

NEUROPATIILE INFECȚIOASE

Asist. Univ. Dr. George Gherlan

*Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București*

REZUMAT

Neuropatiile infecțioase reprezintă o cauză importantă de morbiditate, cu răspândire la nivel global. Acestea pot fi determinate de virusuri (HIV, HTLV, HBV, HCV, VZV) sau bacterii (*M. leprae*, *Borrelia burgdorferi*, *Corinebacterium diptheriae*). Infecția HIV, cu răspândire deja pandemică, este la originea a numeroase și variate tipuri de neuropatii periferice. HTLV poate produce, de asemenea, multiple forme de neuropatii, însă răspândirea sa este mai limitată. Nevralgia postzosteriană este o complicație de temut, uneori greu tratabilă, a herpesului zoster produs de virusul varicelo-zosterian. Afectarea nervoasă din boala Lyme, destul de controversată, este în cele din urmă o realitate. Lepra și difteria sunt boli asociate unui standard de viață mai scăzut, însă sunt în continuare prezente. O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la posibilitatea apariției unor neuropatii periferice drept consecință a tratamentelor antibiotice utilizate pentru diferite infecții sistemice, chiar dacă aceste infecții nu au tropism neural.

Cuvinte cheie: neuropatie, infecție, virus, bacterie, lepra, borrelioză, difterie

INTRODUCERE

Neuropatiile infecțioase reprezintă o cauză importantă de morbiditate, răspândită la nivel global. Mai mulți agenți infecțioși pot determina leziuni directe sau indirecte la nivelul nervilor periferici (Tabelul 1).

TABELUL 1. Principalii agenți etiologici ai neuropatiilor infecțioase

Virusuri	<ul style="list-style-type: none"> • HIV1 și 2 • HTLV 1 și 2 • HBV • HCV • Virus varicelo-zosterian (VZV)
Bacterii	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium leprae</i> • <i>Borrelia burgdorferi</i> • <i>Corinebacterium diptheriae</i>

Lepra produce o varietate de leziuni neurologice ce vor fi descrise în cele ce urmează și este răspândită în anumite zone geografice (Africa, America de Sud și Asia). Infecția HIV este deja pandemică și produce numeroase neuropatii periferice. HTLV este responsabil de mielopatia asociată HTLV I sau

parapareză spastică tropicală și poate determina, de asemenea, neuropatii periferice și miopatie inflamatorie. Neuropatii periferice apar și la pacienții infectați cronic cu virusuri hepatitice (VHB și VHC). Neuropatia difterică continuă să apară în mici epidemii în țările subdezvoltate. Boala Lyme este o zoonoză frecvent întâlnită în emisfera nordică și este determinată de *Borrelia burgdorferi*, transmisă de căpușele din grupul *Ixodes ricinus*. Neuropatia postzosteriană este o complicație greu de tratat a herpesului zoster. O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la posibilitatea apariției unor neuropatii periferice drept consecință a tratamentelor antibiotice utilizate pentru diferite infecții sistemice, chiar dacă aceste infecții nu au tropism neural (1).

NEUROPATIILE DIN INFECȚIA HIV

Infecția HIV produce mai multe tipuri de neuropatii ce apar la diverse momente în evoluția bolii, în funcție de stadiile imunosupresiei. Pe fondul

Autor corespondent:

Asist. Univ. Dr. George Gherlan, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: gherlanus@gmail.com

infecției HIV, alte virusuri, precum virusul citomegalic (CMV), pot produce neuropatii. La rândul lor, terapiile antiretrovirale pot produce neuropatii periferice.

Polineuropatia inflamatorie demielinizantă

Această entitate apare mai frecvent în momentul seroconversiei, la pacienți cu infecție HIV-1 care nu au de obicei imunosupresie. Manifestările clinice sunt similare cu cele ale sindromului Guillain-Barré. Tulburări de sensibilitate precum paresteziile pot precede instalarea unor deficite motorii ale musculaturii proximale ale membrilor (simetric), asociate cu areflexie. Maximul afectării este atins în săptămâna a 4-a de evoluție. Uneori, poate fi implicată și musculatura respiratorie, pacienții necesitând în acest caz suport ventilator.

