

# جنبه‌های پزشکی، بهداشتی و اجتماعی HIV/AIDS

## عوارض عصبی ایدز

فهرست مطالب گفتار چهارم / دکتر داریوش افشاری

۷۷	.....	مقدمه
۷۷	.....	از رتروویروس، ۲ خانواده بزرگ وجود دارد :
۷۹	.....	I - اختلالات نورولوژیک در عفونت اولیه و حاد HIV
۷۹	.....	سندرم‌های نورولوژیک در HIV اولیه عفونت حاد
۷۹	.....	II - سندرم‌های نورولوژیک HIV اولیه در بیماری مزمن HIV
۸۰	.....	پلئوسیتوز مننژیال :
۸۰	.....	سندرم‌های مغزی ارگانیک :
۸۲	.....	قوی ترین معیار در پیشگویی ADC در چندین مطالعه شامل :
۸۲	.....	سندرم عروقی مغزی (Stroke Syndrome)
۸۳	.....	اختلالات تشنجی :
۸۳	.....	دژنراسیون مولتی سیستم :
۸۳	.....	میلوپاتی پیشرونده مزمن :
۸۴	.....	نروپاتی محیطی و اتونومیک :
۸۴	.....	میوپاتی :
۸۵	.....	III - عفونت‌های فرصت طلب و نتوپلاسم‌ها :
۸۵	.....	سندرم‌های نورولوژیک در HIV+، AIDS با عفونت‌های فرصت طلب و نتوپلاسم
۸۶	.....	لپتومننژیت :
۸۷	.....	لکوآنسفالوپاتی پیش رونده چندکانونی (PML)
۸۹	.....	سندروم‌های ناشی از عوارض داروها (Drug Induced Syndromes)
۸۹	.....	ارزیابی تشخیصی (Diagnostic Evaluation)
۸۹	.....	مطالعات تشخیصی دیگر در افراد HIV+ :
۹۰	.....	درمان سیروپروکونوز AIDS
۹۱	.....	منابع:

## عوارض عصبی ایدز

### دکتر داریوش افشاری

گروه آموزشی نرولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

#### مقدمه

در سال ۱۹۸۱، اولین بار از نظر بالینی AIDS تشخیص داده شده و در سال ۱۹۸۳، HIV-I به عنوان عامل AIDS از لنفوسیت‌های خون محیطی انسان جدا شد.

عامل AIDS از گروه رتروویروس‌ها می‌باشد این گروه از ویروس‌ها از گروه RNA-Virus است و به علت دارا بودن آنزیم Reverse Transcriptase قادرند جریان اطلاعات ژنتیکی را معکوس کنند و انتقال اطلاعات ژنتیکی از RNA به DNA میزبان صورت گیرد.

#### از رتروویروس، ۲ خانواده بزرگ وجود دارد:

(۱) لتی ویروس Lenti Viruses که مهمترین این گروه HIV است.

(۲) اونکوروناویروس Viruses Oncorna که شامل HTLV که نوع HTLV-I عامل پاراپارازی اسپاستیک تروپیکال و HTLV-II که عامل لنفوم و لوکمی T-cell مزمن می‌باشد.

HIV را HTLV-III هم می‌نامند ولی بر اساس قرار داد بین المللی به عنوان HIV شناخته شده است و در برخی از منابع به صورت HIV-I نامگذاری شده است. زیرا یک نوع ویروس مشابه در آفریقای غربی باعث AIDS می‌شود که به عنوان HIV-II شناخته شده است و بایستی این دو نوع ویروس را افتراق داد.

HIV باعث سرکوب شدید سیستم ایمنی سلولار می‌شود و لذا به صورت آنرژی جلدی، لنفوپنی، معکوس شدن TH/TS و دقیق تر CD4/CD8 لنفوسیت می‌گردد و اختلال شدید سیستم ایمنی منجر به انواع عفونت‌های فرصت طلب و نئوپلاسم‌های غیر معمول می‌گردد. هیچیک از ارگان‌های بدن در مقابل IDSA مقاوم نیستند و تمام CNS، PNS و ریشه‌های عصبی می‌تواند در AIDS درگیر شود. سیستم عصبی به اختلالات ناشی از ضعف ایمنی حساس بوده و هم خود HIV می‌تواند مستقیم به سیستم عصبی حمله ور شده و آن را

درگیر کند .

گرچه اطلاعات علمی ثابت کرده است که AIDS ناشی از HIV است ولی در سال ۱۹۹۲ ، ۳۵ مورد لنفوسیتی (CD۴) AIDS در آمریکا و ۶ مورد در کشورهای دیگر با HIV منفی گزارش شده است و لذا برای اتیولوژی AIDS تئوریهای دیگر مثل عوامل توکسین و یا عامل ناشناخته دیگر هم مطرح شده است .

وقتی که HIV وارد بدن شد یک ویرمی اولیه رخ می‌دهد که عفونت اولیه HIV گویند و با ایجاد یک پاسخ ایمنی اولیه بر ضد HIV که ابتدا IgM و در مرحله بعدی IgG می‌باشد در طی ۲-۶ هفته باعث کنترل ویرمی HIV می‌شود و ندرتا Ab ضد HIV تا ماهها در بدن ایجاد نمی‌شود و ندرتا پاسخ ایمنی ضد HIV بوجود نمی‌آید .

