

ความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดจากการติดเชื้อ HIV (Neurologic manifestations of HIV infection)

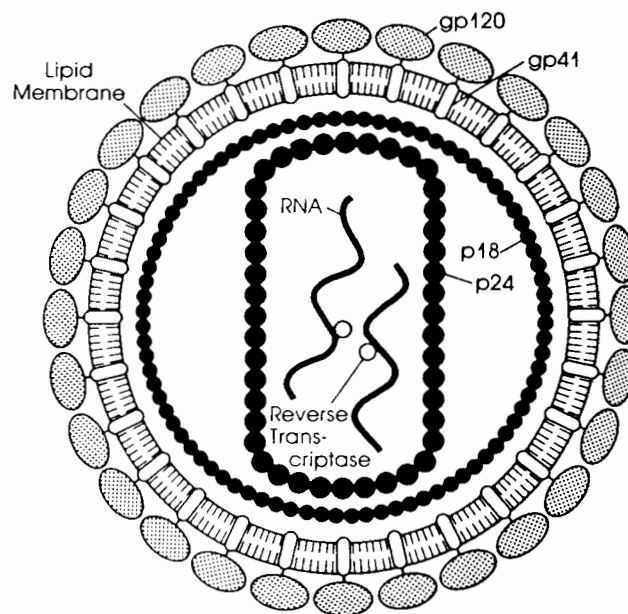
นพ.วีรจิตต์ โชติมงคล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ปัจจุบันสถานการณ์การติดเชื้อไวรัส HIV ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์สูงขึ้นมาก เชื้อไวรัส HIV สามารถก่อให้เกิดความผิดปกติต่อระบบต่างๆ ของร่างกายรวมทั้งระบบประสาทด้วย ในบทนี้จะกล่าวถึงลักษณะทางคลินิกทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

ไวรัสวิทยา เชื้อไวรัส HIV (Human immunodeficiency virus) เป็น RNA virus อยู่ใน family human retrovirus และ subfamily Lentiviridae โดยทั่วไปเชื้อ HIV ที่เป็นสาเหตุของโรคเอดส์ได้แก่ HIV-1 นอกจากนี้ยังมีเชื้อไวรัส HIV-2 ที่สามารถก่อให้เกิดโรคได้ แต่อุบัติการณ์และความรุนแรงของโรคพบได้น้อยกว่า^(1,2)

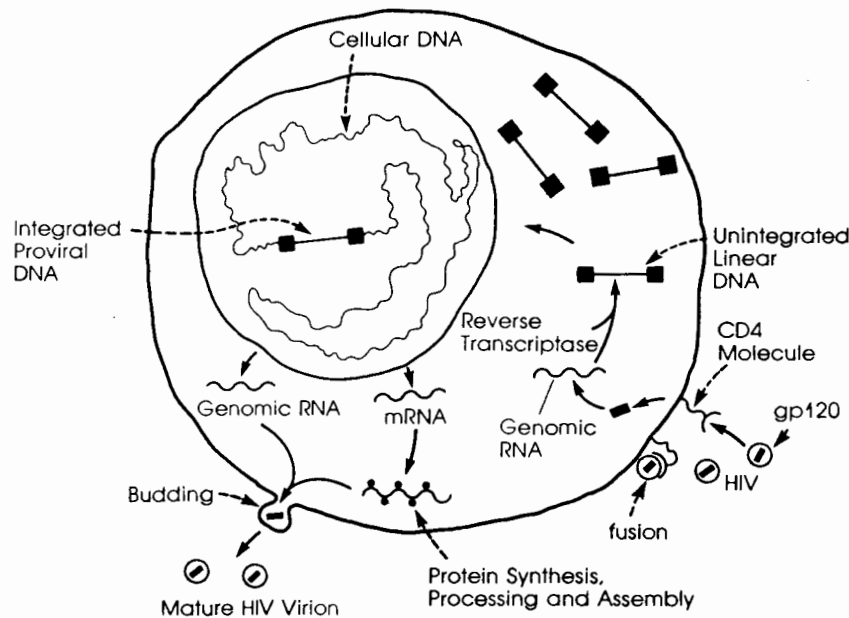
ลักษณะของเชื้อไวรัส ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1. โครงสร้างของ HIV-1 ประกอบด้วย gp120 outer membrane, gp41 transmembrane components of the envelope, genomic RNA, enzyme reverse transcriptase, p18 inner membrane และ p24 core protein

เชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์โดยใช้โปรตีน GP120 จับกับ CD4 molecule ซึ่งเป็น receptor ที่ผิวเซลล์ เมื่อเชื้อเข้าไปใน cytoplasm จะเปลี่ยนจาก RNA

เป็น DNA โดยเอนไซม์ reverse transcriptase แล้วเข้าไปอยู่ในนิวเคลียส ซึ่งอาจจะเข้าไปอยู่เฉย ๆ หรือก่อให้เกิดการสร้างเชื้อไวรัสแพร่กระจายออกมา ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2. วงจรชีวิตของเชื้อ HIV

เซลล์เป้าหมาย (cellular target) ของการติดเชื้อ เนื่องจาก primary receptor สำหรับเชื้อ HIV คือ CD4 molecule ดังนั้นเซลล์ที่มี CD4 molecule (3) จะมีการติดเชื้อได้ ได้แก่ CD4+ T Lymphocyte (4), monocyte และ macrophage (5-7) เซลล์อื่นๆ ที่มีการติดเชื้อได้ เช่น CD8+ cell, astrocyte, oligodendroglia (8) เป็นต้น ซึ่งการที่เซลล์เหล่านี้ติดเชื้อได้ อาจเกิดจากเซลล์มีการแสดง CD4 ชั่วคราว, มี fusion factor, มี Fc receptor ซึ่งไปจับกับ antibody-coated virus (9,10) หรือเชื้อไวรัสมี envelope protein อื่นๆ ไปติดเชื้อเซลล์ได้

การติดต่อ เชื้อ HIV เข้าสู่ร่างกายมนุษย์ได้ทางเพศสัมพันธ์, เลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด และ maternal-fetal/infant transmission

พยาธิกำเนิดต่อระบบประสาท เชื้อ HIV จะมีการติดเชื้อที่เยื่อหุ้มสมองในระยะแรกของโรคและคงอยู่ในระบบประสาท (11,12) ซึ่งส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแสดงที่ผิดปกติ การตรวจน้ำไขสันหลังอาจพบลักษณะแบบ aseptic

meningitis ได้ ตรวจพบ anti-HIV antibody ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็น IgG และพบได้ในระยะแรกของโรค นอกจากนี้ยังตรวจพบ cytokine ชนิดต่าง ๆ, beta2-microglobulin (13-15)