Examenul LCR poate pune în evidență ușoară pleiocitoză cu mononucleare (20-50 elemente/mmc), proteinorahie (de obicei crescută, până la valori de 250 mg/dl), gamaglobulinemie policlonală.

Demielinizarea este pusă în evidență de scăderea vitezei de conducere nervoase sau de latențele distale crescute. Uneori, studiile electrofiziologice pot evidenția bloc complet al conducerii nervoase.

Mecanismul acestei neuropatii pare, ca și în cazul sindromului Guillain-Barré, autoimun.

Tratament

În general, polineuropatia inflamatorie demielinizantă din infecția HIV-1 este autolimitantă, însă recuperarea durează de obicei mai mult decât în cazul sindromului Guillain-Barré. Plasmafereza poate fi indicată atunci când evoluția este severă. Corticoterapia ar putea avea beneficii în cazul acestor pacienți, însă trebuie utilizată cu prudență în cazul pacienților cu imunosupresie. S-a mai încercat utilizarea imunoglobulinelor administrate intravenos, în combinație cu plasmafereza, însă deocamdată rezultatele nu sunt concludente (2).

Polineuropatia distală senzitivă

Această formă de neuropatie periferică este cea mai frecventă, apărând simptomatic la 35% dintre pacienți, iar la 20% asimptomatic. Apare în faza de imunosupresie avansată și este mai severă la pacienții cu viremii înalte.

Clinic, este caracterizată de apariția unor parestezii simetrice, dureroase, inițial la nivelul membrilor inferioare. Pacienții descriu adesea senzația de arsură la nivelul plantelor, care poate fi accentuată de purtarea șosetelor sau încălțămintei, făcând astfel dificilă mobilizarea acestor pacienți. Treptat, paresteziile dureroase cuprind membrele inferioare, până la nivelul genunchilor, când pot apărea deja manifestări și la nivelul extremităților membrilor superioare. Hiporeflexia membrilor inferioare este aproape regulă. Poate apărea ataxie. Forța musculară este păstrată.

Examenul LCR poate indica modificări nespecifice, comune tuturor pacienților cu infecție HIV: ușoară pleiocitoză cu mononucleare și ușoară creștere a proteinorahiei.

Studiile electrofiziologice pun în evidență reducerea amplitudinii sau absența potențialelor la nivelul nervului sural. Vitezele de conducere ale nervilor senzitivi și motori nu sunt de obicei modificate. Biopsia nervoasă poate pune în evidență degenerescența axonală. Prezența unui infiltrat inflamator perineuronal cu macrofage activate este cea responsabilă de producerea acestui tip de neuropatie.

Mononevrita multiplex

Apare la pacienți asimptomatici până în acel moment, cu infecție HIV-1, cu limfocite CD4+ peste 200/microlitru.

Clinic, pacienții prezintă instalarea bruscă a unui deficit senzorial sau motor la nivelul unuia sau a mai multor nervi. Caracterul asimetric al manifestărilor este cel care o diferențiază de celelalte forme de neuropatie descrise aici.

Evoluția este de obicei autolimitantă în fazele timpurii ale infecției sau mai severă la pacienții cu imunosupresie avansată.

Examenul LCR poate indica modificări nespecifice, comune tuturor pacienților cu infecție HIV: ușoară pleiocitoză cu mononucleare și ușoară creștere a proteinorahiei. A fost raportat și un caz cu crioglobulinemie.

Tratamentul: în formele ușoare, de obicei nu este necesar, întrucât acestea se remit spontan. Uneori, se poate folosi plasmafereza sau imunoglobulinele intravenoase. Corticoterapia trebuie utilizată cu prudență. Tratamentul cu ganciclovir ar putea fi util la pacienții la care este dovedită infecția CMV concomitentă.

