

## Polirradiculoneuropatia a CMV associada a SIDA

### *Polyradiculopathy in an AIDS patient with CMV infection*

Vítor Augusto \*, Alberto Leal \*\*, Carlos  
Araújo \*\*\*, J. Luís Champalimaud \*\*\*\*

#### Resumo

Os autores descrevem um caso clínico de um adulto jovem do sexo masculino, homossexual, seropositivo VIH1, que desenvolveu um quadro de polirradiculoneuropatia subaguda sensitivo-motora axonal ascendente e progressiva, associada a pleocitose polimorfonuclear no LCR compatível com diagnóstico clínico de infecção do sistema nervoso a citomegalovírus (CMV), entidade infrequente, de difícil confirmação laboratorial e resistente à terapêutica, conforme se analisa na literatura prévia consultada.

Palavras chave: polirradiculoneuropatia, CMV, SIDA, ganciclovir, pleocitose neutrofílica.

#### Abstract

The authors report a case of an HIV1 seropositive homosexual male who develops an axonal progressive and ascendent subacute polyradiculoneuropathy, polymorphonuclear pleocytosis compatibly associated with clinical diagnostic of cytomegalovirus nervous system infection. This entity is rare, and is of difficult laboratorial confirmation and resistant to therapeutical measures as reported in literature.

Key words: polyradiculoneuropathy, CMV, AIDS, ganciclovir, polymorphonuclear pleocytosis.

#### Introdução

O citomegalovírus (CMV) é um agente infeccioso oportunista frequente na SIDA e surge associado a manifestações multissistémicas como coriorretinite, adrenalite e lesões gastrintestinais <sup>1</sup>.

As infecções a CMV de qualquer localização representam 90% dos diagnósticos de autópsia em doentes

seropositivos para o vírus de imunodeficiência humana <sup>1,2</sup>, sendo o envolvimento do sistema nervoso central cerca de 30% em idênticas circunstâncias <sup>1,3</sup>.

As manifestações clínicas de retenção urinária, paraparesia flácida, mialgias crurais e anestesia «em sela» num doente com SIDA devem sugerir o diagnóstico de polirradiculomielite a CMV <sup>1</sup>.

Esta síndrome rara ocorre em apenas 2% de todos os doentes com SIDA e complicação neurológica decorrente <sup>1,4</sup>.

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos em associação com pleocitose neutrófila persistente, sendo extremamente difícil estabelecer o CMV como agente etiológico, dado apresentarem-se como habitualmente negativas as culturas de LCR e tecido nervoso <sup>1,5</sup>.

A serologia é de utilidade limitada, atendendo ao facto de que a maioria dos doentes seropositivos VIH1 é seropositiva igualmente para o CMV, podendo encontrar-se anticorpo IgM específico sem correspondente infecção activa <sup>1,6</sup>.

Recentemente, a técnica de PCR (polymerase chain reaction) mostrou-se útil no estabelecimento de um diagnóstico rápido e definitivo de CMV <sup>1</sup>.

O reconhecimento precoce desta entidade clínica distinta deve levar à adopção de terapêutica o mais cedo possível com ganciclovir <sup>1,7,8,9</sup>.

Atendendo ao carácter raro, de diagnóstico eminentemente clínico e potencialmente tratável desta síndrome, propomo-nos a apresentação deste caso clínico com o intuito de divulgar e reforçar os conhecimentos nesta área médica.

#### Caso clínico

Doente de 33 anos de idade, sexo masculino, raça indiana, licenciado em Geografia, funcionário público, solteiro, natural de Lourenço Marques e residente em Loures, homossexual, seropositivo VIH1 conhecido desde Maio de 1992, com antecedentes de candidíase oral, tuberculose pulmonar e ganglionar (*M. tuberculosis*) há 2 anos, actualmente medicado com isoniazida profiláctica, zidovudina e cotrimoxazol; valor deCD4 de 38. Internado na Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz entre 18/10 e 17/11/94 por mialgias dos membros inferiores, síndrome febril e paraparesia assimétrica.