ทางที่เชื้อเข้าสู่สมอง ได้แก่

1. มีการติดเชื้อของเซลล์ประสาทที่อยู่นอก ระบบประสาทส่วนกลางก่อน แล้วผ่านมาทาง axonal transport เข้าสู่ส่วนกลาง
2. เข้าสู่โดยตรง โดยผ่าน blood-brain barrier โดยทาง endothelial cell, monocyte หรือ choroid plexus

ในสมอง เซลล์ที่มีการติดเชื้อ HIV ส่วนใหญ่ ได้แก่ macrophage และ microglia (7,16) เนื่องจากมี CD4 molecule นอกจากนั้น microglia ยังมี Fc receptor (17) ด้วย สำหรับ neuron และ glia cell โดยทั่วไปจะไม่พบ HIV antigen ยกเว้นในรายที่เป็น AIDS dementia-complex ที่รุนแรง (18,19)

ความผิดปกติของระบบประสาท เกิดขึ้นได้จาก

1. เชื้อ HIV เอง จากหลักฐาน เช่น envelope protein มีฤทธิ์ห้ามการเจริญเติบโตของเซลล์ประสาทในหลอดทดลอง
2. cytokines ต่างๆ ที่หลั่งมาจาก macrophage ได้แก่ TNF alpha, IL-1, IL-6, TGF-beta (transforming growth factor) และ endothelin⁽¹⁾

ลักษณะทางคลินิก

ประมาณร้อยละ 40 ของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก จะมีอาการและอาการแสดงผิดปกติทางระบบประสาท^(20,21) และระหว่างการทำเนื้องอกของโรคจะพบได้ถึงร้อยละ 70-90⁽²²⁾

ความผิดปกติของระบบประสาท พบได้เกือบทุกส่วน โดยกลไกของความผิดปกติเกิดได้จากการติดเชื้อ HIV, opportunistic infection, neoplasm, autoimmune, ยาที่ใช้รักษา และ metabolic dysfunction

ลักษณะทางคลินิกของแต่ละโรค

Aseptic meningitis

ลักษณะทางคลินิก

โดยทั่วไปอาการนี้มักจะพบอยู่ในระยะแรกของโรคก่อนที่จะมี seroconversion⁽²³⁾ โดยจะเป็นอาการหนึ่งในระยะ acute retroviral syndrome (mononucleosislike syndrome) นอกจากนั้นอาจพบในระยะอื่นๆ ของโรคได้ ยกเว้นระยะท้ายของโรค⁽¹⁾

acute retroviral syndrome เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ HIV ไปประมาณ 1-6 สัปดาห์ โดยจะมีอาการไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว เจ็บคอ ผื่น maculo-papular rash ต่อมน้ำเหลืองโต สำหรับอาการทางระบบประสาท พบได้ร้อยละ 5-10 โดยผู้ป่วยจะมีอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ บางรายจะมีอาการของสมองอักเสบ, เส้นประสาทสมองผิดปกติ (ที่พบได้บ่อย ได้แก่ CN VII เส้นอื่นๆ ได้แก่ CN V, CN VIII) และ myelitis ร่วมด้วย

การตรวจน้ำไขสันหลัง พบลักษณะผิดปกติแบบ aseptic meningitis

การตรวจเลือดหา anti-HIV antibody ในระยะนี้ จะให้ผลลบ (แต่สามารถตรวจพบ HIV core p24 antigen ได้ทั้งในซีรัมและน้ำไขสันหลัง) ดังนั้นในรายที่สงสัยต้องเจาะเลือดติดตามในเวลาอีกประมาณ 3 เดือนต่อไป

การรักษา ให้การรักษาตามอาการ โดยทั่วไปผู้ป่วยจะมีอาการประมาณ 2-4 สัปดาห์ แล้วจะมีอาการดีขึ้นเอง

AIDS-dementia complex (ADC)

ลักษณะทางคลินิก

ชื่ออื่นๆ ที่ใช้เรียกกัน ได้แก่ HIV dementia, HIV encephalitis, HIV encephalopathy, subacute encephalopathy, HIV-1-associated cognitive/motor complex อาการผิดปกติทางระบบประสาทในกลุ่มนี้ พบในระยะท้ายของโรค พบได้ร้อยละ 7-27⁽²⁴⁻²⁶⁾

อาการผิดปกติของ ADC แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ ความผิดปกติของ cognitive, motor และ behavior⁽²⁷⁾ โดยในระยะแรก ความผิดปกติดังกล่าว ได้แก่

- cognitive: impaired concentration, forgetfulness, slow mental
 - motor: loss of balance, unsteady gait, leg weakness
 - behavior: apathy, social withdrawal
- ดังนั้นในระยะนี้อาจถูกวินิจฉัยว่าเป็น depression ได้ ในบางครั้งอาจมีอาการของ acute mania ได้⁽²⁸⁾

การดำเนินโรค ผู้ป่วยจะมีอาการมากขึ้น อาจเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป หรือ stepwise progression (ตามตารางแสดง clinical staging ของ ADC) จนในระยะสุดท้ายไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้

ตารางที่ 1. ความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยแบ่งตามส่วนต่างๆ ของกายวิภาคศาสตร์

Brain

diffuse lesion

- AIDS dementia complex
- 2° infection : cryptococcosis, toxoplasmosis (encephalitic form), CMV encephalitis, Herpes encephalitis (*H.simplex*, *H.zoster*)
- metabolic encephalopathies

focal lesion

- toxoplasmosis
- 1° CNS lymphoma
- progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
- infections อื่นๆ : cryptococcosis, nocardiosis, aspergillosis, tuberculosis
- stroke

Meninges

- cryptococcal meningitis
- aseptic meningitis
- infections อื่นๆ : syphilis, *Listeria*, tuberculosis, CMV, Herpes virus

Spinal cord

- vacuolar myelopathy
- myelitis จาก acute seroconversion, Herpes zoster, HTLV-1
- spinal cord compression จาก lymphoma, infections

peripheral neuropathy

- distal symmetrical polyneuropathy
- inflammatory demyelinating polyneuropathy
- progressive lumbosacral polyradiculopathy
- mononeuritis multiplex

Myopathy

- polymyositis
 - zydovudine toxicity
-

ตารางที่ 2. แสดง clinical staging ของ ADC ⁽¹⁾

Stage 0 (normal)	Normal mental and motor function
Stage 0.5 (equivocal/ subclinical)	Absent, minimal, or equivocal symptoms without impairment of work or capacity to perform activities of daily living (ADL). Mild signs (snout response, slowed ocular or extremity movements) may be present. Gait and strength are normal.
Stage 1 (mild)	Able to perform all but the more demanding aspects of work or ADL but with unequivocal evidence (signs or symptoms that may include performance on neuropsychological testing) of functional intellectual or motor impairment. Can walk without assistance.
Stage 2 (moderate)	Able to perform basic activities of selfcare but cannot work or maintain the more demanding aspects of daily life. Ambulatory, but may require a single prop.
Stage 3 (severe)	Major intellectual incapacity (cannot follow news or personal events, cannot sustain complex conversation, considerable slowing of all output) or motor disability (cannot walk unassisted, usually with slowing and clumsiness of arms as well).
Stage 4 (end stage)	Nearly vegetative. Intellectual and social comprehension and output are at a rudimentary level. Nearly or absolutely mute. Paraparetic or paraplegic with urinary and fecal incontinence.

