

# NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE

---

**Mršić, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:821865>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ana Mršić

**NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ana Mršić

**NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE**

Diplomski rad

Rijeka, 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_ Prof. dr. sc. Natalia Kučić, dr. med. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ Izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek Tokmadžić, dr. med. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 39 stranica, 0 slika, 1 tablicu, 43 literaturnih navoda.

# SADRŽAJ

1	UVOD .....	1
1.1	Povijest HIV-a.....	1
1.2	Klinička prezentacija HIV infekcije.....	2
1.3	Dijagnoza HIV infekcije .....	3
1.4	Liječenje HIV infekcije.....	3
2	SVRHA RADA .....	4
3	EPIDEMIOLOGIJA HIV-a.....	5
3.1	Epidemiologija neuroloških manifestacija HIV-a.....	5
4	NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE .....	7
4.1	Fokalne neurološke manifestacije .....	7
4.2	Meningealni sindrom.....	12
4.3	Encefalopatija.....	14
4.4	Motorne manifestacije.....	16
4.5	Senzorne manifestacije.....	19
4.6	Neurokognitivne manifestacije .....	23
4.7	Retinitis .....	25
5	RASPRAVA.....	28
6	ZAKLJUČCI .....	31
7	SAŽETAK.....	32
8	SUMMARY .....	33
9	LITERATURA.....	34
10	ŽIVOTOPIS .....	39

## POPIS SKRAĆENICA:

HIV (*human immunodeficiency virus*) – virus humane imunodeficijencije

AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) – sindrom stečene imunodeficijencije

FDA (*Food and Drug Administration*) – Agencija za hranu i lijekove

ART (*antiretroviral therapy*) – antiretrovirusno liječenje

CNS (*central nervous system*) – središnji živčani sustav

PML (*progressive multifocal leukoencephalopathy*) – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

CMV (*cytomegalovirus*) – citomegalovirus

HAD (*HIV-associated dementia*) – demencija povezana s HIV-om

IDP (*inflammatory demyelinating polyneuropathy*) – upalna demijelinizacijska polineuropatija

PCNSL (*primary central nervous system lymphoma*) – primarni limfom središnjeg živčanog sustava

JC virus (*John Cunningham virus*) - John Cunningham virus

NHL (*non-Hodgkin lymphoma*) – ne-Hodgkinov limfom

PCR (*polymerase chain reaction*) - polimerazna lančana reakcija

CT (*computed tomography*) - kompjutorizirana tomografija

MR (*magnetic resonance*) - magnetska rezonanca

AIDP (*acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*) – akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija

GBS (*Guillain-Barre syndrome*) – Guillain-Barreov sindrom

CIDP (*chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*) – kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija

NCS (*nerve conduction studies*) – studije provodljivosti živca

EMG (*electromyography*) – elektromiografija

IVIg (*intravenous immunoglobulin*) – intravenski imunoglobulin

DSP (*distal symmetric polyneuropathy*) – distalna simetrična polineuropatija

HAND (*HIV associated neurocognitive disorder*) – s HIV-om povezani neurokognitivni poremećaj

ANI (*asymptomatic neurocognitive impairment*) - asimptomatsko neurokognitivno oštećenje

MND (*mild neurocognitive disorder*) - blagi neurokognitivni poremećaj

EEG (*electroencephalography*) – elektroencefalografija

# 1 UVOD

Infekcija virusom humane imunodeficijencije (eng. *human immunodeficiency virus* - HIV) nastaje kao rezultat infekcije jednim od dva srodna retrovirusa (HIV-1 i HIV-2) koji napadaju CD4+ limfocite i uzrokuju oštećenje stanične imunosti. Ako se HIV infekcija ne liječi, bolest napreduje do sindroma stečene imunodeficijencije (eng. *acquired immunodeficiency syndrome* - AIDS). Tri su glavna puta prenošenja zaraze HIV-om: spolnim kontaktom, krvlju i vertikalnim prijenosom s majke na dijete. (1)