Trata-se de um doente que no início de Setembro de 1994 inicia quadro clínico caracterizado por síndrome febril (38-38,5° C), rinorreia não purulenta, obstrução nasal bilateral e voz nasalada, a par de queixas de mialgias dos membros inferiores difusas, de moderada intensidade, persistentes, resistentes à terapêutica analgésica ambulatória com clonixato de lisina e paracetamol, e parestesias nas coxas e pés, pelo que seria internado de 4 a 12/10/94 no mesmo Serviço. Teve alta clínica com diagnóstico documentado radiologicamente de pan-sinusite exsudativa

\* Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

\*\* Interno do Internato Complementar de Neurologia

\*\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*\* Chefe de Serviço

Unidade de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Egas Moniz, Lisboa

medicada com ciprofloxacina oral, após melhoria sintomática, regressão de pirexia, ausência de sinais laboratoriais sugestivos de miosite e persistência do exame neurológico normal.

Em 18/10/94, seria reinternado por agravamento de mialgias de idênticas características associadas a fraqueza muscular dos membros inferiores com claudicação na marcha de predomínio direito, febre (38-38,5° C) e parestesias nas coxas e pés.

À entrada, no exame físico salientava-se deficiente estado de nutrição (peso=44 Kgs e altura=177 cm), pele seca e descamativa, temperatura axilar = 37,2° C; T.A.= 110/60 mmHg; pulso radial = 84 p.p.m.r.a.r.; candidíase oral. Sem outras alterações dignas de registo.

O exame neurológico revelava paraparesia flácida de predomínio distal à direita (grau 4) e proximal à esquerda (4+); hiporreflexia rotuliana esquerda e aquiliana direita; hipostesia algica simétrica na face antero-interna das coxas. Analiticamente, salientava-se: V.S. elevada (125 mm/1ª hora); anemia normocítica (HGB=10,6 g/dl); hiponatremia (130 mEq/L);  $\beta_2$ -microglobulina = 4,7 mg/L. A punção lombar efectuada em 19/10/94 mostrava LCR de aspecto límpido, normotenso, pleocitose neutrofílica, proteínorraquia elevada (com grave destruição da barreira hemato-encefálica (HE)); hipoglicorraquia, sem síntese intratecal de IgG.

Os resultados de antígeno criptocócico, VDRL e TPHA foram negativos, à semelhança do exame bacteriológico, micológico e micobacteriológico (directo e cultural). A ADA do liquor era igual a 8,5 UI/L (sérica = 33,5 UI/L). A serologia anti-CMV total e IgM foi negativa. O exame anatomopatológico do LCR revelou presença de abundantes granulócitos, neutrófilos e ausência de células neoplásicas. O antígeno P24 era igual a 64 pg/microlitro no liquor. O teste de Mantoux (PPD = 2 UI) revelou anergia cutânea. A TAC CE evidenciava atrofia cortico-subcortical difusa de grau moderado e sinais de pan-sinusite exsudativa, sem referência a lesões ocupando espaço.

No EMG de agulha encontraram-se sinais de desnervação em todos os músculos estudados dos membros inferiores e superiores; potenciais de unidade motora de características neuropáticas ou ausência de actividade muscular voluntária e padrão de recrutamento reduzido nos músculos em que se regista actividade voluntária.

No estudo das conduções nervosas motoras e sensitivas registaram-se valores quase normais, excepto no estudo das ondas F, onde se observou uma ausência das mesmas na estimulação dos nervos motores dos membros inferiores. Estes achados electrofisiológicos são compatíveis com o diagnóstico de polirradiculopatia de predomínio crural e polineuropatia sensitivo-motora de tipo axonal.

Durante o internamento, registar-se-ia melhoria das mialgias e parestesias, concomitantemente com surgimento de prostração e queda progressiva do estado geral, adici-

onados a taquipolipneia, diminuição da força dos músculos respiratórios, com conseqüente broncorreia, e dificuldade respiratória sem alterações esteto-acústicas, radiológicas ou gasimétricas iniciais.

Ao 6º dia de admissão, iniciou retenção urinária com necessidade de algaliação vesical permanente e ao 15º dia apresentou incontinência fecal. A ecografia prostática transabdominal não revelou alterações morfológicas aparentes.