Poliradiculopatia progresivă

Apare la pacienții cu imunosupresie avansată.

Inițial, pacienții acuză parestezii la nivelul extremităților membrelor inferioare și uneori durere în teritoriul cauda equina. Aceste manifestări sunt urmate de instalarea rapidă a unei parapareze areflexive progresive și o pierdere a sensibilității nervoase ascendente. Membrele superioare nu sunt de obicei afectate. De obicei, sunt prezente concomitent și manifestări ale unei infecții CMV: retinita, colita, esofagita.

Examenul LCR este caracteristic: creșterea marcată a numărului de elemente polimorfonucleare, proteinorahie crescută și hipoglicorahie. CMV poate fi pus în evidență la 60% dintre pacienți (prin PCR sau culturi).

Studiile electrofiziologice pot diferenția poliradiculopatia progresivă de polineuropatia inflamatorie demielinizantă.

Tratamentul acestei neuropatii, puternic asociată cu infecția CMV, constă în principal în administrarea de ganciclovir sau foscarnet intravenos.

NEUROPATIA DIN INFECȚIA HTLV

HTLV 1 și HTLV 2 au fost primele virusuri despre care s-a observat că produc leziuni nervoase (1). Entitatea descrisă încă din 1956 (3) a fost asociată cu infecția HTLV de abia în 1985 și a primit denumirea de mielopatie asociată HTLV (HAM) sau parapareză tropicală spastică (TSP).

HAM este mai frecventă la femei și afectează mai puțin de 2% dintre pacienții infectați, debutând între 4 luni și 30 de ani de la infecție (mediana de 3,3 ani) (4). Factorii de risc ce permit dezvoltarea acestei afecțiuni nu sunt complet înțeleși. Există o asociere clară cu nivelul încărcăturii virale (5). Anumite polimorfisme ale IL10 și IL28B sunt de asemenea incriminate a avea un rol în producerea HAM (5).

Clinic, boala se caracterizează prin instalarea unui deficit motor lent progresiv la nivelul ambelor membre inferioare, însoțit de spasticitate, hiperreflexie, clonus și durere lombară. Alte manifestări includ nicturie, incontinență urinară, impotență, parestezii și pierderea sensibilității vibratorii la nivelul membrelor inferioare. Membrele superioare nu sunt afectate. Boala este mai pregnantă la pacienții cu infecție HTLV-1 (1). Apare de obicei în decada a 4-a de viață (2).

Diagnostic

Criteriile de diagnostic au fost stabilite de un panel de experti ai OMS și pot fi regăsite în Tabelul 2.

TABELUL 2. Diagnosticul HAM (OMS)

Criteriu diagnostic
Vîrsta și sex De obicei sporadic la adult, uneori familial. Ocazional în copilărie. Mai frecvent la sexul feminin
Debut De obicei insidios, rar brusc
Manifestări neurologice frecvente Parapareză cronică spastică Deficit motor membre inferioare mai marcat proximal Tulburări neurologice la nivelul vezicii urinare Manifestări neurosenzoriale – parestezii Dureri lombare joase cu iradiere în membrele inferioare Alterarea sensibilității vibratorii Hiperreflexia mb inferioare+ semn Babinski Hiperreflexia mb superioare
Manifestări neurologice rare Semne cerebeloase, atrofie optică, surditate, nistagmus, afectări de nervi cranieni, convulsii, tulburări cognitive Atrofii musculare, fasciculații, meningite, encefalopatii
Manifestări sistemice non-neurologice Alveolită pulmonară, sindrom Sjogren, artropatii, vasculite, crioglobulinemie, limfom
Diagnostic de laborator Serologia HTLV1 Pleiocitoză ușoară LCR Limfocite lobulate în sânge sau LCR Ușoară/moderată creștere a proteinorahiei

RMN cerebral și de măduvă poate fi normal sau să demonstreze atrofia măduvei cervicale sau leziuni ale substanței albe în regiunea subcorticală și periventricular. Examenul LCR poate evidenția ușoară pleiocitoză cu creșterea proteinorahiei. Prezența virusului în LCR poate fi pusă în evidență prin culturi sau PCR.