## 1.1 Povijest HIV-a

Pretpostavlja se da je oko 1920. godine u Demokratskoj Republici Kongo HIV prešao sa čimpanzi na ljude. Do 1980. godine HIV se proširio na pet kontinenata: Sjeverna Amerika, Južna Amerika, Europa, Afrika i Australija. U tom razdoblju bilo je zaraženo između 100 000 i 300 000 ljudi. U Los Angelesu 1981. godine kod pet mladih, prethodno zdravih, homoseksualnih muškaraca pronađeni su slučajevi rijetke plućne infekcije uzrokovane *Pneumocystis carinii*. U ožujku 1987. godine Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration* – FDA) je odobrila prvi antiretrovirusni lijek, zidovudin, za liječenje HIV-a. U travnju iste godine FDA je odobrila *Western blot* kit za testiranje krvi, odnosno test na antitijela za HIV. U lipnju 1995. FDA je odobrila prvi inhibitor proteaze kojim je započelo novo razdoblje antiretrovirusnog liječenja (eng. *antiretroviral therapy* - ART). Uključivanjem ART-a u kliničku praksu došlo je do naglog pada (60%-80%) hospitalizacija i smrtnih slučajeva povezanih s AIDS-om. (2)



## 1.2 Klinička prezentacija HIV infekcije

Svjetska zdravstvena organizacija je podijelila kliničke stadije HIV/AIDS-a na primarnu HIV infekciju te kliničke stadije I, II, III i IV. Primarna HIV infekcija može biti asimptomatska ili se može prezentirati akutnim retrovirusnim simptomima. Klinički stadij I također može biti asimptomatski, ali je moguće da se prezentira generaliziranom limfadenopatijom. Klinički stadij II prezentira se umjerenim neobjašnjivim gubitkom težine (<10% od pretpostavljene ili izmjerene tjelesne težine), ponavljajućim infekcijama dišnih putova (npr. sinusitis, bronhitis, otitis media, faringitis), herpes zosterom, rekurentnim oralnim ulceracijama, seboroičnim dermatitisom ili gljivičnim infekcijama noktiju. Klinički stadij III može se prezentirati kao veći gubitak težine (>10% od pretpostavljene ili izmjerene tjelesne težine), neobjašnjivi kronični proljev koji traje dulje od mjesec dana, neobjašnjiva perzistentna groznica (povremena ili stalna duže od mjesec dana), oralna kandidijaza, oralna leukoplakija, plućna tuberkuloza dijagnosticirana u posljednje dvije godine, teške bakterijske infekcije (npr. upala pluća, empijem, piomiozitis, infekcija kosti ili zglobova, meningitis, bakterijemija), akutni nekrotizirajući ulcerozni stomatitis, gingivitis ili parodontitis, neobjašnjiva anemija i/ili neutropenija i/ili trombocitopenija koje traju više od jednog mjeseca. Klinički stadij IV prezentira se kao *Pneumocystis pneumonia*, ponavljajuća teška ili radiološka bakterijska pneumonia, kronična infekcija herpes simplexom (orolabijalna, genitalna ili anorektalna trajanja više od mjesec dana), kandidijaza jednjaka, ekstrapulmonalna tuberkuloza, Kaposijev sarkom, toksoplazmoza središnjeg živčanog sustava (eng. *central nervous system* - CNS), HIV encefalopatija, ekstrapulmonalna kriptokokoza (uključujući meningitis), diseminirana ne-tuberkulozna infekcija mikobakterijama, progresivna multifokalna leukoencefalopatija (eng. *progressive multifocal leukoencephalopathy* - PML), kandidijaza traheje, bronha ili pluća, visceralna infekcija herpes simplexom, infekcija citomegalovirusom (eng. *cytomegalovirus* - CMV) (npr. retinitis ili neki drugi organ osim jetre, slezene ili limfnih

čvorova), diseminirana mikoza, limfom (cerebralni ili B-stanični ne-Hodgkin), invazivni karcinom cerviksa ili visceralna lišmanijaza. (3)

### 1.3 Dijagnoza HIV infekcije

HIV infekcija se najčešće dijagnosticira testiranjem krvi na HIV protutijela. No HIV se do 12. tjedna ne može dijagnosticirati navedenom metodom budući da je potrebno 12 tjedana da dođe do serokonverzije, odnosno da tijelo razvije antitijela protiv HIV-a. Postoje FDA odobreni kućni testovi koji se u slučaju pokazivanja negativnog rezultata trebaju ponoviti nakon par mjeseci kako bi se definitivno potvrdilo da osoba nije zaražena HIV-om. U slučaju pozitivnog rezultata zaražena osoba treba se odmah savjetovati s doktorom kako bi se potvrdila dijagnoza te pravovremeno započela terapija. (1)