پس از یک دوره نهفتگی (ماهها و سالها) HIV مجدداً تکثیر می‌یابد و باعث درگیری مختلف می‌شود که AIDS گویند . با ورود HIV به بدن فعالیت سیستم ایمنی بر ضد ویروس شروع می‌شود و همگام با آن اختلال فعالیت سیستم ایمنی هم شروع می‌گردد. یعنی در AIDS یک Clinical latency وجود دارد و در اصل یک Biologic Latency مشاهده می‌شود و اختلال سیستم ایمنی از بدو ورود ویروس شروع شده و حالت پیشرونده دارد.

در کل، در AIDS یک مرحله حاد اولیه بیماری وجود دارد که میتواند هیچ تظاهراتی نداشته باشد و یا یک سندرم بالینی خود محدود شونده ایجاد کند و یک مرحله بیماری تاخیری مزمن و پیشرونده .

سیستم عصبی هم در مرحله حاد اولیه HIV و هم در مرحله تاخیری بیماری AIDS می‌تواند مورد تهاجم قرار گیرد ، در بررسی بالینی ۷۰٪ AIDS ، سیستم عصبی درگیر است و در اتوپسی ۹۰-۸۰ درصد موارد درگیری مشاهده می‌شود ، ۲۰-۱۰ درصد بیماران AIDS ، با اولین علامت درگیری سیستم عصبی مشخص می‌شوند و بطور ناشیایی CNS تنها سیستم درگیر Chronic AIDS میباشد و عامل مرگ است. HIV با مکانیسم ناشناخته وارد مغز می‌شود ولی احتمال اتصال سلولار و یا عبور از BBB توسط ماکروفاژهای آلوده وجود دارد ویروس مورد بحث در مغز به سلول‌های میکروگلیال تهاجم پیدا می‌کند ولی به سلول‌های عصبی (نورون) و سلول‌های گلیال تهاجم نمی‌یابد هر چند که گیرنده‌های Chemokine و D۴ در این گروه سلول هم وجود دارد .

شیوع بالای درگیری عصبی با HIV برخی HIV را به عنوان Neurotropic Virus نام نهاده اند ولی منظور ویروس نوروتروپ یعنی حساسیت انتخابی و لانه‌گزینی ویروس در نورون می‌باشد در صورتیکه به نظر می‌رسد علت درگیری بالایی عصبی در HIV ازمان عفونت و کاشته شدن مداوم ویروس در C.N.S باشد .

مکانیسم آسیب عصبی در AIDS غیر مستقیم است ، آزاد سازی ستیوکین‌ها از منوسیت و ماکروفاژهای

آلوده و اسیدهای آمینه تحریک رادیکال‌های آزاد، افزایش کلسیم داخل سلول، فاکتور فعال کننده پلاکت، آراشیدونیک اسید و آنتی بادی مطرح است.

## I - اختلالات نورولوژیک در عفونت اولیه و حاد HIV

تمام سطوح Neuraxis درگیر می‌شود و این سندرم از اختلالات ویرال دیگر قابل افتراق نیست، این اختلالات حاد، خود محدود شونده بوده و اغلب با بهبودی کامل همراه است.

### سندرم‌های نورولوژیک در HIV اولیه عفونت حاد

(۱) مننژیت آسپتیک حاد (۲) آنفالوپاتی حاد (۳) لکوآنسفالیت (۴) تشنج (فوکال - ژنرالیزه) (۵) میلیت عرضی (۶) نوروپاتی محیطی و کرانیال (۷) فلج Bell, GBS, CIDP پلی میوزیت (۸) میوگلوبینوری (۹) نوریت براهیکال (۱۰) Ganglioneuritis (اختلالات) CSF پلئوسیتوز تا  $200 \text{ Cell/mm}^3$  و باند اولیگوکلونال سندرم HIV را از اختلالات Postinfectious افتراق می‌دهد.

مسئله مهم این است که ممکن است HIV Ab منفی باشد، لذا بایستی تست را چندین هفته دیگر تکرار کرد. اگر عفونت HIV قویا مطرح باشد بایستی آنتی ژن Viral Load, P۲۴ در صورت HIV Ab منفی بررسی شود.

تشخیص در این مرحله مهم است زیرا مصرف داروهای ضد ویروس در این مرحله سریعاً میزان شدت ویرمی را کاهش می‌دهد هر چند که اثر دراز مدت با این درمان ناشناخته است. سندرم نورولوژیک حاد HIV خود محدود شونده است و نیاز به درمان خاصی ندارند ولی پلاسمافرزیس و IV IgG در درمان GBS و کورتون در پولی میوزیت، کاربرد دارد.

در مرحله عفونت مزمن HIV، اختلالات نورولوژیک ممکن است با بیماری HIV سیستمیک همراه باشد و یا به درگیری ثانویه (عفونت فرصت طلب، بدخیمی‌ها ۰۰۰) مبتلا شود.

## II - سندرم‌های نورولوژیک HIV اولیه در بیماری مزمن HIV

(۱) پلئوسیتوز مننژیال مداوم و یا عود کننده با یا بدون سمپتوم مننژیال

(۲) سندرم‌های مغزی ارگانیک

الف) دمانس پیشرونده و یا تثبیت شده (غیرپیشرونده) با یا بدون علائم نورولوژیک.

ب) اختلال تفکر و ذکاوت خفیف که فقط در تست‌های نوروسایکولوژیک مثبت است.

ج) اختلالات روانی ارگانیک.

(۳) سندرم عروقی مغزی.

