

POLIRRADICULONEURITE AGUDA E VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

MILBERTO SCAFF* — GETULIO D. RABELLO** — PAULO E. MARCHIORI**

RESUMO — Polirradiculoneurite aguda possivelmente causada pelo vírus da imunodeficiência humana, tratada com plasmafereze, é relatada em paciente com anticorpos anti-HIV positivos por ensaio imunoenzimático, confirmados pelo Western-blot. Este revelou bandas p-24, p-38 (fraca) e p-119. Sem evidências clínicas de AIDS, o paciente desenvolveu manifestações psico-orgânicas e severa neutropenia medicamentosa. São discutidas: a etiologia da manifestação neurológica na ausência de infecções oportunistas, pela ação própria do retrovírus; a patogenia das lesões desmielinizantes pela resposta imune cruzada entre homologies químicas dos epitopes da proteína P2 e o HIV, nas lesões do sistema nervoso periférico, e entre similaridades dos determinantes entre o vírus com proteína de mielina básica, nas agressões ao sistema nervoso central.

Acute polyradiculoneuritis and the human immunodeficiency virus.

SUMMARY — A 50-year-old man with positive test for human immunodeficiency virus (HIV) by enzyme-linked-immunoassay and Western-blot, without clinical manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), developed acute polyradiculoneuritis and was treated by plasmapheresis with improvement. We believe that chemical homologies of antigenic determinants between HIV and P2 protein of peripheral nervous system and myelin basic protein may induce crossed-reaction, thus developing acute polyradiculoneuritis and central nervous system involvement, respectively. The nervous system involvement by HIV also occur in the HI-viremy, seric conversion alone, and AIDS with or without opportunistic infections.

A infecção pelo retrovírus da imunodeficiência humana (HIV), se associa a destruição seletiva dos linfócitos com marcadores CD4+ e revela ampla variedade de desordens clínicas que variam desde infecção assintomática a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS)⁶. Doença neurológica ocorre em pacientes infectados pelo HIV^{5,8}. A frequência de lesões anátomo-patológicas do sistema nervoso central (SNC) aproxima-se a 70%, enquanto a expressão clínica varia de 20 a 40% conforme o compartimento lesado^{8,9,21}. Alterações do líquido cefalorraqueano (LCR) e quantitativas da função linfocitária podem ocorrer³⁰. O tropismo do HIV pelo sistema nervoso (SN) pode ser evidenciado pelo isolamento do vírus no LCR, detecção de genomas virais por técnicas de hibridização e imunocitoquímica no tecido nervoso do SNC. Estudos histopatológicos do SN sugerem ser o HIV diretamente responsável pelas manifestações neurológicas^{5,8,10,13,19}. O envolvimento do SN pode ocorrer em todos os estádios de interação vírus-hospedeiro: infecção assintomática, conversão sorológica e AIDS, embora nesta as afecções por germes oportunistas exerçam importante papel^{13,16,19,24,27,29}. As agressões ao SN podem ser localizadas ou generalizadas, constituindo síndromes neurológicas diversas — demenciais, convulsivas, encefalopáticas, meningíticas, mielopáticas, de lesões combinadas da medula,

Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); * Professor Associado; ** Assistente.

de nervos cranianos, polineuropatias sensitivas e motoras agudas e crônicas, mono-neuropatias, polimiosíticas e retinopáticas 6,13,16,19,21-25,28. Entre as complicações neurológicas do HIV, as polirradiculoneurites (PRN) são facilmente identificáveis pelos aspectos clínicos, evolutivos e anátomo-patológicos, contrastando com as controvérsias de seus limites nosológicos, etiológicos e terapêuticos²⁴. Subsídios epidemiológicos, clínicos, experimentais (modelos de neurite alérgica experimental), estudos imunológicos e terapêuticos com proteína de mielina básica (PBM), complicações de vacinações fornecem um conjunto de importantes conexões de evidências imunológicas na gênese de PRN 1,2,7,9,14,17,18,26,31.

Os intrincados caminhos da imunologia muitas vezes aproximam extremos aparentemente distantes da patologia humana. A escassez de agentes confirmados na etiologia da PRN e sua ocorrência em estados nosológicos diversos justificam a apresentação do caso.