### 1.4 Liječenje HIV infekcije

Ne postoji lijek koji može izliječiti HIV/AIDS, ali na raspolaganju su lijekovi za kontrolu virusa. (1) Antiretrovirusna terapija se preporuča svim bolesnicima zaraženim HIV-om. ART sprječava razmnožavanje HIV-a te se tako smanjuje broj kopija HIV RNA u krvi. Cilj ART-a je smanjiti virusno opterećenje do nedetektabilne razine. Tijekom nedetektabilnosti ne postoji rizik za prijenos HIV-a na zdravu osobu. Također ART smanjuje virusno opterećenje te se na taj način imunološki sustav lakše oporavlja i bori protiv infekcija. Antiretrovirusni lijekovi podijeljeni su u sedam klasa: nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, ne-nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze, inhibitore proteaze, inhibitore fuzije, CCR5 antagoniste, inhibitore nakon vezanja i inhibitore prijenosa integravnog lanca. Početno HIV liječenje obično uključuje tri HIV lijeka iz najmanje dvije različite klase HIV lijekova. Odabir ovisi o nekoliko čimbenika, uključujući moguće nuspojave lijekova za HIV i potencijalne interakcije između lijekova. (4)

## 2 SVRHA RADA

Uvođenjem antiretrovirusne terapije došlo je do poboljšanja kvalitete života bolesnika s infekcijom virusom humane imunodeficijencije. Unatoč navedenom napretku, veliki postotak pacijenata zaraženih HIV-om razvije neurološke komplikacije koje potječu iz središnjeg ili perifernog živčanog sustava. S obzirom da je kod HIV inficiranih pacijenata jedan od najčešće zahvaćenih organskih sustava upravo neurološki sustav, cilj ovog rada je prikazati na koje se sve načine HIV infekcija, kada zahvati neurološki sustav, može manifestirati. Opisane su kliničke slike najučestalijih neuroloških manifestacija te dijagnoza i liječenje koji su dodatno potrebni uz osnovnu dijagnozu i liječenje HIV infekcije. Naglasak rada stavljen je na najčešće i tipične neurološke manifestacije čije prepoznavanje i time brža dijagnostika dovodi i do bržeg liječenja oboljelih. Navedeno ujedno poboljšava kvalitetu života oboljelih, a značaj je bitan i zbog socijalno-ekonomskih dugoročnih posljedica koje ova bolest nosi, ukoliko se ne liječi.

### 3 EPIDEMIOLOGIJA HIV-a

U svijetu živi 36 milijuna ljudi zaraženih virusom humane imunodeficijencije, od kojih su većina stanovnici Afrike i jugoistočne Azije. Svake godine bilježi se oko 2 milijuna novo zaraženih osoba s najvišom stopom mladih adolescenata u dobi od 15 do 24 godine. Korištenje antiretrovirusne terapije u stalnom je porastu. Tako je 2000. godine zabilježeno 770.000 osoba koje su koristile navedenu terapiju dok je u 2016. godini navedeni broj narastao na 18,2 milijuna osoba. Veća dostupnost antiretrovirusnoj terapiji smanjio je smrtnost povezanu sa sindromom stečene imunodeficijencije. (5)

#### 3.1 Epidemiologija neuroloških manifestacija HIV-a

Jedan od najčešće zahvaćenih organskih sustava kod HIV inficiranih pacijenata je upravo neurološki sustav. (6) U posljednjih petnaestak godina objavljeno je nekoliko studija o prevalenciji neuroloških manifestacija HIV-a:

- U studiji iz Kine, objavljenoj 2014. godine, najčešće oportunističke infekcije kod ispitanika bili su kriptokokni meningitis (22%), cerebralna toksoplazmoza (17%), CNS tuberkuloza (11,7%) te CMV encefalitis (5%). Od manifestacija uzrokovanih izravnim djelovanjem HIV-a, najčešći su bili moždani udar kod 8,3% pacijenata, demencija povezana s HIV-om (eng. *HIV-associated dementia* – HAD) (8,3%) i upalna demijelinizacijska polineuropatija (eng. *inflammatory demyelinating polyneuropathy* - IDP) (6,7%). (7)
- U studiji iz Verone objavljenoj 2013. godine uspoređene su učestalosti neuroloških manifestacija prije i nakon uvođenja ART-a. Smanjila se učestalost toksoplazmoze (s 8,6% na 2,6%), PML-a (s 3,3% na 2,37%) i primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava (eng. *primary central nervous system lymphoma* - PCNSL) (s 5,76% na 0,12%). (10)

