CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Polineuropatia desmielinizante inflamatória como primeira manifestação de infecção VIH-1

Inflamatory Demyelinating Polyneuropathy as a first manifestation of HIV-1 infection

/ **A. Speidel**[1] / **M. Shamasna**[2] / **P. Velho**[2] / **R. Coelho**[3] / **F. Oliveira**[2] / **M. J. Faria**[1] / **M. S. J. Barros**[1]

[1] Serviço de Doenças Infecciosas
[2] Serviço de Neurologia
[3] Serviço de Cuidados Intensivos
Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência:
Andrea Speidel
Rua Vitorino Nemésio, nº235,
3030-361 Coimbra
Telemóvel: 93 8584222
e-mail: andreaspeidel@gmail.com

/ Resumo

Apresentamos um caso clínico de um doente do sexo masculino, de 44 anos, a quem foi diagnosticada infecção por VIH na sequência do estudo de uma polineuropatia. Trata-se de um doente previamente saudável, que procurou cuidados de saúde por um quadro com dois meses de evolução de parestesias nos membros inferiores, seguidas de instalação progressiva de défice muscular ascendente, apresentando tetraparésia flácida de predomínio esquerdo com envolvimento do VII par. Foi efectuada punção lombar que revelou proteinorráquia (292.59 mg/dl) com pleocitose linfocítica (22 mononucleares/mm3). Foi realizada electromiografia cujo resultado foi compatível com o diagnóstico clínico de polineuropatia desmielinizante inflamatória. Do restante estudo analítico efectuado, apenas há a salientar serologia positiva para VIH-1 (viremia 9697 cópias/ml e CD4 460/µl).
O doente apresentou uma evolução crónica da doença com agravamento progressivo apesar de terapêutica com imunoglobulina intravenosa. Cerca de dois meses após o diagnóstico, teve necessidade de ventilação mecânica por insuficiência respiratória associada a pneumonia. Ficou internado em Unidade de Cuidados Intensivos, vindo a falecer ao 40.º dia de internamento com quadro de sépsis.
O caso clínico apresentado vem reforçar a importância da pesquisa de infecção VIH em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória, em particular se associada a pleocitose, entidade mais frequente em doentes VIH positivo.

Palavras-chave: polineuropatia, infecção VIH

/ Abstract

We illustrate a clinical case of a 44 yr old male patient with an HIV diagnosis after a polyneuropathy research. He was a previously healthy person who sought health care after he had evolved paresthesia of the lower limbs for two months, followed by a progressive ascending weakness, showing areflexic quadriparesis, dominant on the left side, attaining the facial nerve (VII). A lumbar puncture was made, revealing proteinorrachia (292.59 mg/dl) with lymphocytic pleocytosis (22 cells/mm³).

The electromyography gave results in accordance with the diagnosis of inflammatory demyelinating polyneuropathy. Among further results obtained there should be mentioned positive HIV-1 serology (viremia 9697 copies/ml and CD4+ 460/µl). The patient evolved towards a chronical stage of the disease; his condition worsened in spite of being treated with intravenous immunoglobulin. About two months after diagnosis he required mechanical ventilation due to respiratory insufficiency associated to pneumonia. He was kept at the Intensive Care Unit and died after 40 days in hospital with sepsis.
This clinical case emphasizes the relevance of searching HIV infection in patients with inflammatory demyelinating polyneuropathy, especially if associated with pleocytosis, which is more common in HIV positive patients.

Key words: *polyneuropathy; HIV infection*

/ Introdução

A infecção por VIH está frequentemente associada a manifestações neurológicas.
A introdução de terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia (HAART) resultou em diminuição de complicações do SNC, como demência, toxoplasmose e linfoma[1]. As neuropatias periféricas, que se tornaram a complicação mais frequente da infecção por VIH[1,2], incluem várias entidades que se pensa estarem directamente relacionadas com infecção por VIH e que podem ocorrer em qualquer estádio da doença, outras relacionadas com infecções oportunistas (ex. CMV) ou com toxicidade da terapêutica anti-retrovírica[2].