OBSERVAÇÃO

JPM, com 50 anos de idade, do sexo masculino, branco, industrial, foi internado em hospital particular em 27/janeiro/1988 com febre diária e diarreia por três dias. Em 13 de fevereiro iniciaram-se dores lombares e nos membros inferiores (MMII), progredindo rapidamente para déficit motor nos MMII, a seguir afingindo membros superiores (MMSS), face, diminuição da sensibilidade, dores nos 4 membros. Progrediu para insuficiência respiratória em 10 a 15 dias, independente da terapêutica adotada (corticoterapia) necessitando de assistência ventilatória. Antecedentes pessoais — Sífilis pregressa; uso possível de drogas. Exame clínico — Regular estado geral; entubado, em respiração assistida; pressão arterial de 11/7 cm Hg; frequência cardíaca e pulso de 100 bpm. Exame neurológico — Paralisia nos 4 membros e face bilateralmente; dores apendiculares; hipoestesia nos 4 membros, distalmente; confusão mental. Evolução — Tratado inicialmente com metilprednisolona na dose de 125 mg duas vezes ao dia (d) por três dias, prednisona 60 mg/d. Na vigência dessa terapêutica desenvolveu insuficiência respiratória, sendo necessária assistência ventilatória. Introduzida plasmáfêrese, realizando-se três sessões com retirada de 1,8 a 2 l/sessão. Houve melhora acentuada do quadro neurológico periférico, inicialmente respiratória e dos MMSS e, no final do primeiro mês, dos MMII. A ocorrência de algias musculares exigiu a ministração de levomepromazina e carbamazepina. Desenvolveu monilíase oral tratada com cetoconazol. Apresentou confusão mental, infecção urinária por *Pseudomonas aeruginosa*, leucopenia, broncopneumonia com insuficiência respiratória, necessitando novamente de assistência ventilatória. Tratado com amicacina 1000 mg/d; cefotaxime 8 g/d; trimexazol 1200 mg/d; anfotericina 10 mg/d; rifapicina 600 mg/d; di-hidrotestotona 250 mg/d; carbonato de lítio 1200 mg/d; sulfato de zinco 200 mg/d; vitamina A 100000 UI/d; vitamina D 600000 UI/d. Obteve progressiva melhora clínica, hematológica e da confusão mental. Houve recrudescimento da manifestação psico-orgânica à suspensão dos medicamentos, melhorando a seguir com a introdução do carbonato de lítio na dose prévia e haloperidol na concentração de 3 mg/d. Exames complementares — Em 16/fevereiro/88 revelaram: Hemograma com $5,23 \times 10^6/\text{mm}^3$ eritrócitos, hemoglobínia 15,8 g%, hematócrito 44,7%, leucócitos $7100/\text{mm}^3$ (52% segmentados; 1% bastonetes; 46% linfócitos, sendo 31% típicos e 15% atípicos; 1% monócitos). Fosfatase alcalina 246 UI, normal (n) 50-170; creatinofosfoquinase (CK) 303 UI (n30-195); CK-MB 22 UI (n1-25); desidrogenase láctica 525 UI (n150-360); aspartato-aminotransferase 37 UI (n8-33); aspartato-alaninotransferase 20 UI (n4-36); gamaglutamil-transpeptidase 89 UI (n5-58); glicemia 102 mg/dl (n70-110); bilirrubinemia total 0,6 mg/dl (n0,2-1,2), direta 0,5 mg/dl (n-0,1-0,4), indireta 0,1 mg/dl (n0,1-0,8). Eletroforese de proteínas séricas: albumina totais 8,2 g/dl; albumina de 3,5 g/dl (n4-6) e globulinas (4,7 g/dl, alfa-1 0,4 g/dl (n0,3-0,5), alfa-2 0,9 g/dl (n0,3-0,7), beta 1,3 g/dl (n até 1,2), gama 2,1 g/dl (n1,2-1,6). Mucoproteínas 6,1 mg/100 ml de tirosina (n2,0-4,4). Antígeno de vírus de hepatite, negativo. Uréia 35 mg/dl (n até 45). Creatinínia 0,9 mg/dl (n até 1,2); natremia 124 mEq/l (n 134-145); calemia 4,7 mEq/l (n3,7-5,0). Urina I: normal. LCR por punção lombar (27/fevereiro/88): límpido e xantocrômico, 33 células/mm³ (69% linfócitos, 21% reticulomonócitos, 5% neutrófilos, 5% plasmócitos), proteinorraquia 270 mg/dl (n até 40 mg/dl); glicorraquia 50 mg/dl (n50-80 mg/dl), cloretorraquia 727 mg/dl (n680-750 mg/dl), reações para sífilis e para cisticercose negativas. LCR por punção lombar (27/agosto/88): límpido e xantocrômico, 1,0 células/mm³, proteinorraquia 360 mg/dl, glicorraquia 59 mg/dl, cloretorraquia 714 mg/dl, reações para sífilis e para cisticercose negativas; eletroforese de proteínas (acetato de celulose) indicando padrão tipo misto, com pré-albumina 2% (n até 8); albumina 60% (n45-64) e globulinas alfa-1 5,3% (n3-7), alfa-2 7,5% (n-5-11), beta 9,8% e fração tau 2% (n13-25), gama 13,4% (n7-14). Reações no soro: para toxoplasmose mostraram título para IgG 1/16000 e para IgM, negativo; para sífilis, negativas;