- U studiji iz Brazila objavljenoj 2012. godine uočeno je smanjenje učestalosti infekcije kriptokokom, meningitisa, encefalitisa i neoplazmi nakon uvođenja antiretrovirusne terapije. (11)
- Studija provedena u Indiji 2011. godine objavila je da je 33,65% pacijenata imalo HAD koji je najčešća neurološka manifestacija u navedenom istraživanju. Zatim su uslijedile oportunističke infekcije CNS-a (21,63%) te neuropatija koja je dijagnosticirana u 10,10% slučajeva. Navedeni postotak dijagnosticirane neuropatije sličan je drugim studijama u kojima se javlja u 8-11% slučajeva. Distalna simetrična polineuropatija javlja se kod 52% HIV inficiranih pacijenata sa simptomatskom polineuropatijom. Najčešći uzrok infekcija središnjeg živčanog sustava je tuberkuloza (65,56%) nakon čega slijedi kriptokok dijagnosticiran kod 27,78% pacijenata. Toksoplazmoza dijagnosticirana je kod 0,72% bolesnika, a jednak postotak imao je CMV, uključujući CMV retinitis. (8)
- U indijskoj studiji iz 2005. godine objavljeno je da je 78% neuroloških manifestacija uzrokovano oportunističkim infekcijama, a 22% izravnim učincima HIV-a. Od oportunističkih infekcija najčešće su bile toksoplazmoza (20%), tuberkulom (16%), tuberkulozni meningitis (8%), kriptokok (8%), a od manifestacija uzrokovanih izravnim djelovanjem HIV-a, najčešće su se javili moždani udar u 6,7% slučajeva i periferna neuropatija u 5% slučajeva. (9)

## 4 NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE HIV INFEKCIJE

### 4.1 Fokalne neurološke manifestacije

Jedne od neuroloških manifestacija HIV infekcije su fokalni neurološki ispadi. Mogu se pojaviti kod HIV inficiranih pacijenata u sklopu moždanog udara, progresivne multifokalne leukoencefalopatije, primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava i cerebralnog apscesa.

#### 4.1.1 Klinička slika

Fokalni neurološki simptomi prezentiraju se ovisno o lokaciji određenog procesa. Najčešći su hemipareza/hemiplegija, senzorni ispadi, hemianopsija, dizartrija, afazija i ataksija. Moždani udar spada u bolest koja je uzrokovana izravnim djelovanjem HIV-a. HIV pacijenti s moždanim udarom imaju tendenciju da budu mlađi, s prosječnom dobi od 40 godina, u usporedbi s HIV-neinficiranim pacijentima koji moždani udar dožive u starijoj životnoj dobi. Cerebralne ishemijske lezije su mnogo češće od cerebralnih krvarenja, što je uočeno i kod HIV-neinficiranih pacijenata. HIV pacijenti kod kojih se razvije moždani udar prezentiraju se slično kao i HIV-neinficirani pacijenti, s naglim početkom fokalnih neuroloških deficita. Međutim, imunokompromitirani HIV pacijenti mogu se atipično prezentirati sa simptomima promijenjenog mentalnog statusa, akutnim gubitkom svijesti, groznicom ili postupnim fokalnim neurološkim deficitima koji se javljaju postupno kroz nekoliko sati do dana. (12) Takav stupnjeviti ili progresivan tijek može se javiti kod prisutnog HIV vaskulitisa. (13) Također moždani udari kod HIV pacijenata mogu biti subklinički. (12)

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija česta je bolest središnjeg živčanog sustava kod HIV pacijenata koja se prezentira fokalnim neurološkim simptomima. PML je demijelinizacijska bolest mozga koju uzrokuje infekcija John Cunningham virusom (eng. *John Cunningham virus* – JC virus). JC virus uzrokuje demijelinaciju bijele tvari što rezultira klasičnom kliničkom slikom fokalnih neuroloških deficita i kognitivnog oštećenja s različitim