As polineuropatias desmielinizantes inflamatórias são doenças raras que ocorrem, em geral, precocemente no decurso da infecção por VIH, no momento da seroconversão ou em doentes seropositivos de outra forma assintomáticos[1,2,3,4,5,6,7,8]. Também têm sido descritos casos associados a síndrome de reconstituição imune após início de terapêutica anti-retrovírica[2,9,10,11]. Em doentes VIH positivo em estádios avançados de imunossupressão podem estar associadas a infecção por CMV[2,12].

As polineuropatias desmielinizantes inflamatórias podem assumir uma forma aguda, equivalente ao Síndrome de Guillain-Barré, ou uma forma crónica[1,2,4]. As manifestações clínicas em doentes VIH positivos são sobreponíveis às dos doentes seronegativos[1,13]. Sintomas sensoriais, tais como parestesias, podem preceder a característica fraqueza muscular ascendente progressiva, associada a arreflexia. Pode haver envolvimento dos músculos respiratórios com necessidade de ventilação assistida[1,2,4,13]. O estudo electrofisiológico revela um padrão de desmielinização com diminuição da velocidade de condução dos nervos motores ou prolongamento das latências distais. O bloqueio de condução é frequentemente proeminente[1,2]. A análise do LCR revela proteinorráquia, sendo frequente a pleocitose linfocítica variando entre 10 a 50 cél/mm^3, aspecto este que difere dos doentes seronegativos em que o LCR é habitualmente acelular[1,2,13,14].

Pensa-se que a etiologia da polineuropatia desmielinizante inflamatória está relacionada com mecanismos auto-imunes[1,2]. Alguns autores apontam para um possível papel da neurotoxicidade directa do VIH, fundamentado pela descrição de casos esporádicos de melhoria associada a supressão da carga vírica e episódios recorrentes associados a exacerbação da viremia[4,6].

A polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda pode ter resolução espontânea[2,3]. No entanto, os doentes VIH positivo apresentam mais frequentemente episódios recorrentes e desenvolvimento de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica[2,4,15,16]. Nas formas



graves está indicado tratamento com imunoglobulina intravenosa ou plasmaferese. Os doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica podem beneficiar de corticoterapia[1,2]. Nos casos em que há imunossupressão acentuada, na possibilidade de infecção por CMV, tem sido proposto tratamento com ganciclovir[2,12].

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 44 anos, previamente saudável, que procurou cuidados de saúde, por quadro com cerca de dois meses de evolução de parestesias nos membros inferiores, seguidas de instalação progressiva de défice muscular ascendente com uma semana de evolução. Ficou internado para estudo no hospital da área de residência. O doente não se recordava de episódio de febre anterior ao início dos sintomas. Foi efectuada punção lombar que revelou proteinorráquia (292.59 mg/dl) com pleocitose linfocítica (22 mononucleares/mm^3). Foi realizada electromiografia cujo resultado foi concordante com o diagnóstico clínico de Síndrome de Guillain-Barré. Foi efectuada também TAC-CE que não revelou alterações significativas. Do restante estudo analítico (hemograma, bioquímica, auto-imunidade, marcadores tumorais, serologias para VHC, VHB, VIH), apenas há a salientar serologia VIH positiva – provável transmissão heterossexual. O doente fez tratamento com imunoglobulina humana intravenosa, tendo sido relatada má evolução clínica.

Após um mês de internamento foi transferido para o Serviço de Doenças Infecciosas do nosso hospital. Apresentava nessa altura tetraparésia flácida de predomínio esquerdo com envolvimento do sétimo par bilateralmente. Foi confirmada infecção VIH-1 por imunoblot, com viremia VIH de 9697 cópias/ml e CD4+ 460 cél/µl. Repetiu-se punção lombar que revelou agravamento da proteinorráquia (951.0 mg/dl) e aumento da celularidade (40 mononucleares/mm^3). O doente era imune para CMV, HSV e EBV. Foram também identificados anticorpos IgG para estes vírus no LCR, facto justificado pela extensa lesão de barreira que o doente apresentava. Foram pedidas serologias para Sífilis e Borrelia que foram negativas. Durante este internamento verificou-se um agravamento do défice muscular nos membros superiores, tendo sido submetido a novo ciclo de imunoglobulina humana intravenosa, com melhoria discreta, mas favorável, do quadro

neuromotor. Após duas semanas de internamento, o doente teve alta com indicação para fazer fisioterapia.