Efectuar-se-ia 2ª punção lombar ao 15º dia de internamento, a qual confirmaria a presença de LCR límpido, normotenso, com pleocitose polimorfonuclear; hipoglicorraquia; proteínorraquia elevada e destruição grave da barreira HE (Quadro I), tendo sido enviadas amostras para estudo virológico no Instituto Ricardo Jorge (Quadro II).

A reobservação neurológica ao 16º dia de internamento salientaria paraparesia flácida (grau 2) de predomínio distal agravada; arreflexia rotuliana e hiporreflexia aquiliana e reflexos cutâneo-plantares em flexão, simétricos.

Perante o agravamento clínico e neurológico, de onde se releva quadro semiológico sugestivo de polirradiculoneuropatia sensitivo-motora com pleocitose neutrofílica, decidiu-se instituir terapêutica antivírica com ganciclovir na suposição diagnóstica de provável etiologia a CMV, em 4/11/94, na dose de 5 mg/Kg de 12/12 horas por via endovenosa.

Ao 22º dia, o quadro evoluiria para paraplegia flácida, com força muscular segmentar de grau 4+ nos membros superiores e zero nos membros inferiores; anestesia sagrada nos territórios S2-S5 e hipostesia L2-L3 bilateral; apalestesia distal nos membros inferiores, sendo as fundoscopias efectuadas em 21/10 e a 9/11 normais, nomeadamente sem exsudados algodonosos ou hemorragias retinianas.

O doente manteve-se acamado, febril, prostrado e anorético com agravamento gradual da diminuição da força dos músculos respiratórios e do estado de consciência, manifestado por sonolência e obnubilação mental, iniciando quadro de insuficiência respiratória global com 2 dias de evolução, tendo falecido ao 30º dia de internamento.

Não seria efectuada autópsia.

## Discussão

O caso em apreço apresenta-se como um exemplo de uma polirradiculopatia única em doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) <sup>8</sup>.

As raras descrições publicadas na literatura médica descrevem-na como uma entidade clínica diagnosticada em doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 32 e 42 anos, homossexuais, num contexto de síndrome de imunodeficiência adquirida <sup>8</sup>.

Simultaneamente, todos os doentes apresentam-se à data do surgimento dos sintomas inaugurais da afecção neurológica com emagrecimento acentuado e

emaciação muscular<sup>8</sup>, o que no conjunto sucede neste paciente estudado.

O tratamento com zidovudina a que este doente se submetia não se mostra como impeditivo deste tipo de complicação, como se apura das séries descritas anteriormente<sup>8</sup>, sendo a contagem de linfócitos CD4 habitualmente inferior a 50 células por milímetro cúbico no início das queixas<sup>9,10</sup>.

A constelação de sintomas e sinais constantes do caso clínico encontra-se de acordo com a descrição convencional da polirradiculopatia a CMV. A síndrome, consistindo no início em cruralgias bilaterais e difusas, acompanhadas de parestesias dos pés e seguidas de desenvolvimento rápido de paraparesia flácida ascendente de início distal, a par da retenção urinária precoce, alterações sensitivas nos territórios dos dermatómos lombar e sacrado, hipostesia «em sela», arreflexia dos membros inferiores<sup>1,7,8,11</sup>, cumpre-se neste caso. O facto característico de, na evolução da doença, se manterem poupados ou fracamente atingidos os membros superiores quando a paraparesia ou paraplegia se encontra instalada<sup>1,8</sup> destaca-se sobremaneira neste doente, bem como a ausência de défices da sensibilidade proprioceptiva e vibratória e dos pares cranianos<sup>1,8</sup>.

A ocorrência de pneumonia ou de insuficiência respiratória representa a habitual causa de morte desta afecção, sendo de cerca de 6 semanas o tempo médio de intervalo entre o início da sintomatologia e a morte numa das séries descritas por Robert G. Miller e cols.<sup>8</sup>

Laboratorialmente, o diagnóstico de polirradiculoneuropatia a CMV assenta na observação de um liquor tipicamente anormal com pleocitose polimorfonuclear<sup>1,7,8</sup>, hipoglicorraquia moderada e marcada elevação da proteínorraquia<sup>1,9,11</sup> sendo as culturas para bactérias, fungos, parasitas, outras infecções oportunistas e VDRL negativas<sup>1,8</sup>. Neste exemplo concreto, encontrámos nas 2 punções lombares realizadas pleocitose neutrofílica como particularidade mais saliente, complementada pelos restantes elementos de exclusão de outros hipotéticos diagnósticos diferenciais.