težinom ovisno o regiji lezije. (14) Iako se lezije PML-a nalaze uglavnom u bijeloj tvari, simptomi često ukazuju na kortikalni poremećaj. Raspon kliničkih prezentacija je širok, a manifestacije mogu biti dramatične. Mogu uključivati simptome kao što su ataksija zbog cerebelarnih lezija, hemipareza zbog uključenja subkortikalne bijele tvari, poremećaji kretanja zbog poremećaja bazalnih ganglija te abnormalnosti u ponašanju i kognitivne abnormalnosti zbog frontalnih lezija. Okcipitalne lezije bijele tvari mogu oponašati simptome kortikalne sljepoće. (15, 16, 17) Vidni simptomi su posljedica uključenosti vidnih puteva i javljaju se kod skoro polovice HIV inficiranih pacijenata. (18) PML se ponekad zamijeni s moždanim udarom zbog sporog razvoja hemipareze s gubitkom pamćenja, nerazgovjetnog govora i dizatrije koji oponašaju polako evoluirajući moždani udar. Napadaji su najčešće posljedica zahvaćanja korteksa, a ne bolesti bijele tvari, no ipak javljaju se kada su lezije PML-a, smještene u bijeloj tvari, neposredno uz korteks. Specifičnost PML-a je da se u do 44% slučajeva javljaju napadaji dok je kod pacijenata s klasičnim kortikalnim moždanim udarom učestalost napadaja procijenjena na približno 3% do 6%. (17, 19) PML lezije imaju tendenciju da budu velike i proširuju se tijekom vremena, za razliku od onih koje su opažene kod moždanog udara. (19)

Primarni limfom CNS-a definiran je kao ne-Hodgkinov limfom (eng. *non-Hodgkin lymphoma* - NHL) ograničen na CNS. Obično se pojavljuje u četvrtom desetljeću života. (14) Gotovo svi slučajevi PCNSL-a su povezani s Epstein-Barr virusom. (20) Neurološki deficiti se pojavljuju u 51% HIV inficiranih pacijenata koji boluju od PCNSL-a, za razliku od HIV neinficiranih pacijenata koji deficite imaju u 35% slučajeva. HIV inficirani pacijenti u 14% slučajeva pokazuju simptome povišenog intrakranijalnog tlaka naprema HIV neinficiranih kod kojih 32% pacijenta ima povišen intrakranijalni tlak. (21, 22) Neurološki simptomi PCNSL-a povezanog s HIV-om uz fokalne neurološke deficite (hemipareza, poremećaji govora i jezika, paraliza kranijalnog živca) i znakove visokog intrakranijalnog tlaka (glavobolja, mučnina,

gubitak vida) uključuju i narušene kognitivne funkcije (zbunjenost, letargija, gubitak pamćenja) i napadaje. Neurološki simptomi se također praktički ne razlikuju od onih kod cerebralne toksoplazmoze kao najvažnije diferencijalne dijagnoze neuroloških manifestacija kod HIV pacijenata. To se ne odnosi na koreju, za koju se vjeruje da je patognomonična za cerebralnu toksoplazmozu. (20)

Cerebralni apsces je najčešća CNS manifestacija toksoplazmoze u bolesnika s HIV infekcijom. Također se prezentira fokalnim neurološkim ispadima. Početak je subakutan i simptomi se postupno razvijaju tijekom nekoliko tjedana. Mogu se primijetiti žarišni neurološki znakovi ovisno o mjestu apscesa. Višestruki cerebralni apscesi su česti, što rezultira multifokalnim simptomima, uključujući smanjenjem vidnog polja, fokalnim napadajima, afazijom, apraksijom, hemiparezom ili hemisenzornim deficitima ili cerebelarnom disfunkcijom. Nefokalni simptomi, kao što su konfuzija, kognitivne abnormalnosti ili poremećaj osobnosti mogu biti dio prezentacije ranije faze bolesti, ali kako bolest napreduje, počinju prevladavati fokalni simptomi. (15)

#### 4.1.2 Dijagnoza

Dijagnoza fokalnih neuroloških manifestacija ovisi o uzroku. Dijagnoza moždanog udara temelji se na kliničkoj slici i radiološkim snimanjima. Kompjutorizirana tomografija (eng. *computed tomography* - CT) se najčešće koristi za dijagnosticiranje moždanog krvarenja, a magnetska rezonanca (eng. *magnetic resonance* - MR) za ishemiju. Radiološke metode pomažu u razlikovanju vaskularnih događaja i drugih uzroka moždanog udara te su također korisne u razlučivanju vrste moždanog udara tj. ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara. (13)

Konačna dijagnoza progresivne multifokalne leukoencefalopatije koja se manifestira fokalnim neurološkim manifestacijama zahtijeva klinički, radiološki i virološki dokaz. Dijagnoza se



može postaviti pomoću pozitivne polimerazne lančane reakcije (eng. *polymerase chain reaction* – PCR) na antitijela JC virusa iz likvora, dok su proteini u likvoru i broj stanica često normalni ili blago povišeni. Klasični MR izgled PML-a su multifokalne lezije subkortikalno i u periventrikularnoj bijeloj tvari koja često uključuje subkortikalna U vlakna. Supratentorijalne lezije su najčešće, ali su moguće i lezije bazalnih ganglija, moždanog debla i cerebeluma. Lezije su hiperintenzivne na T2-ponderiranim slikama i hipointenzivne na T1-ponderiranim slikama i ne pokazuju *mass* učinak. (18, 17)