Cerca de um mês mais tarde, o doente recorreu ao serviço de urgência do hospital local, por dispneia com dificuldade em expectorar, queixando-se de agravamento progressivo da fraqueza muscular e apresentando uma degradação do estado geral. Foi transferido para o serviço de urgência do nosso hospital com o diagnóstico de pneumonia. Apresentava então uma tetraparésia flácida de predomínio distal (grau 0-1), arreflexia nos membros inferiores, hiporreflexia nos membros superiores e reflexos cutâneo--plantares indiferentes, sensibilidade álgica conservada, amiotrofia generalizada mais acentuada nos membros inferiores. Dada a evolução crónica da doença foi excluída a Síndrome de Guillain-Barré e considerado o diagnóstico de Polineuriopatia Desmielinizante Inflamatória Crónica. Ainda no serviço de urgência o doente apresentou agravamento do quadro de insuficiência respiratória com hipoxemia grave apesar de oxigenoterapia, com necessidade de ventilação mecânica, tendo ficado internado na Unidade de Cuidados Intensivos. Repetiu-se punção lombar que revelou um reagravamento da proteinorráquia (1315 mg/dl) e da pleocitose linfocítica (50 mononucleares/ mm^3). Foi verificada ausência de bandas oligoclonais no líquor e soro. O doente foi inicialmente medicado empiricamente com azitromicina e ceftriaxone para pneumonia da comunidade, que posteriormente foram substituídos por piperacilina-tazobactam por ausência de melhoria do quadro infeccioso. Mais tarde fez levofloxacina por isolamento de *Streptococcus oralis* em lavado broncoalveolar. Ao 21.º dia o doente apresentava infecção nosocomial por *Acinetobacter lwoffii* isolado em hemoculturas e *Stenotrophomonas maltophilia* isolado em hemoculturas e aspirado traqueal, apenas sensível ao cotrimoxazol, que foi então introduzido. Mais tarde instituiu-se amicacina e meropenem por isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em hemoculturas. Fez também terapêutica empírica com fluconazol, por se tratar de um doente imunodeprimido, então sob corticoterapia e que não estava a melhorar do quadro infeccioso. O doente fez novo ciclo de imunoglobulina humana intravenosa, e corticoterapia, inicialmente introduzida para correcção de insuficiência supra-renal, prolongada como terapêutica de polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica. Foi confirmada deterioração do estado imunológico (CD4 200 cél/µl, viremia VIH 68025 cópias/ml) e introduzida terapêutica anti-retrovírica. O doente nunca recuperou autonomia ventilatória tendo sido traqueostomizado ao 12.º dia de internamento. Apresentou um agravamento progressivo do quadro infeccioso evoluindo para choque séptico com instabilidade hemodinâmica e falência multiorgânica, vindo a falecer ao 42.º dia de internamento.

/ Discussão

O caso clínico apresentado vem reforçar a importância da pesquisa de infecção por VIH em doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória. Casuísticas de hospitais da Etiópia[13], Burkina Faso[16] e Zimbabwe[14], apontam para percentagens de seropositividade VIH entre doentes com polineuropatia desmielinizante inflamatória respectivamente de 70.4% (19/27), 84.4% (27/32) e 55.2% (16/29), valores estes que são significativamente superiores aos da prevalência de seropositividade VIH entre as populações abrangidas por estes hospitais.

A apresentação clínica inicial do nosso doente e as características do LCR não diferiram significativamente de outros casos relatados de polineuropatia desmielinizante inflamatória associada a VIH. No entanto, embora seja frequentemente descrita uma melhoria significativa ou mesmo recuperação total dos défices neurológicos nestes doentes[3,4,5,6,7,8,17], no caso clínico apresentado a evolução foi crónica, com agravamento progressivo, vindo-se a verificar uma complicação infecciosa – pneumonia com sépsis, que foi a causa de morte do doente.