- (۴) آتاکسی مخچه ای .  
 (۵) اختلالات تشنجی .  
 (۶) دژنراسیون مولتی سیستم .  
 (۷) میلوپاتی پیشرونده مزمن .  
 (۸) بیماری سلول‌های شاخ قدامی .  
 (۹) نوروپاتی محیطی و نوروپاتی کرانیال کری / فلج بلز .  
 الف ( CIDP ) پولی نوروپاتی التهابی و دمیالینیزان مزمن .  
 ب) نوروپاتی حسی سیمتریک دیستال .  
 ج) منونوروپاتی مولتیپلکس .  
 (۱۰) نوروپاتی اتونومیک .  
 (۱۱) میوپاتی .

### پلئوسیتوز مننژیال :

اغلب پلئوسیتوز مننژیال بدون علامت است . معیار تشخیص آن رد اتیولوژی تومورال و عفونت ثانویه است و سپس بایستی پلئوسیتوز عود کننده و یا مزمن مننژیال را به HIV ربط داد. پلئوسیتوز مزمن مننژیال یک معیار پیشگویی برای اختلالات نورولوژیک خاصی نیست .

### سندرم‌های مغزی ارگانیک :

اغلب اختلالات شناختی در HIV با علامت اختلال حرکتی و رفتاری همراه است ، لذا اصطلاح A.D.C, Aids Dementia Complex بکار می‌رود و ۲۵٪ موارد در دمانس HIV ، نوروپاتی محیطی و میلوپاتی مشاهده می‌شود .

A.D.C, Aids Dementia Complex یک دمانس ساب کورتیکال پیشرونده موذیانه است . علائم اولیه آن به صورت آپاتی ، انزوا و دوری از اجتماع و کاهش تمایلات جنسی ، کندی فعالیت شناختی ، تمرکز ضعیف و فراموشی است.

گاهی سندرم روانپزشکی شدیدی مشاهده می‌شود و ممکن است اولین علامت عفونت HIV باشد که به صورت سایکوز ، دپرسیون و مانیا خود را نشان می‌دهد .

علامت حرکتی شامل آهستگی حرکتی ، ضعف اندام ، آتاکسی راه رفتن است و گاهی علامت ترمور ، پارکینسونیسم و تشنج خود را نشان می‌دهد .

معمولا وضعیت A.D.C پیشرونده است ولی گاهی حالت غیر پیشرونده و ثابت پیدا می کند و گاهی با درمان HIV بهبودی مشاهده می شود ولی بهبودی کامل نادر است. در نهایت بیمار، وضعیت موتیسم آکینتیک (Akinetic Mutism) پیدا کرده و کاملا زمین گیر می شود و با اختلاب شناختی گلوبال و بی اختیاری ادرار و مدفوع همراه است.

در کودکان ممکن است یک آنسفالوپاتی پیشرونده و یا حالت مشابه ایجاد شود در این گروه اکثرا تمام معیارهای ابتلاء به AIDS را دارند و گاهی آنسفالوپاتی پیشرونده قبل از دیسفونکسیون ایمنولوژیک رخ می دهد.

علائم نورولوژیک شامل پسرقت قدرت شناختی کودک، میکروسفالی، از دست دادن معیارهای اندازه گیری رشد و تکامل. اختلالات حرکتی پیشرونده که نهایتا کودک دچار کوادری پارزی اسپاستیک و فلج پسودوبولبار می شود. تشنج معمولا بدنبال تب رخ می دهد و میوکلونوس و علائم اکستراپیرامیدال، نادر است. CSF معمولا نرمال و یا مختصرا پلئوسیتوز و پروتئین بالا دارد و باند اولیگوکلونال در CSF مشاهده می شود و گاهی ویروس در کشت CSF پیدا می شود. دمانس، در ارتباط با غلظت ویروس در خون و CSF دارد.

مارکرهای CSF ممکن است با شدت دمانس ارتباط داشته باشد که شامل آنتی ژن HIV P۲۴، B۲ میکروگلوبولین، فاکتور نکروز تومور، پروتئین پایه ای ضد میلین Antimyeelin Basic Protein می باشند. از مارکرهای دیگر سطح سرمی Serum neo Pterin، و تریتوفان، متابولیسم سروتونین، تریتوفان CSF و سطح CSF quinolinic Acid را می توان نام برد. هرچند هیچکدام پیشگویی کننده و اختصاصی برای دمانس نیستند.

در بزرگسالان MRI، CT مغزی در افراد ADC، آتروی کورتیکال واتساع بطنها و گاهی با تغییرات ماده سفید را نشان می دهد. Proton-Density MRI هیپراینتنسیته در ماده سفید به صورت ضایعات فوکال پراکنده و ضایعات بزرگ پری ونتریکولار را نشان می دهد.

Brain CT در اطفال، کلسیفکاسیون بازال گانگلیون و آتروفی مغزی را نشان می دهد. ضایعات ماده سفید MRI ممکن است با دمانس ارتباط نداشته باشد و خودبخود و یا با درمان ضد ویروس برگردد.

Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FLU-PET) هیپرمتابولیسم در تالاموس و بازال گانگلیون افراد HIV+ را نشان می دهد.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) کاهش پرفوزیون کورتیکال مولتی فوکال در لوب فرونتال را نشان داده که با دمانس، تشدید می شود.