ข้อสังเกต

1. เมื่ออาการของ dementia เป็นมากขึ้น มักไม่พบอาการผิดปกติของ cortical function เช่น aphasia, apraxia, agnosia ดังนั้นจึงมีการจัด ADC เป็น subcortical dementia

2. ผู้ป่วยบางรายจะมีอาการของ vacuolar myelopathy ร่วมด้วย

การตรวจน้ำไขสันหลัง พบลักษณะผิดปกติแบบ aseptic meningitis มี total immunoglobulin สูงขึ้น, มี oligoclonal band ซึ่งไม่ใช่ลักษณะเฉพาะของโรค เพราะสามารถพบได้ในรายที่ไม่มีอาการ การตรวจพบ marker ของการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันสูงขึ้นไปในกรณีที่เกิดสาเหตุอื่นๆ ของสมองเสื่อมไม่พบ ได้แก่ beta2-micro-globulin, neopterin และ quinolinic acid (metabolite ของ tryptophan ซึ่งมีผลต่อสมอง) ช่วยในการสนับสนุนการวินิจฉัยโรค ⁽²⁹⁻³²⁾

การตรวจคอมพิวเตอร์สแกน, MRI ของสมอง พบลักษณะ cerebral atrophy, ventricular enlargement, diffuse or multifocal white matter abnormalities ^(27,33-34)

การตรวจทางพยาธิวิทยา พบความผิดปกติส่วนใหญ่อยู่ที่ white matter และ subcortical gray matter มองด้วยตาเปล่าพบบริเวณ centrum semiovale มีสีซีดทัวๆ ไป การตรวจทางจุลพยาธิ พบลักษณะที่สำคัญของโรค คือ multifoci ของ microglia, macrophage และ multinucleated giant cell ⁽³⁵⁻³⁹⁾

กลไกการเกิดโรค ยังไม่ทราบชัดเจน อาจเกิดจากเชื้อ HIV เอง หรือจาก cytokines ต่างๆ มีผู้เสนอว่า final common pathway ที่มีผลต่อสมอง ได้แก่ การไปกระตุ้น N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ^(40,41)

การวินิจฉัย เนื่องจากไม่มีลักษณะเฉพาะของโรค ดังนั้นจึงต้องใช้วิธีโดยต้องวินิจฉัยแยกโรคสาเหตุของสมองเสื่อมอื่นๆ ออกไปก่อนโดยเฉพาะการติดเชื้อ ร่วมกับการตรวจต่างๆ ดังกล่าวไว้แล้ว

การรักษา ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะ พบว่า การให้ antiretroviral drugs ช่วยทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นบ้าง โดยให้

- zidovudine \geq 1,000 มก.ต่อวัน^(42,43) หรือ
- dideoxyinosine 400 มก.ต่อวัน⁽⁴⁴⁾

ยาอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในการศึกษา เช่น nimodipine (calcium channel blocker), pentoxifylline (tumor necrosis factor antagonist), memantine (NMDA antagonist) เป็นต้น

Toxoplasmosis,

เกิดจากการติดเชื้อ *Toxoplasma gondii* โรคนี้เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุดของ focal lesion ของสมองในผู้ป่วยเอดส์ การเกิดโรค เชื่อว่าเกิดจากการ activation ของเชื้อที่แฝงอยู่ โรคนี้พบในผู้ป่วยที่มีจำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลบ.มม.

อาการและอาการแสดง จะเป็นแบบ subacute ได้แก่ ปวดศีรษะ (55%), confusion (52%), ไข้ (47%), ลมชัก (29%), focal neurological signs (69%) เช่น hemiparesis, ataxia, cranial nerve palsy

การวินิจฉัยที่แน่นอนคือ การทำ brain biopsy แต่ในทางปฏิบัติทำได้ลำบากดังนั้นสิ่งที่ใช้ในการวินิจฉัยโรค ได้แก่ การตรวจคอมพิวเตอร์สแกนของสมอง พบมีลักษณะ single หรือ multiple contrast-enhancing lesion (nodular or ring enhancement), ตรวจ antitoxoplasma antibody ในซีรัมให้ผลบวก และตอบสนองต่อการรักษา

ข้อควรทราบ

1. ลักษณะของคอมพิวเตอร์สแกนของสมอง ไม่มีลักษณะเฉพาะของโรค ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้ออื่น ๆ เช่น cryptococcoma, nocardiosis) และ 10° CNS lymphoma

2. antitoxoplasma antibody ให้ผลลบ ผู้ป่วยก็ยังมีโรคนี้ได้

การรักษาแบ่งออกเป็น acute และ maintenance therapy

acute therapy : pyrimethamine + sulfadiazine หรือ pyrimethamine + clindamycin

pyrimethamine ให้ loading dose 200 มก. ต่อวัน (แบ่งให้เช้า-เย็น) เป็นเวลา 1 วัน และต่อดังขนาด 50-75 มก. ต่อวัน (ให้วันละครั้ง)

* sulfadiazine ให้ loading dose 75 มก. ต่อวัน. (ไม่เกิน 4 กรัม) และต่อดังขนาด 4-6 กรัมต่อวัน (แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง)

* clindamycin ขนาด 2,400 มก. ต่อวัน (แบ่งให้ทางปาก หรือทางหลอดเลือดดำ วันละ 4 ครั้ง) ถึงวันละ 4,800 มก.ต่อวัน (แบ่งให้ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชม.)