de fixação de complemento para citomegalovírus, positiva para IgG; para Epstein-Barr Virus, negativa; anti-HIV por enzima imunensaio, positiva; anti-HIV por Western blot, bandas positivas p-24, p-38 (fraca) e p-110. Em 18/março/88 desenvolveu os seguintes achados hematológicos: eritrócitos 3600000/mm³, hemoglobina 9,6 mg%; hematócrito 30%, leucócitos 500/mm³ (n4000-10000) (segmentados 2%, eosinófilos 1%, infócitos típicos 90%, monócitos 7%), plaquetas normais, velocidade de hemossedimentação de 57 mm na primeira hora; mielograma mostrou parada de maturação em pró-mielócitos; outras séries normais.

COMENTARIOS

A ocorrência da PRN aguda acompanhada de distúrbios da função nervosa superior são evidentes no caso. Entretanto não é nítida a expressão clínica da AIDS. Pródromo infecciosos progressos, envolvimento do sistema nervoso periférico (SNP) logo a seguir, associado a níveis séricos de anticorpos contra o HIV e ausência de infecções oportunistas concomitantes sugerem a possível HI-viremia como agente responsável pelo comprometimento neurológico, como observado na literatura²². Todavia, a soro-conversão também pode justificar agressões ao SN¹⁹. Embora existam muitas especulações, o tropismo do HIV pelo SN pode ocorrer pela similaridade do determinante da membrana do linfócito CD4+ e das células nervosas, especialmente astrócitos, transporte do vírus pelas células endoteliais¹⁹ e pelo sistema macrófágico^{in 19}. Ocorre ação própria do vírus, produção de substâncias neurotóxicas, homologias químicas com neuroleucinas, minimizando sua ação trófica celular, e ação bloqueadora dos receptores de polipeptídeos vasoativos intestinais (VIP), por interferência de proteína Gp-120 do envelope viral^{10,23}, com modificações metabólicas precoces e do fluxo cerebral, podendo justificar as manifestações do SNC.

As modificações imunológicas consequentes a desregulação da tolerância produzem lesões inflamatórias desmielinizantes pela presença de epitopes semelhantes em grupos de aminoácidos quimicamente homólogos da mielina e agente desencadeador da doença^{4,11,12}. Destarte, similaridades com regiões da proteína P2 do SNP pode produzir PRN^{4,12,14,15}. A existência de homologias de decapeptídeos de determinantes antigênicos virais e PBM pode justificar as agressões imunológicas ao SNC, essencialmente por reações cruzadas⁴. Diante disso, a melhora com plasmafereze vem fortalecer o possível envolvimento imunológico ou presença de substâncias neurotóxicas dialisáveis no desenvolvimento da PRN, enquanto a melhora das alterações psico-orgânicas com drogas antipsicóticas possa sugerir possíveis distúrbios metabólicos celulares leves pelo HIV, como manifestação inicial no SNC.

Em suma, manifestações sugestivas de viremia progressa, 'lag' com a PRN, soropositividade anti-HIV, resposta a terapêutica de cunho imunossupressor, aliados aos mecanismos imunológicos expostos e ausência de síndrome clínica de AIDS sugere fortemente a possibilidade de ser a agressão ao SN causada por resposta imune cruzada com determinantes antigênicos virais apresentados ao organismo por ocasião da viremia ou da soroconversão. Esta independe de concomitante ou posterior ação de fatores associados ao HIV no sentido de evolução para a AIDS. Possivelmente isto dependeria de homologias de aminoácidos do vírus e dos aminoácidos do receptor alfa da célula CD4+, diferentes daqueles epitopes responsáveis por agressões ao SN.

REFERÊNCIAS

1. Alvord EC Jr, Hruby S, Sires LR — Degradation of myelin basic protein by cerebrospinal fluid: preservation of antigenic determinants under physiological conditions. *Ann Neurol* 6:474, 1979.
2. Alvord EC Jr, Shaw C-M, Hruby S — Myelin basic protein treatment of experimental allergic encephalomyelitis in monkeys. *Ann Neurol* 6:469, 1979.
3. Alvord EC Jr, Shaw C-M, Hruby S, Kies MW — Has myelin basic protein received a fair trial in the treatment of multiple sclerosis? *Ann Neurol* 6:461, 1979.
4. Alvord EC Jr, Jahnke U, Fischer EH — The causes of the syndrome of Landry (1859) and of Guillain, Barre and Strohl (1916). *Rev Neurol* 143:571, 1987.
5. Cheng-Mayer C, Levy JA — Distinct biological and serological properties of human immunodeficiency viruses from the brain. *Ann Neurol* 23 (suppl):S58, 1988.
6. Cornblath DR — Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 23 (suppl):S88, 1988.
7. Drachman DA, Paterson PY, Berlin BS, Roguska J — Immunosuppression and the Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 23:385, 1970.