اختلالات متابولیسم مغزی با (MRS) Magnetic Resonance Spectroscopy افزایش

Myoinositol و سطح کولین در ماده سفید فرونتال را نشان می‌دهد که بیانگر پرولیفراسیون سلول گلیال در افراد با اختلال شناختی Mild Cognitive Abnormality در افراد با HIV+ است. دمانس شدید همراه با کاهش سطح سرمی N-Acety laspartate .

مطالعه دینامیک حجم خون مغزی (Dynamic cerebral blood volume) با Functional MRI - در افراد HIV+ ، افزایش CBV را در ماده سفید کورتیکال و عمقی مغز بیان می‌کند که در افراد با وضعیت دمانس افزایش بیشتری را در حجم خون مغزی در ماده خاکستری عمق مغز نشان می‌دهد .

پاتولوژی مغز افراد ADC ، ندولهای میکروگلیال، گلیوز و دمیالینزاسیون اطراف عروق و سلولهای Giant همراه با از دست دادن سلولهای عصبی (نورون) در کورتکس فرونتال می‌باشد . اغلب ارتباطی بین شدت پاتولوژی و شدت دمانس وجود ندارد .

تشخیص ADC براساس رد سایر بیماریهاست ، لذا ابتدا بایستی در افراد HIV+ و اختلال شناختی و دمانس عوامل نئوپلاسم و عفونت فرصت طلب و عوامل دارویی و کمبود تغذیه ای (کمبود Vit B۱۲) رد شود و در صورت عدم وجود اتیولوژی دیگر می‌توان اختلال شناختی و دمانس را به ADC ربط داد .

گرچه گزارشاتی مبنی بر کاهش شیوع و بهبودی دمانس با شروع مصرف و درمان با Azidothymidine (Zidovudine) وجود دارد ولی اثرات موقتی و گذرا است و روی دمانس پیشرونده اثری ندارد. در مطالعات بالینی Selegilin که یک مهارکننده، تیپ MAO-B می‌باشد و Nimodipine (Nimotop) روی درمان اختلالات شناختی ، پیشنهاد شده است .

### قوی ترین معیار در پیشگویی ADC در چندین مطالعه شامل :

الف) تعداد CD۴ کمتر از ۱۰۰ در میکرولیتر .

ب) آنمی .

ج) عفونت و نئوپلاسم وابسته به AIDS .

### سندرم عروقی مغزی (Stroke Syndrome)

در ۰/۵ تا ۸ درصد بیماران در مطالعه بالینی رخ می‌دهد که در اتوپسی، انفارکتوسها شایع تر است و ممکن است سندرم سکته مغزی در HIV+ ثانویه به عفونت و یا نئوپلاسم باشد مثل کریبتوکوکوس ، توکسوپلاسموز، توبرکولوز ، هرپس زوستر ، CMV ، سیفیلیس و سارکوم کاپوزی .

اتیولوژی‌های دیگر شامل : واسکولیت ناشی از HIV ، آمبولی کاردیوژنیک ، هیپروویسکوزیتی ، DIC ،

آنتی کوآگلانت لوپوس می باشد .

خونریزی مغزی ممکن است ناشی از ترمبوسیتوپنی ناشی از HIV و یا توکسوپلاسموزیس باشد . بنابراین ارزیابی حوادث عروقی مغز در افراد HIV+ شامل :

(۱) تصویربرداری مغزی .

(۲) بررسی CSF

(۳) کشت ویرال ، باکتری ، میکوباکتریوم ، قارچ .

(۴) آنتی بادی سرم و CSF بر ضد کریپتوکوکوس ، سیفیلیس و توکسوپلاسموز .

(۵) بررسی میزان شدت HIV در CSF و پلاسما .

(۶) PCR در CSF برای پاتوژن های مشکوک .

(۷) اکوکاردیوگرافی .

(۸) اولتراسوند داپلر .

(۹) بررسی سیستم انعقادی و پلاکت و اندازه گیری Procoagulants .

(۱۰) اگر به واسکوئیت مشکوک شویم بایستی آنژیوگرافی یا بیوپسی مننژیال یا مغز انجام گیرد .

### اختلالات تشنجی :

تشنج می تواند در هر مرحله از عفونت HIV رخ دهد و ممکن است به صورت فوکل یا ژنرالیزه مشاهده شود. در مطالعات بررسی اتیولوژی تشنج در افراد HIV+ بیانگر ۵۳٪ پاتوژن ثانویه، ۲۴٪ آنسفالوپاتی HIV و ۲۳٪ اتیولوژی ناشناخته بوده است . تمام بیماران HIV+ بایستی از نظر پاتوژن های دیگر و تومورها ارزیابی شوند .

### دژنراسیون مولتی سیستم :

در افراد HIV+ لکوانسفالوپاتی هم در مرحله حاد و هم در مرحله مزمن می تواند با پاتوژن نامشخص ایجاد شود که به صورت یک لکوانسفالوپاتی بسیار حاد و شدید و کشنده، لکوانسفالوپاتی و اکوئولار مولتی فوکل که دمانس سریع ایجاد کند و یا لکوانسفالوپاتی با عود و بهبودی همانند MS خود را نشان دهد .

### میلوپاتی پیشرونده مزمن :

میلوپاتی پیشرونده مزمن در افراد HIV+ به صورت پاراپارزی اسپاستیک ، آتاکسیک و اختلال مثانه ای و روده ای تظاهر می یابد ، گرچه اکثرا وضعیت پیشرونده و سریع دارند و سریعا فرد زمین گیر می شود ولی گاهی پیشرفت آهسته موزیانه دارد و سال ها نهفته است که در بررسی الکتروفیزیولوژیک کشف می شود . پاتولوژی میلوپاتی پیشرونده ، مزمن HIV همانند Subacute Combined Degeneration (SCD) ناشی از کمبود ویتامین B۱۲ است و ستون خلفی و لترال نخاع بیشتر درگیر می شود .