Entre estes últimos, contam-se a polirradiculopatia desmielinizante inflamatória (PDI) e a polineuropatia simétrica distal (PNSD).

A primeira destas entidades tem a particularidade de surgir como manifestação inaugural da infecção a VIH e diferencia-se da polirradiculopatia progressiva a CMV por ocorrência tardia de retenção urinária e precoce do envolvimento dos pares cranianos, assim como pela simultaneidade da arreflexia e paresia nos membros superiores e inferiores<sup>1,7,8</sup>.

Em nenhuma circunstância existe nível sensitivo medular na PDI, podendo tal alteração surgir nalguns casos descritos de polirradiculopatia a CMV<sup>8</sup>, o que não aconteceu durante a evolução do nosso caso. Do mesmo modo se diferenciam estas duas patologias através dos dados electromiográficos e constantes do LCR, nomeadamente ausência de pleocitose neutrofílica, presença de diminuição marcada da velocidade de condução nervosa, atendendo às características desmielinizantes da PDI<sup>1</sup>, contrastando com o tipo axonal encontrado na polirradiculopatia sensitivo-motora a CMV<sup>1,8</sup>, similar à registada no nosso doente.

A considerar em termos de diagnóstico diferencial surge com particular saliência a polineuropatia desmielinizante secundária (PNDS) que se diferencia essencialmente pela característica predominantemente sensitiva, raramente motora e lentamente progressiva, sem disfunção esfinteriana ou anormalidades no liquor<sup>1</sup>.

O linfoma infiltrativo das raízes nervosas pode apresentar-se clinicamente de modo sobreponível, valendo, na ocasião, a inexistência de pleocitose neutrofílica e a positividade de citologia<sup>1,7,8,11</sup>, negativa na nossa descrição para células neoplásicas e para todos os efeitos confirmativa da abundância de polimorfonucleares no LCR.

As polirradiculopatias diabética e luética excluem-se claramente pela ausência de parâmetros clínicos e laboratoriais que as suportem<sup>1,8</sup>, sendo o VDRL e TPHA do LCR e do soro, negativos, e os valores de glicemia, glicorraquia e de pleocitose contraditórios daqueles diagnósticos.

Em última análise, torna-se oportuno citar algumas mielopatias descritas nos doentes com SIDA, pesem embora as diferenças na apresentação sindromática relativamente à situação apresentada. A mielopatia vacuolar e a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) definem-se pela instalação de ataxia e paraparesia espástica progressiva a que

**Quadro I**

Células	616/pmn	104/pmn
Glicose	39	45
Proteínas	107	166
Pandy	positivo	positivo
ADA		8,5
Criptococ		negativo
RTHA		negativo
VDRL		negativo
Ag p24		74,6
Beta 2 mic		6,2
CMV/IgM		negativo
HTLV I/II		negativo

**Quadro II**

	Sangue	Liquor
HTLV (ELISA)	negativo	negativo
Anti-CMV / IgM	negativo	negativo
Anti-CMV / IgG	positivo	negativo
Anti-HSV / IgM	negativo	negativo
Anti-HSV / IgG	positivo	positivo

se adiciona, no caso da LEMP, a ocorrência de um quadro demencial e de um padrão imagiológico característico na ressonância magnético-nuclear de desmielinização extensa sem atingimento esfinteriano ou sensitivo<sup>1,8</sup>.

A mielopatia herpética reproduz-se por uma mielite transversa aguda onde predominam elementos semiológicos, como sinais piramidais abaixo do nível da lesão e linfocitose no líquor<sup>1,8</sup>.