ระยะเวลาที่ให้นาน 6 สัปดาห์

maintenance therapy : pyrimethamine 50 มก.ต่อวัน ร่วมกับ sulfadiazine 2-4 กรัมต่อวัน หรือ pyrimethamine (ขนาดเดียวกัน) ร่วมกับ clindamycin 1,200-1,800 มก.ต่อวัน

cryptococcal meningitis

เกิดจากเชื้อ *cryptococcus neoformans* เป็นโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคเอดส์ อาการและอาการแสดง ได้แก่อาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งมีลักษณะที่แตกต่างกับที่เกิดในผู้ป่วยที่ไม่ใช่เอดส์ ได้แก่

- acute manifestation พบได้บ่อยกว่า
- อาการคอแข็ง พบได้น้อยกว่า
- รอยโรคที่ผิวหนัง พบได้บ่อยกว่า
- extraneural infection พบได้บ่อยกว่า
- CXR มักเป็นลักษณะ diffuse bilateral interstitial infiltration
- fugemia พบได้บ่อยกว่า
- น้ำไขสันหลัง : จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว และโปรตีน พบได้ต่ำกว่า แต่พบจำนวนเชื้อ มากกว่ามาก
- ระดับ cryptococcal antigen titer พบได้สูงกว่าทั้งในซีรัม และน้ำไขสันหลัง
- ผลการรักษา อัตราการตายสูงกว่า และการกลับเป็นสูงกว่า

การรักษา แบ่งออกเป็น acute therapy และ suppressive therapy (เนื่องจากมีอัตราการกลับเป็นอีกสูง)

acute therapy ได้แก่ amphotericin B (0.5-1 มก./กก./วัน) +5-FC (75-150 มก./กก./วัน) โดยให้จนกว่าผลการเพาะเชื้อในน้ำไขสันหลังให้ผลลบหรืออย่างน้อย 2 สัปดาห์ (ถ้าผลการเพาะเชื้อให้ผลลบก่อน

2 สัปดาห์) แล้วเปลี่ยนเป็น itraconazole หรือ fluconazole ขนาด 400 มก. ต่อวัน จนครบ 6-10 สัปดาห์

manitenance therapy ได้แก่ itraconazole หรือ fluconazole ขนาด 200 - 400 มก. ต่อวัน ไปตลอด

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

เกิดจากการติดเชื้อ JC virus

อาการและอาการแสดง ได้แก่ ความผิดปกติของ mental status ร่วมกับความผิดปกติเฉพาะที่ของระบบประสาท เช่น hemiparesis, aphasia, visual field defect เป็นต้น⁽⁴⁵⁾

การตรวจคอมพิวเตอร์สแกนของสมอง พบ single หรือ multiple confluent, hypodense, nonenhancing lesion without mass effect พบมากที่บริเวณ parieto-occipital ของ white matter⁽⁴⁶⁾

การตรวจ MRI ของสมอง พบ multiple white matter lesions

การตรวจทางพยาธิวิทยา พบ white matter demyelination หลายตำแหน่ง พบมากบริเวณ gray-white matter junction การตรวจจุลพยาธิที่สำคัญ ได้แก่ พบ 'ballooned' oligodendroglia cell ขนาดใหญ่ ร่วมกับมี eosinophilic intranuclear inclusion ซึ่งประกอบด้วยเชื้อไวรัสจำนวนมาก⁽⁴⁷⁾

การรักษา ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ การรักษาที่อาจช่วยให้มีอาการดีขึ้นบ้าง ได้แก่ antiretroviral drug⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾, intravenous/intrathecal cytarabine (Ara-C)^(51,52)

พยากรณ์ของโรค โดยทั่วไปมักเสียชีวิตภายใน 3-6 เดือนหลังจากมีอาการ^(47,53,54) แต่บางรายอาจดีขึ้นเองได้⁽⁵⁵⁾

CMV encephalitis

พบในระยะท้ายของโรค ในผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 50 เซลล์/ลบ.มม.

อาการและอาการแสดง ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของระดับสติปัญญาอย่างรวดเร็ว การตรวจร่างกายพบ CMV retinitis จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย^(56,57)

มักพบความผิดปกติของ electrolyte ที่เข้าได้กับ adrenal insufficiency⁽⁵⁶⁾

การตรวจคอมพิวเตอร์สแกนของสมอง พบ hydrocephalus, periventricular หรือ meningeal enhancement^(56,58)

ปัจจุบันมีการใช้ PCR ตรวจหา DNA ของเชื้อในน้ำไขสันหลัง

การตรวจจุลพยาธิ ลักษณะผิดปกติที่พบ ได้แก่ microglia nodule ร่วมกับ CMV inclusion

การรักษา ยาที่ใช้ ได้แก่ ganciclovir, foscarnet⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾

พยากรณ์ของโรค โดยทั่วไป จะมีชีวิตอยู่อีกประมาณ 5 สัปดาห์เท่านั้น

Primary CNS lymphoma

ในอดีตโรคนี้พบน้อยมาก ปัจจุบันพบได้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มี CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลบ.มม.⁽⁶²⁻⁶⁶⁾

อาการและอาการแสดง ได้แก่ ปวดศีรษะ ลมชัก ความผิดปกติของ mental status และความผิดปกติเฉพาะที่ของระบบประสาท⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾

การตรวจคอมพิวเตอร์สแกนของสมอง พบ hyper- หรือ isodense lesion ที่มี ring หรือ nodular enhancement ร่วมกับ perilesional edema พบได้ทั้งก้อนเดี่ยว หรือหลายก้อน ซึ่งจะเห็นได้ว่าไม่มีลักษณะเฉพาะของโรค^(63,70)

การวินิจฉัยที่แน่นอน คือ การทำ brain biopsy และมักตรวจพบ Epstein-Barr virus ใน lymphoma tissue⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾

การรักษา ได้แก่ radiotherapy

พยากรณ์ของโรค ในรายที่ไม่ได้รับการรักษา จะมีชีวิตไม่เกิน 1 เดือนหลังการวินิจฉัย ในรายที่รักษา จะมีชีวิตนานขึ้นประมาณ 4-6 เดือน^(64,67-69,76)

Stroke⁽²⁾

พบได้ทั้ง hemorrhagic, thrombotic และ embolic stroke

- hemorrhagic stroke พบได้ในรายที่มี thrombocytopenia, metastatic Kaposi's sarcoma

- thrombotic stroke พบได้ในรายที่มี vasculitis

- embolic stroke พบได้ในรายที่มี infective

และ non-infective endocarditis

Myelopathy

อาการและอาการแสดง ได้แก่ อาการอ่อนแรงของขา ระบบความรู้สึกผิดปกติอุจจาระ/ปัสสาวะผิดปกติ การตรวจร่างกาย พบ spastic paraparesis, hyperreflexia
สาเหตุ:

- vacuolar myelopathy เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยที่สุด
- อื่นๆ เช่น toxoplasmosis⁽⁷⁷⁾, lymphoma⁽⁶²⁾, Herpes simplex และ Herpes zoster^(78,79), CMV, vit.B12 def.⁽⁸⁰⁾

Vacuolar myelopathy^(2,81-83)

พบได้ประมาณร้อยละ 20 และมักพบเป็นอาการหนึ่งใน ADC

กลไกการเกิดโรค เช่นเดียวกับ ADC

การตรวจทางจุลพยาธิพบมี demyelination และ vacuolization ของ myelin sheath ซึ่งเกิดจากการสะสมของ foamy macrophage และ microglia

การรักษา ไม่มีการรักษาเฉพาะ ยังไม่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ของ antiretroviral drug ดังนั้นการรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ ได้แก่ ยาลดเกร็งการฝึกถ่ายอุจจาระ/ปัสสาวะ และกายภาพบำบัด

Peripheral neuropathy

Distal symmetrical polyneuropathy (DSP)

เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มอาการของ peripheral neuropathy พบได้ประมาณร้อยละ 30-35 และพบในระยะท้ายของโรค

อาการและอาการแสดง ได้แก่ อาการปวดแสบร้อนของเท้าสองข้าง (burning feet) ซึ่งอาจเป็นมากจนผู้ป่วยไม่ยอมเดิน การตรวจร่างกายพบความผิดปกติเล็กน้อยเมื่อเทียบกับอาการ ได้แก่ เสียความรู้สึกของ pain, temperature แบบ stocking pattern, mild loss of vibration sensation, mild distal weakness และ ankle reflexes ลดลงหรือหายไป อาการจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไปใช้เวลาเป็นสัปดาห์หรือเดือน เมื่อโรคเป็นมากขึ้นจึงมีความผิดปกติของมือและแขน

การตรวจ EMG พบลักษณะ dying-back axonopathy

การตรวจน้ำไขสันหลัง พบอยู่ในเกณฑ์ปกติ^(84,85)

กลไกการเกิดโรค ยังไม่ทราบ อาจเกิดจาก cytokines ต่างๆ^(86,87) เนื่องจากพบ macrophage อยู่ในเส้นประสาท⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾

การวินิจฉัยแยกโรค สาเหตุอื่นๆ ที่ทำให้เกิด DSP เช่น ขาดวิตามิน เบาหวาน เหล้า ยาที่ใช้รักษา⁽⁹¹⁻⁹³⁾

สำหรับ DSP ที่เกิดจากยา antiretroviral drug อาการจะเกิดขึ้นเร็วกว่าที่เกิดจากโรคเอดส์เอง และเมื่อหยุดยา อาการจะค่อยๆ ดีขึ้น

การรักษา ได้แก่ การรักษาตามอาการ เช่น ยาแก้ปวด, amitriptyline, carbamazepine

Inflammatory demyelinating polyneuropathy (IDP)

พบได้ทั้งในระยะแรก และระยะท้ายของโรค อาการและอาการแสดง พบได้ทั้ง acute และ chronic form ซึ่งจะคล้ายคลึงกับ Guillain-Barre syndrome และ chronic DIP ตามลำดับ แต่มีข้อแตกต่างกับในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเอดส์ คือ การตรวจน้ำไขสันหลังจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวในน้ำไขสันหลังเพิ่มขึ้นได้ ซึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเอดส์มักจะไม่พบ

กลไกการเกิดโรค ถ้าพบในระยะแรก เชื่อว่าเกิดจาก autoimmune ถ้าเกิดในระยะท้าย เชื่อว่าเกิดจาก CMV⁽⁹⁴⁾

การรักษา เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเอดส์ ได้แก่ กายภาพบำบัด, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin และ corticosteroid^(84,95)

Progressive lumbosacral polyradiculopathy

อาการและอาการแสดง ได้แก่ อาการอ่อนแรงอย่างรวดเร็วของขาสองข้างและความรู้สึกผิดปกติบริเวณ sacral ตรวจร่างกายพบ flaccid paraparesis, areflexia, sensory loss และ urinary retention^(96,97)

การตรวจน้ำไขสันหลัง พบเซลล์ของการอักเสบมากเป็นจำนวนร้อยถึงหลายพันและพบเป็นเซลล์โพล์มอร์โฟนิวเคลียสได้^(97,98)

สาเหตุ เชื่อว่าเกิดจากการติดเชื้อ CMV ที่ nerve root^(60,96,99,100) สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ neurosyphilis⁽¹⁰¹⁾, leptomenigeal lymphoma^(97,102) และ tuberculosis⁽¹⁰³⁾

การรักษา ได้แก่ ยา ganciclovir และ foscarnet ผู้ป่วยจะมีอาการคงที่ หรือดีขึ้นได้^(60,98-100)

Mononeuritis multiplex

พบได้ทั้งในระยะแรก และระยะท้ายของโรค ในรายที่เกิดในระยะท้าย เชื่อว่าเกิดจาก CMV

อาการและอาการแสดง พบได้ทั้งความผิดปกติของ cranial nerve เช่น CN VII, CN X และ peripheral nerve อาจเป็นเส้นเดียวหรือหลายเส้นก็ได้

การรักษาและพยากรณ์ของโรค ถ้าเกิดในระยะแรก อาการโดยทั่วไป จะมีอาการดีขึ้นเองโดยไม่ต้องรักษา⁽¹⁰⁴⁾ ถ้าเกิดในระยะท้ายของโรค จะมีเส้นประสาทผิดปกติหลายเส้น จนกลายเป็นทั้งสองข้างได้⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ ในระยะนี้อาจมีอาการดีขึ้นได้ด้วย ganciclovir⁽¹⁰⁵⁾

Myopathy

อาการและอาการแสดง ได้แก่ proximal muscle weakness, myalgia โดยระบบความรู้สึกและรีเฟลกซ์ปกติ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ ร่วมกับ ตรวจพบ muscle enzyme สูงขึ้น การตรวจ EMG เข้าได้กับ myopathy การตรวจ muscle biopsy พบเซลล์แห่งการอักเสบที่เข้าได้กับ polymyositis (แต่พบน้อยกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเอดส์)⁽¹¹⁰⁾

กลไกการเกิดโรค ไม่ทราบ อาจเกิดจาก autoimmune

สาเหตุอื่นๆ ของ myopathy ได้แก่ การติดเชื้อต่างๆ (เช่น toxoplasmosis⁽¹¹¹⁾, CMV⁽¹¹²⁾, cryptococcosis⁽¹¹³⁾, MAC⁽¹¹³⁾ และ

Staph.aureus⁽¹¹⁴⁾) และจากยา zydovudine⁽¹¹⁵⁻¹¹⁷⁾

ในกรณีที่เกิดจากยานี้ จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาไปนานมากกว่า 6 เดือน การตรวจ muscle biopsy พบลักษณะ 'ragged-red fiber' ซึ่งเป็นลักษณะของ mitochondrial dysfunction⁽¹¹⁸⁾

การรักษา ได้แก่ prednisolone⁽¹¹⁹⁾ เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่ใช่โรคเอดส์ ในรายที่เกิดจากยา zidovudine เมื่อหยุดยา จะค่อยๆ มีอาการดีขึ้น

สรุป จากที่กล่าวมาทั้งหมด โรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ได้แก่ ADC, toxoplasmosis, cryptococcal meningitis และ distal symmetrical polyneuropathy