تشخیص میلوپاتی HIV+ نیاز به رد ضایعات فشارنده نخاع ، عفونت ثانویه و کمبود تغذیه ای دارد و در اصل یک Exclusion Diagnosis است . Gd. MRI ممکن است ضایعات میلیت را نشان دهد .

درمان اختصاصی میلیت HIV وجود ندارد ، گرچه بهبودی میلیت با Zidovudine گزارش شده ولی در کل، دارو موثر نبود .

### نروپاتی محیطی و اتونومیک :

نروپاتی محیطی و اتونومیک، در افراد HIV+ بدون علائم بخصوص در وضعیت پیشرفته مشاهده می شود . سندرمهای بالینی شامل منونوریت مولتیپلکس، CIDP، Ganglioneuritis، CIDP و پولی نروپاتی سمیتریک دیسیتال است. CIDP را بایستی براساس سیر بیماری و اثرات استروئیدی و پلاسمافرزیز از GBS تشخیص داد . E.M.G , NCV ضایعات دمیلینزان و اکسونال را نشان می دهد .

شایعترین نروپاتی در AIDS ، نروپاتی حسی - حرکتی سمیتریک دیسیتال است که با پیشرفت بیماری شایع تر می شود ، علائم بالینی آن دیستزی سوزشی و دردناک در دست و پاها، از دست دادن حس به صورت دستکش و جوراب، آتروفی عضلانی و ضعف و از دست دادن رفلکس و تری آشیل می باشد EMG، NCV بیانگر ضایعات مختلط دمیلینزان و اکسونال است .

گاهی در پاتولوژی علاوه بر از دست دادن اکسون - دمیلینزان، واسکولیت هم مشاهده می شود کشت HIV در عصب مثبت است ولی لوکالیزاسیون سلولی ویروس، ناشناخته است .

سندرمهای درد (Pain Syndrome) در افراد HIV+ ممکن است وضعیت ناتوان کننده ایجاد کند که گاهی داروهای ضد افسردگی ، ضد تشنج، NSAID موثر است و گاهی کنترل درد بسیار مشکل می شود .

در موارد سندرمهای درد مقاوم به درمان گاهی Immune Globulin استفاده می شود . واسکولیت می تواند به کورتون پاسخ دهد .

### میوپاتی :

میوپاتی در زمینه HIV+ ناشایع است . ضعف پروگزیمال ، افزایش مختصر CPK و E.M.G با طرح میوپاتیک از یافته های میوپاتی است در پاتولوژی دژنراسیون فیبرهای عضلانی با یا بدون سلولهای التهابی مشاهده می شود . Zidovudine می تواند میوپاتی بالینی مشابه ای ایجاد کند ولی در پاتولوژی Ragged Red Fibers مشاهده می شود زیرا Zidovudine روی متابولیسم میتوکندریال موثر است و Cytochrome Oxidase

در میویاتی دارویی کاهش می‌یابد ولی در میویاتی HIV اثری ندارد. در عده ای درمان استروئیدی بهبودی در میویاتی HIV مشاهده شده بدون اینکه باعث تشدید HIV شود.

### III - عفونت‌های فرصت طلب و نئوپلاسم‌ها :

سندرم‌های نورولوژیک در **AIDS، HIV+** با عفونت‌های فرصت طلب و نئوپلاسم

(۱) لپتومننژیت :

ویرال HBV, EBV, VZV, HSV, CMV  
 قارچ کریپتوکوکوس ، هیستوپلازما ، کوکسیدیدا ، کاندیدا  
 باکتری لیستریا، تریونما پالیدوم، باکتری‌ها (سالمونلا، استاف اورئوس و میکوباکتری)  
 نئوپلاسم لنفوم

(۲) سندرم‌های مغزی : (انسفالیت یا آنسفالوپاتی منتشر)

ویرال HZV, HSV, CMV  
 باکتریال میکوباکتریوم آتپیک  
 پارازیت Acanthamoeba و توکسوپلازما  
 نئوپلاسم لنفوم

(۳) سندرم‌های مغزی فوکال :

ویرال PML, VZV, HSV  
 قارچ آبسه ناشی از کریپتوکوکوس ، کاندیدا ، هیستوپلازما، اسپریتیلوس ، زایکوماست  
 باکتریال آبسه به علت باکتری‌های پیوژن  
 پارازیت میکوباکتری‌ها (توبر کولوما) لیستریا ، نوکاردیا، تنیاسولیوم ، توکسوپلازما  
 نئوپلاسم لنفوم اولیه و ثانویه مغزی ، گلیوما ، سارکوم کاپوسی ، متاستاتیک

(۴) سندرم‌های عروقی مغزی و تشنج :

ویرال PML, HSV, VZV ، ندرتا  
 قارچ کریپتوکوکوس و قارچ‌های دیگر  
 باکتریال تریونما پالیدوم ، میکوباکتریوم توبر کولوز  
 پارازیت توکسوپلاسموز  
 نئوپلاسم گرانولوماتوز لنفوماتوئید، سارکوم کابوس، متاستاتیک  
 متفرقه خونریزی مغزی ، آمبولی قلبی، واسکولیت