Dijagnoza primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava temelji se na radiološkim snimanjima i analizi likvora. MR obično pokazuje jednu nepravilnu, kontrastom pojačanu leziju, ali moguće su i višestruke lezije u do 50% slučajeva. Lezije mogu biti kortikalne ili subkortikalne. (14) Obično se nalaze u periependimalnom području, *corpus callosumu* ili periventrikularnom području. (21) Više studija je pokazalo visoku osjetljivost (97%) i specifičnost (98%) mjerenja antitijela Epstein–Barr virusa u likvoru PCR-om kod HIV inficiranih pacijenata s PCNSL-om. (20)

Dijagnoza cerebralnog apscesa se temelji na detekciji IgG antitijela protiv toksoplazme PCR-om iz seruma i uzorka likvora. Kod bolesnika s fokalnim neurološkim znakovima, koji imaju negativne testove likvora, za dijagnozu toksoplazmoze potreban je MR. (15) Višestruke moždane prstenaste lezije, koje se pojačavaju kontrastom, često se nalaze u bazalnim ganglijima, talamusu i/ili nukleusu dentate i uobičajen su nalaz MR prikaza. (14,15)

#### 4.1.3 Liječenje

Liječenje fokalnih neuroloških manifestacija ovisi o uzroku koji je doveo do navedene manifestacije. Istraživanje o liječenju moždanog udara kod osoba s HIV/AIDS-om relativno je ograničeno zbog heterogenosti etiologije moždanog udara. Sadašnji standard za liječenje su smjernice liječenja moždanog udara u općoj populaciji. S obzirom na akutno liječenje,

zaključeno je da bi aktivator tkivnog plazminogena trebao biti djelotvoran. (12) Dokazano je da HIV infekcija ne utječe na ishod moždanog udara niti na mortalitet nakon moždanog udara kod HIV inficiranih pacijenata. (23)

Kod HIV inficiranih pacijenata koji imaju progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju ne postoji specifično liječenje JC virusa. Čini se da ART produžuje preživljavanje i poboljšava neurološke deficite kada se postigne rekonstrukcija imuniteta. (14) Preživljavanje je često uz pravovremenu imunološku rekonstituciju. Međutim, reverzibilnost neurološkog deficita nije neuobičajeno pa je specifično liječenje virusa JC hitno potrebno. Dokazi *in vitro* doveli su do anegdoticnih izvješća o uspješnim rezultatima upotrebom nekoliko neregistriranih lijekova, uključujući mirtazapin i interleukin-7, ali ova sredstva nisu sustavno proučavana u kliničkim ispitivanjima. (18)

Kombinirana kratkotrajna monokemoterapija visokom dozom metotreksata i optimalni ART jednostavno i učinkovito liječe primarni limfom središnjeg živčanog sustava postižući dugoročno preživljavanje s nekoliko relapsa. (22, 24) Također je navedeno da kombinacija kemoterapije i antivirusno liječenje s npr. visokom dozom zidovudina ili ganciklovira je obećavajuće, no takvo liječenje treba dodatno istražiti. (20)

Liječenje cerebralnog apscesa kod HIV inficiranih pacijenata sastoji se od kombinacije sulfadiazina, pirimetamina i leukovorina tijekom 6-8 tjedana. (14, 15)

## 4.2 Meningealni sindrom

HIV infekcija se može manifestirati u obliku meningealnog sindroma. Meningealni sindrom je skup simptoma koji se pojavljuju zbog povišenog intrakranijalnog tlaka. Najčešći su vrućica, glavobolja, mučnina, povraćanje i meningizam. Meningitis može biti aseptičan ili ga može uzrokovati oportunistički infekt koji, zbog pada imunološkog sustava, češće kod HIV inficiranih pacijenata uzrokuje bolesti.