Um estudo efectuado em Joanesburgo, África do Sul, em Unidades de Cuidados Intensivos, concluiu que a evolução dos doentes com Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória associada a infecção VIH que necessitaram de ventilação mecânica e internamento em Unidade de Cuidados Intensivos foi similar à de doentes seronegativos [18], pelo que estes doentes devem ser agressivamente tratados em Unidade de Cuidados Intensivos e ventilados mecanicamente se necessário.

Há casos descritos de doentes VIH positivo com polineuropatia desmielinizante inflamatória em que foi associada melhoria à terapêutica anti-retrovírica e supressão da viremia VIH, pelo que nestes doentes deve ser considerada uma introdução precoce de terapêutica anti-retrovírica[4,6]. No caso do nosso doente a terapêutica anti-retrovírica foi introduzida tardiamente no decurso da evolução da doença, não tendo sido verificada a sua repercussão por falecimento do doente.

/ Bibliografia

1- Abou-Fayssal N, Simpson D. "Peripheral Neuropathy in HIV". Em: Chief Jonh H Neseworthy, eds. *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. 2'ed. Informa *Healthcare*; 2006. pg 2236-42

2- Koralnik I. "Neurologic Diseases Caused by HIV-1 and Opportunistic Infections". Em: Mandell, Bennett e Dolin, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6ªed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. pg1593

3- Wagner JC, Bromberg MB. "HIV infection presenting with motor axonal variant of Guillain-Barré Syndrome". *J Clin Neuromuscul Dis* 2007; 9(2): 303-5

4- Castro G, Bastos P, Martinez R, Figueiredo J. "Episodes of Guillain-Barré syndrome associated with the acute phase of HIV-1 infection and with recurrence of viremia". *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64 (3-A): 606-8

5- Aggarwal HK, Chakrabarti D, Nand N, Bharti K, Verma RP. "HIV infection presenting as Guillain-Barré Syndrome". *JIACM* 2005; 6(4): 341-2

6- 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

7- Kumar S, Alexander M, Markandeyulu V, Gnanamuthu C. "Guillain-Barré syndrome presenting in the anti-HIV seroconversion period". *Neurology India* 2003; 51(4): 559

8- Sheth A, Harwell J, Tashima K. "Guillain-Barré syndrome and acute HIV seroconversion". *Infect Med* 2003; 20(11): 559-61

9- Teo E, Azwara A, Jones R, Gazzard BG, Nelson M. "Guillain-Barré syndrome following imune reconstitution after antiretroviral therapy for primary HIV infection". *J HIV Ther* 2007; 12(3):62-3

10- Piliero PJ, Fish DG, Preston S et al. "Guillain-Barré syndrome associated with immune reconstitution". *Clin Infect Dis* 2003; 36(9):111-4

11- Makela P, Howe L, Glover S, Fergusson I, Pinto A, Gompels M. "Recurrent Guillain-Barré syndrome as a complication of immune reconstitution in HIV". *J Infect* 2002; 44(11): 47-49

12- Calza L, Manfredi R, Marinacci G et al. "Role of ganciclovir and HAART administration in the treatment of a rare complication of HIV disease: cytomegalovirus-associated Guillain-Barré syndrome". *J Chemother* 2001; 13(5):575-7

13- Melaku Z, Zenebe G, Bekele A. "Guillain-Barré syndrome in Ethiopian patients". *Ethiop Med J* 2005; 43(1):21-6

14- Thornton C, Latif A, Emmanuel J. "Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe". *Neurology* 1991; 41: 812

15- Brannagán TH, Zhou Y. "HIV-associated Guillain-Barré syndrome". *J Neurol Sci* 2003; 208(1-2): 39-42

16- Millogo A, Sawadogo A, Lankoandé D, Sawadogo AB. "Guillain-Barré syndrome in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso Hospital (Burkina-Faso)". *Rev Neurol* (Paris) 2004; 160 (5 Pt 1):559-62

17- Hiraga A, Kuwabara A, Yuki N, Hattori T, Matsunaga T. "Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome in advanced AIDS". *J Neuol Sci* 2007; 258(1-2):148-50

18- 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(6): 1848-50