(۵) اختلالات حرکتی : Movement Disorder

باکتریال CNS Whipple Disease  
 پارازیت توکسوپلاسموز

**۶) سندرم طناب نخاعی :**

ویرال HSV, CMV, VZV

باکتریال میکوباکتریوم

پارازیت توکسوپلازما

نئوپلازم لنفوم

**۷) نوروپاتی پریفرال و کرانیال :**

ویرال (CMV رتینیت، پولی رادیکولونوریت، منونورپاتی مولتیپلکس)

قارچ کانیدیا (Retinitis)

انگل توکسوپلازما (Retinitis)

**۸) میوزیت :**

باکتریال استاف اورئوس، میکوباکتریوم

انگل توکسوپلازما

میزان شیوع و شدت سندرم ثانویه عصبی در HIV با درمان ترکیبی داروهای ضد ویروسی قوی کاهش یافته است .

**لپتومنژیت :**

شایعترین علت مننژیت در AIDS ، عفونت کریپتوکوکوسی است که در ۱۱-۶ درصد موارد AIDS گزارش شده است . مشخصه خاص تشخیصی وجود ندارد و در این نوع مننژیت علامت مننژیال خفیف و یا وجود ندارد . و تشخیص براساس تشخیص پیدا کردن آنتی ژن کریپتوکوک در سرم و CSF و یا کشت CSF است . تغییرات سلولار و بیوشیمی CSF در حد طبیعی و غیر تشخیصی است .

C.T در حد طبیعی و یا آتروفی و ضایعات توده ای Cryptococoma ، هیدروسفالی و ادم منتشر را نشان می دهد . داروهای خوراکی ضد قارچ Diflucan (Fluconazole) و Itraconazole Sporanox جایگزین درمان آمفوترسین B شده است .

پروفیلاکسی خوراکی در مراحل تاخیری HIV می تواند اکثر عفونت های قارچی را پیشگیری کند . سیر بالینی نوروسیفیلیس در افراد HIV+ تغییر می کند و گاهی C.S.F VDRL در نوروسیفیلیس، منفی است و تفسیر تغییرات C.S.F مشکل است .

در موارد تشخیص قطعی نوروسیفیلیس، درمان با پنی سیلین I.V نیاز است . عود نوروسیفیلیس در افراد HIV+ شایع است و لذا پیگیری پس از درمان ضرورت دارد و بررسی سرولوژی ماهانه برای سه ماه و سپس هر سه ماه یک بار نیاز دارد و اگر تیترا سرولوژیک، افزایش نشان داد درمان مجدد انجام گیرد .

برخی معتقدند که درمان دوره نهفته سیفیلیس بایستی با درمان تزریقی پنی سیلین صورت گیرد ولی بهترین درمان مورد بحث است ، از نظرها تزریق درمان وریدی برای بیماران علامت دار با سرم و C.S.F + بکار رود و افرادی که معیارهای نوروسیفیلیس را ندارند بایستی مانیتورینگ شوند .

به علت طرح درمان T.B با نظارت مستقیم باعث کاهش شیوع T.B و مقاومت دارویی در افراد AIDS شده است . شایعترین آنسفالیت ویرال در افراد HIV+ آنسفالیت C.M.V و با شیوع کمتر HSV , HZV است

شایعترین ضایعه توده انتراکرانیاال در AIDS توکسوپلازما است که باعث علامت فوکال پیشرونده مزمن و تشنج میشود و در عده ای آنسفالوپاتی تحت حاد ایجاد می کند .

M.R.I و C.T ضایعات با جذب ماده حاجب در بازال گانگلیون نشان می دهد و گرچه یافته های رادیولوژی غیر تشخیصی است ولی وجود ضایعات متعدد مغزی در بازال گانگلیون در افراد HIV+ قویا بیانگر توکسوپلازماست . PCR می تواند DNA توکسوپلازما را نشان دهد .

آنتی بادی توکسوپلازما در ۹۵٪ موارد مثبت است و ندرتا توکسوپلازما سروزیس، سرونگاتیو است . تشخیص افتراقی لنفوم و ندرتا آبه پیوژنیک مطرح است .

در افراد HIV+ و ضایعات متعدد و آنتی بادی مثبت توکسوپلازما بایستی درمان ضد توکسوپلازما انجام گیرد و اگر پس از یک هفته پاسخ بالینی و رادیولوژی حاصل نشد بیوپسی انجام گیرد .

درمان با Pyrimethamine به مقدار ۱۰۰ میلیگرم ابتدا و سپس ۲۵ میلیگرم روزانه همراه با ۴-۶ gr/daily سولفونامید مصرف شود و درمان بایستی تا آخر ادامه یابد تا از عود بیماری جلوگیری کند . در افراد HIV+ عفونت توکسوپلازما مغزی شایع است ولی میوزیت توکسوپلازما شایع نیست .

### لکوآنسفالوپاتی پیش رونده چندکانونی (PML)

یک عفونت ویرال ناشی از Jc virus است که باعث درگیری اولیگودندروسیتها می شود و شیوع آن در AIDS ۱٪ تا ۵/۳٪ است و درگیری اولیگودندروسیتها باعث دمیلینیزاسیون و علائم فوکال و پیشرونده میشود و ۸۵-۹۰ درصد درگیری در نیمکره های مغزی است و مابقی در Posterior - Fossa وجود دارد .