### 4.2.1 Klinička slika meningealnog sindroma

Tijekom akutne HIV infekcije pojedinci mogu razviti nespecifičnu glavobolju i ukočenost vrata s ili bez povišene temperature koja je često praćena sistemskim simptomima akutne HIV infekcije kao što su artralgija, mijalgija, umor i limfadenopatija. To je klinička slika aseptičnog meningitisa. (18)

Kod meningitisa u HIV inficiranih bolesnika, koji je uzrokovan tuberkulozom, fokalni neurološki deficiti (hemiplegija, bulbarni simptomi i senzorni deficiti) su uobičajeni. (15) HIV inficirani pacijenti s niskim brojem CD4+ limfocita češće se prezentiraju atipično. Kod njih su neurološke manifestacije suptilne i manje specifične. Pacijenti se prezentiraju u kasnom tijeku bolesti s produljenim trajanjem bolesti i težim stupnjem tuberkuloznog meningitisa. (25)

Kriptokokni meningitis je gljivična infekcija uzrokovana *Cryptococcus neoformansom* ili *Cryptococcus gattii*. (15) Za razliku od tuberkuloznog meningitisa, HIV inficirani bolesnici s kriptokoknim meningitisom obično imaju subakutne simptome tijekom 2-4 tjedna. Klasični meningealni znakovi, kao što je ukočen vrat, javlja se samo kod četvrtine bolesnika. Dok će se 25% bolesnika pojaviti s promijenjenim mentalnim statusom što loše utječe na prognozu. (15, 14, 26, 16) Komplikacije kasnijih stadija kod kriptokoknog meningitisa uključuju napadaje, moždane udare, uporni hidrocefalus i hernijaciju. (18)

#### 4.2.2 Dijagnoza

Lumbalna punkcija kod aseptičnog meningitisa obično otkriva limfocitnu pleocitozu i povišene proteine, ali negativnu bakterijsku kulturu i PCR. Detekcija HIV RNA u likvoru dostupna je na istraživačkoj osnovi, ali nije klinički korisna u ovoj situaciji. (18)

Dijagnoza tuberkuloznog meningitisa temelji se na PCR metodi. Svjetska zdravstvena organizacija 2010. godine odobrila je test Xpert MTB/RIF te je 2013. godine izdala preporuku za upotrebu Xpert MTB/RIF kao početnog dijagnostičkog testa u slučajevima kod kojih se sumnja na tuberkulozu povezanu s HIV-om. Test može dati rezultate u roku od 2 sata omogućujući tako jednostavnu i brzu dijagnozu. Također služi za otkrivanje otpornosti rifampina u kulturama sputuma. (15) Pozitivna kultura za *Mycobacterium tuberculosis* je zlatni standard za dijagnozu, ali je za dijagnozu potrebno od 2 do 8 tjedana. (14, 26)

Dijagnoza kriptokoknog meningitisa provodi se prvenstveno na temelju detekcije kriptokoknog antigena u likvoru. Riječ je o metodi koja ima visoku osjetljivost (92–100%) i specifičnost (83–98%). (15) Zlatni standard za dijagnozu kriptokoknog meningitisa je kultura gljivica. (16)

#### 4.2.3 Liječenje

Liječenje aseptičnog meningitisa je suportivno uz antiretrovirusnu terapiju. (18)

Liječenje tuberkuloznog meningitisa uz antiretrovirusnu terapiju sastoji se od početnog dvomjesečnog razdoblja intenzivne terapije pomoću četiri lijeka: izoniazid, pirazinamid, etambutol i rifampin. (27) Nakon dva mjeseca slijedi produžena faza obično s dva lijeka u trajanju od 7 do 10 mjeseci ovisno o kliničkom odgovoru i ustanovljenoj osjetljivosti lijeka na izolat. (15)

Liječenje kriptokoknog meningitisa uz antiretrovirusnu terapiju sastoji se od tri faze: indukcija, konsolidacija i terapija održavanja. Za HIV-pozitivne pacijente i pacijente koji

boluju od AIDS-a preporuča se indukcijska terapija koja se sastoji od kombinacije antifungalne terapije s amfotericinom B i flucitozinom, podijeljene u četiri doze tijekom više od dva tjedna. Konsolidacijska terapija, tipično s flukonazolom, preporuča se najmanje 8 tjedana. Terapija održavanja obično se sastoji od niže doze flukonazola najmanje 1 godinu, nakon čega se terapija može prekinuti ako se virusno opterećenje suzbije i broj CD4+ limfocita bude više od 100 stanica/mm<sup>3</sup>. (15, 14, 18)

### 4.3 Encefalopatija

Jedna od neuroloških manifestacija kod HIV inficiranih bolesnika je encefalopatija. Simptomi karakteristični za encefalitis su vrućica, glavobolja i promijenjen mentalni status te su mogući fokalni neurološki ispadi. Najčešći uzročnici encefalitisa kod HIV inficiranih pacijenata su toksoplazma i citomegalovirus.