Tratamentul antiviral nu și-a dovedit eficiența în HAM. Corticoterapia poate încetini evoluția bolii, reduce gradul de impotență funcțională și ameliorează durerea (1,2). Tratamentul cu interferon beta este încă în curs de evaluare, dar ar putea fi eficient (6).

Boala evoluează diferit de la pacient la pacient, însă are un caracter progresiv la toți cei afectați, cu evoluție progresivă spre invaliditate.

NEUROPATIA DIN INFECȚIA VHB

Cazul publicat de Yimamm în 2013 a atras încă o dată atenția asupra asocierii infecției cu VHB cu sindromul Guillain-Barré (7). Sindromul Guillain-Barré este o complicație rară a infecției VHB, to-

tuși, fiind descrise deocamdată un număr de doar 20 de cazuri (8). A fost descrisă și o mononeuropatie multiplex non-vasculitică la un pacient cu infecție VHB (9), caz în care asocierea cauzală nu este însă foarte clară.

Poliarterita nodoasă este o manifestare extrahepatică rară a infecției cu VHB (2). Această entitate poate produce neuropatie periferică la 60% dintre pacienții afectați. Neuropatia din poliarterita nodoasă se poate manifesta ca mononevrită multiplex, polineuropatie distală, neuropatie cutanată și poate fi motorie, senzitivă sau mixtă.

Clinic, este vorba de o neuropatie asimetrică senzitivă sau motorie, din cauza ischemiei și necrozei nervilor consecutiv vasculitei (10).

NEUROPATIA DIN INFECȚIA VHC

Aproximativ 50% (46-54) dintre pacienții cu infecție VHC prezintă crioglobuline circulante, însă majoritatea nu au simptomatologie caracteristică (11). Neuropatiile periferice sunt manifestări clinice ale crioglobulinemiei. Mecanismul apariției neuropatiilor în crioglobulinemie nu este clar, însă există mai multe ipoteze: interferența vasa nervorum prin depunerea de crioglobuline sau ischemia prin vasculită. A mai fost propus și un mecanism imun, prin demielinizare (12). Neuropatia apare mai frecvent în tipurile II și III de crioglobulinemie (11).

Neuropatia din crioglobulinemie interesează mai frecvent ramurile senzitive, doar în 5% dintre cazuri fiind identificată o neuropatie motorie pură (11).

Au fost descrise și cazuri de neuropatie periferică la pacienți fără crioglobulinemie (13,14), iar virusul C a fost identificat în nervii pacienților cu astfel de neuropatii prin PCR, ridicându-se astfel suspiciunea asupra unei posibile afectări nervoase directe de către VHC (15).

NEUROPATIA DIN INFECȚIA CU VZV

Primoinfecția cu VZV determină varicelă, ulterior virusul se localizează în ganglionii senzitivi unde persistă într-o formă latentă prin mecanisme biologice neelucidate deocamdată. Reactivarea virusului din acești ganglioni produce herpesul zoster.

Manifestările clinice sunt cele ale unei mononevrite acute, de obicei senzitive (având în vedere lo-

calizarea menționată), dar în unele cazuri pot apărea și paralizii prin implicarea celulelor din coarnele anterioare medulare. Exantemul caracteristic vezicular cu dispoziție dermatomerică face ca diagnosticul clinic să fie de obicei facil. Herpesul zoster face obiectul unui alt capitol, astfel încât aici vom insista asupra nevritei infecțioase.

Nevralgia postzosteriană este o complicație uneori greu de manageriat a herpesului zoster. Rară la persoanele tinere, ea apare la 25-50% dintre persoanele peste 50 de ani și durează la 50% dintre aceștia peste o lună. Poate avea caracter continuu sau intermitent. Este mai pronunțată pe timpul nopții și la schimbările de temperatură, uneori fiind incapacitantă (2).