Finalmente, a paraparesia espástica tropical tem um curso mais arrastado com serologia positiva para o anticorpo HTLV I, negativo na nossa avaliação. Trata-se de uma mielopatia de prevalência crescente onde o exame do LCR é habitualmente normal<sup>1,8,12</sup>.

Dois comentários finais se justificam em nossa opinião para o enquadramento do sinal de Babinsky na avaliação neurológica inicial deste doente e para a ausência de resposta terapêutica favorável ao ganciclovir. Apesar de, habitualmente, se excluírem os sinais piramidais da descrição desta polirradiculoneuropatia não deixa de ser justificável o seu aparecimento perante a evidência anatomopatológica de um processo de mielite focal, presente ocasionalmente na área adjacente às raízes nervosas inflamadas, motivando denominações transactas desta síndrome como Gui-

llain-Barré relacionado com CMV, mielorradiculite aguda ou mielite com radiculopatia, entre outras<sup>1,9,11,13,14</sup>.

O ganciclovir é um nucleósido acíclico análogo, similar estrutural do aciclovir. Penetra na barreira hemato-encefálica com níveis de 40-50% dos níveis plasmáticos, obrigando a terapia supressora crônica de manutenção devido aos altos índices de recidiva após a sua interrupção<sup>8,15</sup>. Os efeitos acessórios mais frequentes são a neutropenia e a leucopenia dose-dependentes.

Utiliza-se na dose de 2,5 mg/Kg de 8/8 horas durante 10 dias ou na dose de 5 mg/Kg de 12/12 horas, por via e.v., segundo diferentes propostas defendidas no que se refere à dose de indução, seguindo-se dose de manutenção com 5-7,5 mg/Kg 5 dias por semana<sup>8,13</sup>.

No entanto, estão formalmente descritos casos de eventual resistência a este fármaco, porquanto, numa das séries de 1990, um dos pacientes desenvolveu polirradiculopatia a CMV na vigência de tratamento para retinite a citomegalovírus, assim como no primeiro caso publicado de mielite a CMV documentado histopatologicamente, tratado com terapia antiviral, descrito por Jacobson e cols.<sup>13</sup>, apesar da sensibilidade comprovada ao ganciclovir e foscarnet *in vitro*, a progressão fatal da doença manteve-se inexorável.

## Bibliografia

- Whiteman M L H, Dandapani B K, Shebert R T, Post M J D M R I of AIDS - related Polyradiculomyelitis. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18(1):7-11.
- Reichert C M, O'Leary T J, Levens D L, Simrell C R, Macher A M Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983; 112:357-382.
- Snider W D, Simpson D M, Nielsen S, Gold J W N, Metroka C E, Posner J B. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14:403-418.
- de Gans J, Portegies P. Neurological complications of infection with human immunodeficiency virus type I: a review of literature and 241 cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1989; 91:199-219.
- de Gans J, Tiessens G, Portegies P, Tutuarima J A, Troost D. Predominance of polymorphonuclear leukocytes in cerebro-spinal fluid of AIDS patients with cytomegalovirus polyradiculomyelitis. *J AIDS* 1990; 3:1155-1158.
- Drew W L. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1988; 10(Suppl): 468-476.
- Simpson D M, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. *Ann Intern Med* 1994; 121:769-785.
- Miller R G, Storey J R, Greco C M. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 1990; 40:569-574.
- Behar R, Wiley C, Mc Cutchan J A. Cytomegalovirus polyradiculoneuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1987; 37:557-561.
- Peiperl L. Manual of HIV/AIDS therapy, Fountain Valley (Ca-USA), Current Clinical Strategies Publishing International. 1993: 50.
- Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefield J, Crumacker III C. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986; 36:912-916.
- Roman G C. The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1988; 23:113-120
- Jacobson M A, Mills J, Rush J, et al. Failure of antiviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related cytomegalovirus myelitis. *Arch Neurol* 1988; 45:1090-1092.
- Jeantils V, Lemaitre M O, Robert J, Gandown Y, Krivitzky A, Delzant G. Subacute polyneuropathy with encephalopathy in AIDS with human cytomegalovirus pathogenicity? *Lancet* 1986; 2:1039.
- Laskin O L. Use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155:323-328.