در ۶٪ موارد تشنج فوکال و ژنرالیزه رخ می دهد . علائم اختلالات شخصیتی و شناختی همراه با اختلالات حرکتی ، کوری ، آفازی و آتاکسی پیشرونده است که پروگنوز بدی دارد و مرگ در طی ۴-۶ ماه رخ می دهد .

در C.T مغز این بیماران ضایعات هیپودانس بدون جذب ماده حاجب و بدون اثر فشاری مشاهده

می‌شود. و در T<sub>2</sub> MRI ضایعات باسیگنال بالا بدون اثر فشاری مشاهده می‌شود عامل PML که پاپوایروس است را می‌توان با PCR کشف کرد. ضمناً ممکن است به درمان Zidovudine پاسخ دهد.

شایعترین تومور در AIDS لنفوم است که در ۶/۰٪ تا ۳۱٪ بیماران رخ می‌دهد علامت بالینی غیراختصاصی است و با علامت فوکال عصبی و تشنج، نوروپاتی کرانیال و سردرد همراه است. C.T مغز نرمال و یا ضایعات هیپودانس به صورت ضایعه منفرد یا متعدد که ماده حاجب را جذب می‌کند مشاهده می‌شود EBV-DNA با PCR در CSF مشاهده می‌گردد. برای تشخیص لنفوم مغزی بیوپسی، ضروری است عده ای به رادیوتراپی پاسخ می‌دهند، گزارشاتی بر بهبودی ضایعه با داروی ضد ویرال قوی وجود دارد.

یکی از مهمترین تشخیص افتراقی لنفوم مغزی مبتلایان به AIDS، ضایعات توکسوپلاسموز است لذا وجود ضایعه فوکال مغزی با جذب ماده حاجب بایستی بررسی Ab ضد توکسوپلاسموز انجام گیرد و اگر مثبت باشد درمان ضد توکسوپلاسموز انجام گیرد.

اگر بعد از چند هفته اندازه ضایعه کوچک نشود و پاسخ ندهد تشخیص به سمت ضایعه لنفوم مغزی متمایل می‌شود و اگر وجود ضایعه فوکال با جذب حاجب دارای Ab ضد توکسوپلاسموز منفی باشد بایستی احتمال لنفوم مغزی را در نظر داشت.

اخیراً با SPECT یا ایزوتوپ تالیوم و PET می‌توان لنفوم مغزی به عنوان ضایعه فضاگیر در مبتلایان به AIDS را رد کرد. از تشخیص افتراقی با شیوع کمتر با لنفوم مغزی توبرکولوز و آبسه‌های باکتریال است.

Movement Disorder در مبتلایان به AIDS ناشی از عفونت مغزی است که شایعترین آن توکسوپلاسموزیس می‌باشد. عفونت طناب نخاعی در زمینه ایدز با HSV, CMV, VZV و مایکوباکتریوم، باکتری‌های پیوژن و توکسوپلاسموزیس گزارش شده است و انجام بیوپسی جهت تشخیص آن ضروری است. رتنیوپاتی عفونی می‌تواند با توکسوپلاسموزیس، CMV و کاندیدا رخ دهد. نوروپاتی کرانیال می‌تواند یک عارضه مننژیت باشد. پولی رادیکلوپاتی و سندرم دم اسبی می‌تواند ناشی از عفونت CMV باشد و در صورت شک بالینی به عفونت CMV درمان با Foscarnet Na<sup>+</sup> (Foscarin), (Cytorene) Ganciclovir Sodium می‌تواند موثر باشد.

PCR در تشخیص CMV می‌تواند موثر باشد ولی در صورت منفی بودن تست دلیل بر رد بیماری نیست.

پولی میوزیت در ایدز می‌تواند ناشی از استاف اورئوس، توکسوپلاسموز و مایکوباکتریوم آئیبیک باشد.

گاهی اوقات می‌توان به الگوی درگیری مغز در MRI افراد ایدز در تشخیص اتیولوژیک بهره گرفت:

- الف) ضایعه ندولی متعدد با جذب ماده حاجب بیانگر احتمال ضایعه توکسوپلاسموز است .  
 ب) ضایعه ندولی منفرد با جذب ماده حاجب احتمال لنفوم مغزی وجود دارد .  
 ج) ضایعه قرینه در MRI بدون جذب ماده حاجب بیانگر احتمال PML است .  
 د) ضایعه قرینه در MRI با جذب ماده حاجب درگیری اولیه HIV و یا ADC می باشد .

### سندروم‌های ناشی از عوارض داروها (Drug Induced Syndromes)

درمان مزمن Zidovudine باعث احتمال میوپاتی با Ragged red fiber می شود و سمیتوم معمولاً با قطع دارو بهبود می یابد . داروهای Nucleoside antiretrovirals (DDI, Vids) Stavudine , Lamivudine (DDC, Hivid) , (۳TC, Epivir) didanosine, (D۴T, Zerit) , Zalcitabine باعث یک نوروپاتی حسی دردناک شدید وابسته به دوز می شوند که با کاهش دوز دارو یا قطع آن بهبودی می یابند و اگر بهبودی حاصل نشد احتمال نوروپاتی ناشی HIV مطرح است .

بیماران HIV+ حساسیت بیش از معمول به دارو پیدا می کنند که مثلاً به عارضه پارکینسونیسم ناشی از نورولپتیک ها و سندرم بدخیم نورولپتیک (NMS) حساس تر می باشند .