O formă particulară de herpes zoster este sindromul Ramsay-Hunt, ce apare prin interesarea ganglionului geniculat. Poate apărea și în absența unei erupții evidente. Clasic prezintă: rash tipic auricular sau în cavitatea bucală, paralizie facială ipsilaterală, vertij, afectarea senzorială auditivă ipsilaterală, tinitus, otalgie, cefalee, dizartrie, ataxie, febră, adenopatie cervicală.

Sindromul Guillain-Barré ar putea fi inclus printre complicațiile herpesului zoster, acesta apărând la 0,03% dintre pacienții cu această afecțiune.

Tratamentul cu aciclovir trebuie început în primele 72 de ore după instalarea manifestărilor clinice pentru a fi eficient (16). După 72 de ore, tratamentul merită început doar dacă elementele eruptive continuă să apară. Tratamentul cu aciclovir scurtează evoluția bolii și conduce la o rezoluție mai rapidă a durerii (16), beneficiul fiind cel mai evident la pacienții peste 50 de ani.

Tratamentul nevralgiei postzosteriene apelează frecvent la antidepresive triciclice, gabapentină și pregabalină. Tratamentul local cu capsaicină poate fi eficient atunci când durerea nu este foarte importantă. Uneori este necesar să utilizăm chiar opioide pentru a controla durerea. Se poate apela și la crioterapie sau metode chirurgicale (cordotomie, stimularea electrică a talamusului, electrocoagulare etc).

NEURALGIA DIN LEPRĂ

Lepra este una dintre cauzele cele mai frecvente de neuropatie periferică din lume. *Mycobacterium leprae* este un parazit obligatoriu intracelular cu

tropism pentru macrofage și celulele Schwann din nervii periferici. Ajuns în celulele Schwann, *Mycobacterium leprae* se multiplică lent, determinând un răspuns din partea limfocitelor T, ceea ce produce în timp, alături de acțiunea directă a bacteriei, leziuni progresive la nivelul nervilor periferici.

Transmiterea leprei se face prin contact cu secrețiile sau pielea pacienților infectați, pe cale respiratorie sau cutanată, iar incubanța este de 10-20 de ani. Factori ca nutriția insuficientă, igiena precară, aglomerațiile sunt necesari pentru producerea bolii.

Manifestările clinice tipice ale leprei sunt leziunile cutanate hipopigmentate, infiltrative, eritematoase, cu sau fără manifestări neurologice (hipoestezie, deficit motor, disfuncții autonome, îngroșarea nervilor periferici – mai ales ulnar, median, tibial posterior). Există și forme pur nevritice, fără manifestări cutanate, la 5% dintre pacienți, mai frecvent în India și Nepal (1,2). În aceste forme, diagnosticul se stabilește după biopsia nervoasă.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic și anamneză și este confirmat de biopsiile cutanate. Germenii sunt vizibili în colorație Ziehl Nielsen și din frotiuri directe din leziunile cutanate. Testele serologice sunt deocamdată insuficient dezvoltate, nefiind introduse încă în practica curentă.

Complicațiile leprei se datorează leziunilor nervoase. Acestea pot fi pur autonome, ducând la anhidroza cutanată; pot fi afectați nervii senzitivi ducând la răni și ulcerații care nu se mai vindecă sau pot fi afectați nervii motori producând paralizii ale nervilor mici ai mâinilor și picioarelor. Nervul posterior tibial este cel mai frecvent afectat, urmat de ulnar, median, popliteu lateral și faciali.

Tratamentul se bazează pe utilizarea dapsonei, rifampinei sau clofaziminei. Durata tratamentului este de 12-24 de luni în funcție de numărul de bacili identificați în biopsiile cutanate.

NEUROPATIA DIN BOALA LYME

Manifestările neurologice din boala Lyme apar de obicei la săptămâni sau luni după o înțepătură de căpușă și pot fi uneori primele manifestări ale bolii. Este cazul parezilor faciale sau al meningitelor. Polineuropatiile diseminate se dezvoltă de obicei într-un interval mai lung, de peste un an.