ตารางที่ 2. Neurologic manifestations of HIV infection

Diagnosis	CD4+ Count	Presenting Symptoms	Neurologic Signs	Diagnostic Studies	Therapy
HIV dementia	<200	Memory loss, gait disorder, behavioral change	Dementia, spasticity, psychosis	CT/MRI: brain atrophy, white matter abnormalities; CSF: increased beta2-microglobulin	High-dose zidovudine, clinical trial
Toxoplasma encephalitis	<200	Headache, fever, confusion, lethargy, seizures	Dementia, ataxia, hemiparesis	Serum Toxoplasma antibodies; CT/MRI: multiple enhancing lesion, edema	Pyrimethamine, sulfadiazine; clindamycin
CNS lymphoma	<100	Headache, confusion, lethargy, memory loss, seizures	Dementia, hemiparesis, aphasia	CT/MRI: enhancing lesions (especially if single); stereotactic biopsy	Radiotherapy
Progressive multifocal leukoencephalopathy	<100	Lethargy, confusion, weakness	Hemiparesis, ataxia, visual disturbance	CT/MRI: multiple hypodense, nonenhancing white matter lesions; stereotactic biopsy	High-dose zidovudine, Ara-C(IV,IT); clinical trial
CMV encephalitis	<50	Rapidly progressive confusion, apathy, weakness	Dementia, cranial neuropathies, spasticity, electrolyte abnormalities	CT, MRI: periventricular meningeal abnormalities; CSF: CMV culture, PCR;	Ganciclovir, foscarnet
<i>Cryptococcus neoformans</i> meningitis	<200	Fever, headache, neck stiffness, memory loss	Lethargy, confusion, meningeal signs, cranial nerve palsies	CSF India ink, serum and CSF <i>Cryptococcus neoformans</i> antigen and culture	amphotericin B (plus or minus flucytosine), fluconazole

Diagnosis	CD4+ Count,	Presenting Symptoms	Neurologic Signs	Diagnostic Studies	Therapy
Neurosyphilis	Any	Headache, memory loss, visual disturbances	Dementia, stroke, meningeal or myelopathic signs, cranial nerve palsies	CSF: increased leukocyte count, increased protein, serum and CSF VDRL	IV penicillin (plus probenecid)
Vacuolar myelopathy	<200	Gait dysfunction, lower extremity weakness and stiffness, urinary dysfunction	Spastic paraparesis, Babinski signs, sensory abnormalities	MRI/CSF: normal or nonspecific abnormalities	Baclofen, physical therapy
Distal symmetrical polyneuropathy	<200	Distal numbness, paresthesias, pain	Stocking-glove sensory loss, decreased ankle reflexes	EMG: distal axonopathy	Neurotoxin with-drawal, analgesics, tricyclic antidepressants, anticonvulsants, capsaicin
Inflammatory demyelinating polyneuropathy	>500, <50	Progressive weakness, paresthesias	Weakness, areflexia, mild sensory loss	CSF: increased leukocyte count, elevated protein; EMG: demyelination	Early (increased CD4 count): plasmapheresis, IVIg, steroids; late (decreased CD4 count): ganciclovir
Mononeuropathy multiplex	>500, <50	Facial weakness, foot drop, wrist drop	Multifocal cranial and peripheral neuropathies	EMG: multifocal axonal neuropathy; nerve biopsy: inflammation, vasculitis, CMV inclusions	Early: none; late: ganciclovir

Diagnosis	CD4+ Count,	Presenting Symptoms	Neurologic Signs	Diagnostic Studies	Therapy
Progressive polyradiculopathy	<50	Lower extremity weakness, paresthesias, urinary dysfunction	Flaccid paraparesis, saddle anesthesia, decreased reflexes, urinary retention	CSF: increased leukocytes (PMNs), CMV culture, PCR; EMG: polyradiculopathy	Ganciclovir, foscarnet
Myopathy	Any	Muscle weakness, myalgia, weight loss	Proximal muscle weakness	Increased creatine kinase; EMG: irritative myopathy; biopsy: myofiber degeneration, inflammation, inclusions	Zidovudine reduction or withdrawal, corticosteroids

เอกสารอ้างอิง

1. Fauci AS, Lane HC. Human immunodeficiency virus (HIV) disease: AIDS and related disorder. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th edition. New York : Mcgraw-Hill, Inc, 1994: 1566-1618.
2. Evans BK, Donley DK, Whitaker JN. Neurological manifestations of infection with the human immunodeficiency viruses. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. *Infections of the central nervous system*. New York: Raven Press, 1991: 201-32.
3. Lery JA, Shimabukuro J, McHugh T, et al. AIDS-associated (ARV) can productively infect other cells besides human T helper cells. *Virology* 1985;147:441-8.
4. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helperinducer T lymphocytes. *Science* 1984;225:59-63.
5. Nicholson JKA, Cross GD, Callaway CS, et al. In vitro infection of human monocytes with human T lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV). *J Immunol* 1986;137:323-9.
6. Ho DD, Rota TR, Hirsch MS. Infection of monocyte/macrophages by human T lymphotropic virus type III. *J Clin Invest* 1986;77: 1712-5.
7. Gartner S, Markovits P, Markovitz DM, et al. The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection. *Science* 1986;233: 215-8.
8. Stanley SK, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1203-17.
9. McKeating JA, Griffiths PD, Weiss RA. HIV susceptibility conferred to human fibroblasts by cytomegalovirus-induced Fc receptor. *Nature* 1990;343:659-61.
10. Homsy J, Meyer M, Tatenno M, et al. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells. *Nature* 1989;244:1357-60.
11. Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al. 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* 1985;313:1493-7.
12. Resnick L, DiMarzo-Veronese F, Schupbach J, et al. Intra-blood-brain-barrier synthesis of HTLV-III-specific IgG in patients with neurologic symptoms associated with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1985;313:1498-504.
13. Reboul J, Schuller E, Pialoux G, et al. Immunoglobulins and complement components in 37 patients infected by HIV-1 virus: comparison of general (systemic) and intrathecal immunity. *J Neurol Sci* 1989;89:243-2.
14. Gallo P, Frei K, Rordorf C, et al. Human immunodeficiency virus type I (HIV-1) infection of the central nervous system: an evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 1989;23:109-16.
15. Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, et al. Cerebrospinal fluid beta2-microglobulin in patients infected with human immunodeficiency virus. *Neurology* 1989;39:830-4.
16. Koenig S, Gendelman HE, Orenstein JM, et al. Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy. *Science* 1986;233:1089-93.
17. Perry VH, Gordon S. Macrophages and microglia in the nervous system. *TINS* 1988;11:273-7.