8. Elder GA, Sever JL — AIDS and neurological disorders: an overview. *Ann Neurol* 23 (suppl):S4, 1988.
9. Fenichel GM — Neurological complications of immunizations. *Ann Neurol* 12:119, 1982.
10. Gendelman HE, Leonard JM, Dutko FJ, Koenig S, Khillah JS, Meltzer MS — Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection in the central nervous system. *Ann Neurol* 23 (suppl):S78, 1988.
11. Jahnke U, Fischer EH, Alvord EC Jr — Hypothesis: certain viral proteins contain encephalitogenic or neurotogenic sequences. *J Neuropath Exp Neurol* 44:320, 1985.
12. Jahnke U, Fischer EH, Alvord EC Jr — Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *Science* 229:282, 1985.
13. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, Kaplan JC, Allan JD, Groopman JE, Resnick L, Felsenstein D, Andrews CA, Hirsch MS — Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 313:1493, 1985.
14. Hadlubowski M, Hughes RAC, Gregson NA — Experimental allergic neuritis in the Lewis rat: characterization of the activity of peripheral myelin and its major basic protein P2. *Brain Res* 184:439, 1980.
15. Kadlubowski M, Hugues RAC, Gregson NA — Spontaneous and experimental neuritis and the distribution of the myelin proteins P2 in the nervous system. *J Neurochem* 42:123, 1984.
16. Koppel BS, Tuchman AJ, Maayan S, Hewlett D, Daras M — Central nervous system involvement in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neurol Scand* 71:337, 1985.
17. Langmuir AD — Guillain-Barre syndrome: the swine influenza virus vaccine incident in the United States of America 1976-1977. Preliminary communication. *J Roy Soc Med* 72:660, 1979.
18. Lopez-Adaros H, Held JR — Guillain-Barre syndrome associated with immunization against rabies: epidemiological aspects. *Res Publ Ass Res Nerv Ment Dis* 49:178, 1971.
19. McArthur JC — Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)* 66:407, 1987.
20. McIntyre HD, Drouse H — Guillain-Barre syndrome complicating antirabies inoculation. *Arch Neurol Psych* 62:802, 1949.
21. Moskowitz LB, Hensley GT, Chan JC, Conley FK, Post MJD, Gonzales-Arias SM — Brains biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 108:368, 1984.
22. Parry GJ — Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 23 (suppl):S49, 1988.
23. Perj BC, Smith CC, Ruff MR, Hill JM — AIDS and its dementia as a neuropeptide disorder: role of vip receptor blockade by human immunodeficiency virus envelope. *Ann Neurol* 23 (suppl):S71, 1988.
24. Persuy P, Arnott G, Fortier B, Ajana F, Blondel M, Fourrier F, Dewilde A, Maniez-Montreuil M — Syndrome de Guillain et Barré d'évolution favorable dans un cas d'infection récente par le virus de l'immunodéficience humaine. *Rev Neurol* 144:32, 1988.
25. Petitto CK, Navia BA, Cho E-S, Jordan BD, George DC, Price RW — Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 312:874, 1985.
26. Remlinger P — Les paralysies du traitement antirabique. *Ann Inst Pasteur* 42:71, 1928.
27. Roue R, Debord T, Denamur E, Ferry M, Dormont D, Barre-Sinoussi F, Rouzioux C — Diagnosis of toxoplasma encephalitis in absence of neurological signs by early computerised tomographic scanning in patients with AIDS. *Lancet* 2:1472, 1984.
28. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, Epsteins LG, Gajdusek DC, Price RW, Navia BA, Petitto CK, O'Hara CJ, Gropman JE, Cho E-S, Oleske JM, Wong-Staal F, Gallo RC — HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science* 227:177, 1985 .
29. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB — Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 14:403, 1983.
30. Spina-França A, Livramento JA, Machado LR, Bacheschi LA, Nobrega JFS — Líquido cefalorraqueano na síndrome de imunodeficiência adquirida: análise de 50 casos. *Arq. Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:412, 1987.
31. Stevenson LD, Alvord EC — Allergy in the nervous system: a review of the literature. *Am J Med* 3:614, 1947.