Nevritele periferice pot fi împărțite în: datorate leziunilor axonale, datorate afectării mielinei și da-

torate leziunilor multifocale (vasculitice). Rezultatele tratamentului antibiotic sugerează implicarea germenului în afectarea nervoasă, iar studiile anatomo-patologice indică rolul sistemului imun, însă mecanismul exact al producerii leziunilor nu este elucidat. Nu s-a pus în evidență prezența borreliei în nervii periferici, însă au fost depistate în ganglionii nervilor.

În fazele inițiale ale bolii, sunt comune afectările nervilor cranieni și radiculonevritele. Afectările nervilor cranieni se instalează de obicei brusc. Pot fi interesați oricare dintre nervii cranieni, însă cel mai frecvent apare paralizia facială. Întrucât aceasta poate fi prima manifestare a bolii, la orice pacient cu paraliză facială trebuie avut în vedere și acest diagnostic, mai ales când avem de a face cu implicarea nervilor VII bilateral. Nervii III, IV sau VI pot fi interesați, rezultând în tulburări de vedere. A fost descrisă și papilita prin prinderea nervului optic. Nervul VIII poate fi și el afectat.

Radiculonevritele se manifestă frecvent prin durere în unul sau mai multe dermatomere, fiind frecvent subdiagnosticată ca făcând parte dintr-o boală Lyme.

Sindromul Bannwarth este radiculonevrita dureroasă cu deficit motor variabil acompaniată uneori de pareza facială și pleiocitoza LCR.

Afectarea SNC este posibilă, cu meningită sau encefalită boreliozică, dar nu fac obiectul acestui capitol.

Diagnosticul se bazează pe detecția anticorpilor specifici prin două metode (ELISA și confirmare Western Blot) din sânge.

Examenul LCR: pleiocitoză ușoară/moderată, ușoară creștere a proteinorahiei. Anticorpii anti *Borrelia* pot fi detectați în LCR, însă un test negativ nu exclude neuroborelioza. Arareori, *Borrelia* poate fi pusă în evidență prin PCR, reflectând probabil numărul mic de germeni la acest nivel.

Tratament: pentru pareza facială izolată poate fi folosită doxiciclina 100 mg x 2/zi 14-28 de zile. Pentru orice alte manifestări neurologice se recomandă Ceftriaxona 2 g/zi 28 de zile.

NEUROPATIA DIN DIFTERIE

Corinebacterium diptheriae nu este un germen invaziv, el rămânând superficial în leziunile pe care le produce, inducând per se doar o reacție inflama-

torie moderată. Virulența sa este însă datorată exotoxinei sale. La nivelul nervilor, toxina difterică produce demielinizare.

Până la trei din patru pacienți cu difterie severă dezvoltă manifestări neurologice. Inițial, în primele zile de boală, apare paralizia vălului palatin ce determină refluarea nazală a lichidelor înghițite. Ulterior, apar afectări ale altor nervi cranieni, determinând paralizii ale nervilor oculomotori și tulburări de acomodare, paralizii ale nervilor faciali, laringei și glosofaringieni ce pot contribui suplimentar la riscul de aspirație. Între 10 zile și 3 luni apar și alte nevrите periferice, în principal un deficit motor ce apare inițial la nivelul grupelor proximale muscula-

re ale membrilor și se extinde distal și se însoțește de hiporeflexie.

Biopsiile relevă degenerescența mielinei și a axonilor. Deși lentă, rezoluția completă a acestor leziuni în difterie este regulă.

Tratamentul de primă linie este reprezentat de antitoxina difterică produsă pe cai. Anticorpul neutralizează toxina doar înaintea intrării în celulă, deci este important să se administreze cât mai curând posibil. Tratamentul antibiotic se face de obicei cu penicilină sau eritromicină. Eritromicina este superioară în eradicarea portajului, motiv pentru care este uneori preferată (2).