18. Funke I, Hahn A, Rieber EP, *et al.* The cellular receptor (CD4) of the human immunodeficiency virus is expressed on neurons and glial cells in human brain. *J Exp Med* 1987;165:1230-5.
19. Gyorkey F, Melnick JL, Gyorkey P. Human immunodeficiency virus in brain biopsies of patients with AIDS and progressive encephalopathy. *J Infect Dis* 1987;155:870-6.
20. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) : experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62:475-95.
21. Fischer P, Enzensberger W. Neurological complications in AIDS. *J Neurol* 1987;234: 269-79.
22. Malouf R, Jacquette G, Dobkin J, *et al.* Neurologic disease in human immunodeficiency virusinfected drug abusers. *Arch Neurol* 1990; 47: 1002-7.
23. Carne CA, Tedder RS, Smith A, *et al.* Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 1985;ii:1206-8.
24. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:407-37.
25. Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:41-64.
26. Portegies P, Enting RH, de Gans J, *et al.* Presentation and course of AIDS dementia complex: 10 years of follow-up in Amsterdam. The Netherlands. *AIDS* 1993;7:669-75.
27. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-24.
28. Evans DL, Perkins DO. The clinical psychiatry of AIDS. *Curr Opin Psychiatry* 1990;3:96-102.
29. McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, *et al.* The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid B2-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1992;42:1707-12.
30. Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, *et al.* Cerebrospinal fluid B2-microglobulin in patients infected with human immunodeficiency virus. *Neurology* 1989;39:830-4.
31. Brew BJ, Bhalla RB, Fleisher M, *et al.* Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Ann Neurol* 1990;28:556-60.
32. Heyes MP, Brew BJ, Martin A, *et al.* Quinolinic acid in cerebrospinal fluid and serum in HIV-1 infection: relationship to clinical and neurological status. *Ann Neurol* 1991;29:202-9.
33. Post MJ, Tate LG, Quencer RM, *et al.* CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. *AJR* 1988;151:373-80.
34. Olsen WL, Longo FM, Mills CM, *et al.* White matter disease in AIDS : findings at MR imaging. *Radiology* 1988;164:445-8.
35. Walker DG, Itagaki S, Berry K, *et al.* Examination of brains of AIDS cases for human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus nucleic acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:583-90.
36. Lantos PL, McLaughlin JE, Scholtz CL, *et al.* Neuropathology of the brain in HIV infection. *Lancet* 1989;i:309-11.
37. Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA, *et al.* Cellular localization of the AIDS retrovirus infection within the brains of acquired immune deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:7089-93.
38. de la Monte SM, Ho DD, Schooley RT, *et al.* Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III infection. *Neurology* 1987; 37:562-9.

39. Navia BA, Cho ES, Petito CK, *et al.* The AIDS dementia complex:II. Neuropathology. *Ann Neurol* 1986;19:525-35.
40. Epstein LG, Gendelman HE. Human immunodeficiency virus type 1 infection of the nervous system: pathogenetic mechanisms. *Ann Neurol* 1993;33:429-36.
41. Lipton SA. Models of neuronal injury in AIDS: another role for the NMDA receptor? *Trends Neurosci* 1992;15:75-9.
42. Sidtis JJ, Gatsonis C, Price RW, *et al.* Zidovudine treatment of the AIDS dementia complex: results of a placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 1993;33:343-9.
43. Schmitt FA, Bigley JW, Mckinnis R, *et al.* Neuropsychological outcome of zidovudine (AZT) treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1988; 319:1573-8.
44. Yarchoan R, Pluda JM, Thomas RV, *et al.* Long-term toxicity/activity profile of 2',3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1990;336:26-9.
45. Miller JR, Barrett RE, Britton CB, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. *N Engl J Med* 1982;307:1436-8.
46. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* 1993;187:233-40.
47. von Einsiedel RW, Fife TD, Aksamit AJ, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: a clinicopathological study and review of the literature. *J Neurol* 1993;240:391-406.
48. Fiala M, Cone LA, Cohen N, *et al.* Responses of neurologic complications of AIDS to 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9- (1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. 1. Clinical features. *Rev Infect Dis* 1988;10:250-6.
49. Conway B, Halliday WC, Brunham RC. Human immunodeficiency virus-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: apparent response to 3'-azido-3'-deoxythymidine. *Rev Infect Dis* 1990;12:479-82.
50. Garrote FJ, Molina JA, Lacambra C, *et al.* The inefficacy of zidovudine (AZT) in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Rev Clin Esp* 1990;187: 404-7.
51. Portegies P, Algra PR, Hollak CE, *et al.* Response to cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS [Letter]. *Lancet* 1991;337:680-1.
52. Nicoli F, Chave B, Peragut JC, *et al.* Efficacy of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS [Letter]. *Lancet* 1992; 339:306.
53. Berger JR, Kaszovitz B, Post JD, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* 1987;107:78-87.
54. Karahalios D, Breit R, Del Canto MC, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection: lack of impact of early diagnosis by stereotactic brain biopsy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:1030-8.
55. Berger JR, Mucke L. Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1998; 38:1060-5.

56. Holland NR, Power C, Mathews VP, *et al.* Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994;44(3 pt 1):507-14.
57. Faber DW, Wiley CA, Lynn GB, *et al.* Role of HIV and CMV in the pathogenesis of retinitis and retinal vasculopathy in AIDS patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2345-53.
58. Post MJ, Hensley GT, Moskowitz LB, *et al.* Cytomegalic inclusion virus encephalitis in patients with AIDS: CT, clinical, and pathologic correlation. *AJR* 1986;146:1229-34.
59. Novak IS, Trujillo JR, Rivera VM, *et al.* Ganciclovir in the treatment of CMV infection in AIDS patients with neurologic complications. *Neurology* 1989;39(suppl 1):379-80.
60. Kim YS, Hollander H. Poly-radiculopathy due to cytomegalovirus: report of two cases in which improvement occurred after prolonged therapy and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1993;17:32-7.
61. Manji H, Malin A, Connolly S. CMV polyradiculopathy in AIDS suggests new strategies in treatment [Letter]. *Genitourin Med* 1992; 68:192.
62. Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, *et al.* Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-18.
63. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1986;20:566-72.
64. Galetto G, Levine A. AIDS-associated primary central nervous system lymphoma. Oncology Core Committee, AIDS Clinical Trials Group. *JAMA* 1993;269:92-3.
65. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, *et al.* Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:276-82.
66. Levine A. Lymphoma related to human immunodeficiency virus: the epidemic shifts [Editorial]. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:662-3.
67. Gill PS, Levine AM, Meyer PR, *et al.* Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunologic, and pathologic features. *Am J Med* 1985;78:742-8.
68. Baumgartner JE, Rachlin JR, Beckstead JH, *et al.* Primary central nervous system lymphomas: natural history and response to radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Neurosurg* 1990;73: 206-11.
69. Formenti SC, Gill PS, Lean E, *et al.* Primary central nervous system lymphoma in AIDS. Results of radiation therapy. *Cancer* 1989;63:1101-7.
70. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720-4.
71. Rosenberg NL, Hochberg FH, Miller G, *et al.* Primary central nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus in a patient with acquired immune syndrome. *Ann Neurol* 1986;20: 98-102.
72. Bashir RM, Harris NL, Hochberg FH, *et al.* Detection of Epstein-Barr virus in CNS lymphomas by in-situ hybridization. *Neurology* 1989;39:813-7.
73. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann M, *et al.* AIDS-related lymphoma. Histopathology, immuno-phenotype, and association with Epstein-Barr virus as demonstrated by in situ nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138:149-63.