کمبود تغذیه ای مثل کمبود اسید فولیک ، Vit B۱۲ و تیامین و گلوکاتایون شایع تر بوده و می تواند آنسفالوپاتی دمانس ، نوروپاتی و اختلالات طناب نخاعی تغذیه ای ایجاد شود .

### ارزیابی تشخیصی (Diagnostic Evaluation)

هر فرد مشکوک به ابتلا HIV بایستی تست بیماریابی (Screening-HIV ELISA - Test) انجام گیرد. در صورت مثبت بودن بایستی با تست Western Blot Test - تأیید شود تست ELISA بخصوص در افراد با ریسک پایین احتمال مثبت کاذب وجود دارد ولی تست Western Blot تعیین آنتی ژن اختصاصی HIV است .

اگر در یک فرد مشکوک به HIV و یا در مواردی که مطرح کننده ابتلاء است مثلاً مننژیت آسپتیک ، میلیت عرضی و حتی در افراد با ریسک کم در صورت منفی بودن تست HIV بایستی ۶ هفته و ۳ ماه و ۶ ماه بعد تکرار شود که تا از منفی بودن تست و عدم آلودگی مطمئن شویم و بسیار نادر است که مرحله منفی بودن سرولوژیک، طولانی تر شود .

### مطالعات تشخیصی دیگر در افراد HIV+

(۱) تعیین نسبت گروههای لنفوسیت CD

- ۲) تعیین میزان شدت ویروس در پلاسما
  - ۳) الکتروفورز پروتئین سرم
  - ۴) تعیین کمی ایمنوگلوبولین
  - ۵) بررسی پلاکت
  - ۶) بررسی Anergy جهت ارزیابی وضعیت عملکرد ایمنی
- بررسی تشخیصی در موارد سندرم خاصی نورولوژیک برای تعیین عفونت‌های فرصت طلب و تومور انجام گیرد :
- بیوپسی پوست و غده‌های لنفاوی و BM
  - Chest X Ray
  - کشت خون برای ویروس‌ها و قارچ
  - بررسی CSF در عفونت سیفیلیس ، قارچ‌ها و TB کمک کننده است .
  - PCR در تشخیص ایدز ، عفونت‌های فرصت طلب HSV ، توکسوپلاسما ، HBV ، TB ، EBV ، ، PML , CMV - کمک کننده است ولی منفی بودن آن دلیل بر رد بیماری نیست .
  - EEG گاهی ضایعات فوکال مغزی را نشان می‌دهد در صورتی که بررسی تصویربرداری منفی است .
  - SPECT, MRI, MRS, CT Thalium می‌تواند در تشخیص تومور از عفونت کمک کند .
  - بیوپسی مغز بخصوص با روش Stereotactic در تشخیص ضایعات فوکال PML و لنفوما کمک کننده است .
  - EMG , NCV در تشخیص و ارزیابی پولی نوروپاتی و میوپاتی کمک کننده است .
  - Gd - MRI در بررسی ضایعات نخاعی کمک کننده است .

### درمان سیر و پروگنوز AIDS

درمان داروهای ترکیبی ضد ویروس قوی باعث شده است بیماری کشنده AIDS به یک بیماری مزمن تبدیل شود و حتی قبل از دارو ضد ویرال قوی ، پروفیلاکسی عفونت فرصت طلب شایع باعث کاهش بروز آنها شده است و بهبود در مراقبت پزشکی نیاز به بستری را در ایدز کاهش داده است .

۱۵ دارو در سه گروه دارویی برای درمان ایدز تصویب شد :

RT Nucleoside Revers Transcriptase Inhibitor (RT) که باعث بلوک تولید ویروس می‌شود ، باعث اتصال به کپی DNA ناشی از RNA می‌شود و مانع سنتز DNA می‌شود .

این گروه دارو شامل ( , Zalcitabine , Lamivudine , Stavudine , Abacavir ) Ziagen  
Didanosine, Zidovudine  
Non Nucleoside RT Inhibitor :

این گروه شامل Efavirenz, Delavirdine Mesylate (Viramune) Nevirapine : Protease Inhibitor  
شامل Nelfinavir , Indinavir , Saquinavir , Ritonavir , Amprenavir

درمان ترکیب ضد ویرال که شامل مهار کننده، پروتئاز باشد توصیه میشود علیرغم پیشرفت درمان عفونت HIV یک اختلال جدی و کشنده است. افراد AIDS نیاز به ایزوله کردن نیستند مگر عفونت تنفسی شدید مثل TB و یا نوتروپینی شدید دارند نیاز به ماسک هم نیستند مگر عفونت تنفسی که به دلایل دیگر غیر از HIV باشد نیاز است.

افراد HIV+ می‌تواند ۲۰-۱۰ سال یا بیشتر زنده بمانند. HIV با استریلیزاسیون استاندارد و محلول الکل ۷۰٪ از بین می‌رود.

### منابع:

- 1) Levis P. Rowland : Merritt's neurology 10<sup>th</sup> edition, 2000, Volume 1, pp. 163-174
- 2) Adam's Victor : Principles of neurology, 7<sup>th</sup> edition, 2001, Volume 2, pp. 801-806

برخی HIV را به عنوان

Neurotropic Virus نام نهاده اند ولی منظور ویروس نوروتروپ

یعنی حساسیت انتخابی و لانه گزینی ویروس در نورون

می‌باشد در صورتیکه بنظر می‌رسد علت درگیری

بالای عصبی در HIV ازمان عفونت و کاشته

شدن مداوم ویروس در C.N.S باشد