW, Anderson J, Rudge P, et al. Acute myelopathy associated with primary infection with human immunodeficiency virus. *BMJ* 1987; 294:143-4.
11. Griffin J, Crawford T, McArthur J. Peripheral neuropathies associated with HIV infection. En: Gendelman et al. *Chapman and Hall*; 1998. p. 275-91.
12. Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002; 8: 115-121.
13. So YT, Holtzman DM, Abrams D, et al. Peripheral neuropathy associated with AIDS: Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988; 45:945-8.
14. Schifitto G, McDermott M.P, McArthur J.C, et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1764-1768.
15. Treisman, G.J., Kaplin, A.I. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS* 2002; 1201-1215.
16. Marra CM, Butin P, Collier AC. Screening for distal sensory peripheral neuropathy in HIV-infected persons in research and clinical setting. *Neurology* 1998; 51:1678-81.
17. Tagliati M, Grinnell J, Godbold J, Simpson DM. Peripheral nerve function in HIV infection. Clinical, electrophysiologic, and laboratory findings. *Arch Neurol* 1999; 56:84-9.
18. Breitbart W, McDonald M. Pharmacologic pain management in HIV/AIDS. *Journal of the international association of physicians in AIDS care* 1996; 17-26. *Neurology* 2000; 54: 1080-1088;
19. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *Neurology* 2000; 54: 1080-1088.
20. Schifitto G, Yiannoutsos C, Simpson M, et al. Long-term treatment recombinant nerve growth factor for HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2001; 57: 1313-1316.

21. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PG, White AS, Griffin JW. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987; 21:32-40.
22. Said G, Lacreix C, Chemouilli P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome : a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991; 29:139-46.
23. Anders HJ, Weiss N, Bogner JR, Goebel FD. Ganciclovir and foscarnet efficacy in AIDS- related CMV polyradiculopathy. *J Infect Dis* 1998; 36:29-33.