74. Meeker TC, Shiramizu B, Kaplan L, et al. Evidence for molecular subtypes of HIV-associated lymphoma: division into peripheral monoclonal, polyclonal and central nervous system lymphoma. *AIDS* 1991;5:669-74.
75. Morgello S. Epstein-Barr and human immunodeficiency viruses in acquired immunodeficiency syndrome-related primary central nervous system lymphoma. *Am J Pathol* 1992;141:441-50.
76. Nisce LZ, Kaufmann T, Metroka C. Radiation therapy in patients with AIDS-related central nervous system lymphomas [Letter]. *JAMA* 1992;267:1921-2.
77. Herskovitz S, Siegel SE, Schneider AT, et al. Spinal cord toxoplasmosis in AIDS. *Neurology* 1989;39:1552-3.
78. Gonzales MF, Davis RL. Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988;14:45-63.
79. Britton CB, Mesa-Tejada R, Fenoglio CM, et al. A new complication of AIDS: thoracic myelitis caused by herpes simplex virus. *Neurology* 1985;35:1071-4.
80. Kiebertz KD, Giang DW, Schiffer RB, et al. Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection. Association with neurological dysfunction. *Arch Neurol* 1991;48:312-14.
81. Mahieux F, Gray F, Fenelon G, et al. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:270-4.
82. Rosenblum M, Scheck AC, Cronin K, et al. Dissociation of AIDS-related vacuolar myelopathy and productive HIV-1 infection of the spinal cord. *Neurology* 1989;39:892-6.
83. Tyor WR, Glass JD, Baumrind N, et al. Cytokine expression of macrophages in HIV-1-associated vacuolar myelopathy. *Neurology* 1993;43:1002-9.
84. Cornblath DR, McArthur JC, Kennedy PGE, et al. Inflammatory demyelinating peripheral neuropathies associated with human T-cell lymphotropic virus type III infection. *Ann Neurol* 1987;21:32-40.
85. Charnock E, Newton N. Case report: AIDS peripheral neuropathy. *Am J Med Sci* 1989;298:256-60.
86. Wesselingh SL, Power C, Fox R, et al. Cytokine mRNA expression in HIV-associated neurological disease [Abstract]. *Neurology* 1993;43 (suppl 2):A291.
87. Griffin JW, Wesselingh S, Oaklander AL, et al. mRNA fingerprinting of cytokines and growth factors: a new means of characterizing nerve biopsies [Abstract]. *Neurology* 1993; 43 (suppl2): A232.
88. Griffin JW, Crawford TO, Tyor WR, et al. Predominantly sensory neuropathy in AIDS: Distal axonal degeneration and unmyelinated fiber loss. *Neurology* 1991;41(suppl 1):374.
89. de la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, et al. Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:485-92.
90. Mah V, Vartavarian LM, Akers MA, et al. Abnormalities of peripheral nerve in patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1988;24:713-7.
91. Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA, et al. Once-daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1990;322:1340-5.

92. Lambert JS, Seidlin M, Reichman RC, et al. 2'-3'-dideoxy-yinosine (ddl) in patients with the acquire immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. A phase I trial. *N Engl J Med* 1990;322:1333-40.
93. Kiebertz KD, Seidlin M, Lambert JS, et al. Extended followup of peripheral neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with dideoxyinosine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5:60-4.
94. Morgello S, Simpson DM. Multifocal cytomegalovirus demyelinating polyneuropathy associated with AIDS. *Muscle Nerve* 1994;17:176-82.
95. de la Monte SM, Gabuzda DH, Ho DD, et al. Peripheral neuropathy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:485-92.
96. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel II, et al. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986;36:912-6.
97. So YT, Olney RK. Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol* 1994;35:53-8.
98. de Gans J, Portegies P, Tiessens G, et al. Therapy for cytomegalovirus polyradiculomyelitis in patients with AIDS: treatment with ganciclovir. *AIDS* 1990;4:421-5.
99. Miller RG, Storey JR, Greco CM. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 1990;40:569-74.
100. Behar R, Wiley C, McCutchan JA. Cytomegalovirus polyradiculo neuropathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1987;37:557-61.
101. Lanska MJ, Lanska DJ, Schmidley JW. Syphilitic polyradiculopathy in an HIV-positive man. *Neurology* 1988;38:1297-301.
102. Leger JM, Henin D, Belic L, et al. Lymphoma-induced polyradiculopathy in AIDS: two cases. *J Neurol* 1992;239:132-4.
103. Botzel K. Tuberculous radiculomyelitis-good response to therapy only in early detection. *Nervenarzt* 1993;64:282-3.
104. So YT, Olney RK. The natural history of mononeuritis multiplex and simplex in HIV infection. *Neurology* 1991;41(suppl 1):375.
105. Said G, Lacroix C, Chemouilli P, et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991;29:139-46.
106. Lange DJ, Britton CB, Younger DS, et al. The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol* 1988;45:1084-8.
107. Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988;24:79-84.
108. Simpson DM, Citak KA, Godfrey E, et al. Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine: can their effects be distinguished? *Neurology* 1993;43:971-6.
109. Simpson DM, Bender AN, Farraye J, et al. Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy. *Neurology* 1990;40(3 Pt 1):535-8.
110. Simpson DM, Wolfe DE. Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment [Editorial]. *AIDS* 1991;5:917-26.
111. Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F, et al. Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1992;32:535-42.

112. Ho HW, Bayley R, Rhee JM, *et al.* Neuro-muscular pathology in patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS): an autopsy study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989;48:382.
113. Wrzolek MA, Sher JH, Kozlowski PB, *et al.* Skeletal muscle pathology in AIDS: an autopsy study. *Muscle Nerve* 1990;13:508-15.
114. Belec L, Di Costanzo B, Georges AJ, *et al.* HIV infection in African patients with tropical pyomyositis. *AIDS* 1991;5:234.
115. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med.* 1990; 322:1098-105.
116. Bessen LJ, Greene JB, Louie E, *et al.* Severe polymyositislike syndrome associated with zidovudine therapy of AID and ARC [Letter]. *N Engl J Med* 1988;318:708.
117. Helbert M, Fletcher T, Poddle B, *et al.* Zidovudine-associated myopathy [Letter]. *Lancet* 1988;2:689-90.
118. Pezeshkpour G, Dalakas M. A comparative study of the electron microscopic findings in the muscle biopsy specimens from patients with myopathies due to AZT and human immunodeficiency virus [Abstract]. *Neurology* 1990;1(Suppl):237.
119. Hassett J, Tagliati M, Godbold J, *et al.* A placebo-controlled study of prednisone in HIV-associated myopathy [Abstract]. *Neurology* 1994;44(suppl 2):A250.