#### 4.3.1 Klinička slika

Citomegalovirusni encefalitis prezentira se subakutno sa simptomima koji su često manje žarišni nego u drugim oportunističkim infekcijama. Letargija, zbunjenost, oštećenje hoda i glavobolje uobičajeni su simptomi, a mogu biti popraćeni napadajima, paralizom kranijalnih živaca ili ataksijom. (15) Encefalitis kod HIV inficiranih pacijenata može biti praćen ventrikulitisom koji je patološki karakteriziran kao nekrotizirajuća infekcija ependima i subependima. Pacijenti s ventrikulitisom često imaju zahvaćeno i moždano deblo (rombencefalitis), a moguća je i uključenost kranijalnih živaca, osobito okulomotorijusa ili facijalnog živca. (14, 26)

Toksoplazmatski encefalitis najčešća je bolest kod AIDS oboljelih pacijenata koja utječe na središnji živčani sustav. (14) Klinička slika je tipična, početak je obično subakutan, a traje nekoliko tjedana. (15)

### 4.3.2 Dijagnoza

Dijagnoza ovisi o uzročniku koji uzrokuje encefalitis. Kod HIV inficiranih pacijenata kod kojih je citomegalovirus uzrokovao bolest, otkrivanje CMV-a u likvoru pomoću PCR-a je pozitivno u 80% slučajeva. Specifičnost PCR-a u detektiranju CMV-a u likvoru je 90%. Definitivna dijagnoza se temelji na kompatibilnoj kliničkoj prezentaciji i prikazivanju CMV-a u likvoru ili moždanom tkivu nakon biopsije. (14) Slike s MR-a otkrivaju linearnu periventrikularnu hiperintenzivnost koja je često simetrična i pojačava se gadolinijem. Laboratorijska ispitivanja toksoplazmoze poboljšala su se posljednjih godina povećanjem osjetljivosti prethodne PCR analize seruma i uzorka likvora. (15)

### 4.3.3 Liječenje

Optimizacija ART-a i dalje je zlatni standard za liječenje HIV encefalitisa. Izbor liječenja citomegalovirusnog encefalitisa je intravenski ganciklovir u kombinaciji s foskarnetom koji pacijent uzima dva puta dnevno. (15) Terapija se uzima dok se ne pokaže poboljšanje, što može potrajati tjednima ili mjesecima, ovisno o težini neurološke bolesti. (14) Izbor liječenja kod HIV inficiranih bolesnika s toksoplazmozom je kombinacija sulfadiazina, pirimetamina i leukovorina (folna kiselina) tijekom 6-8 tjedana. (14, 15, 27)

## 4.4 Motorne manifestacije

Motorne manifestacije su također jedna od neuroloških manifestacija HIV infekcije. Mogu se prezentirati kao motorna slabost sa ili bez spastičnosti, a refleksi mogu biti pojačani ili oslabljeni. Moguća je i disfunkcija sfinktera mjehura i crijeva. Motorne manifestacije često se pojavljuju kod HIV inficiranih pacijenata s mijelopatijom, upalnom demijelinizacijskom polineuropatijom, mononeuropatijom i mononeuropatijom multipleks, a kod poliradikulopatija i distalne simetrične polineuropatije pojavljuje se u kasnijim stadijima bolesti.

### 4.4.1 Klinička slika

Mijelopatija povezana s HIV-om nastaje kao rezultat HIV infekcije. Drugi naziv je vakuolarna mijelopatija. Vakuolarnu mijelopatiju karakterizira subakutna pojava kliničkih znakova i simptoma koji se razvijaju tijekom tjedana do mjeseci te se obično pojavljuju u kasnijem tijeku HIV infekcije, često odražava netretiranu bolest. Uobičajeni simptomi uključuju bilateralnu slabost donjih ekstremiteta sa spastičnošću. Pacijenti također mogu iskusiti disfunkciju sfinktera crijeva i mjehura, učestalo mokrenje, urgenciju i erektilnu disfunkciju s promjenjivim senzornim poremećajima. Duboki tetivni refleksi su pojačani s ekstenzornim plantarnim odgovorom (Babinski znak). Kod pacijenata s mijelopatijom gornji ekstremiteti nisu zahvaćeni. Kada su prisutne parestezije ili obamrlost, mijelopatija se može razlikovati od periferne neuropatije zbog pojačanih refleksa dok se kod periferne neuropatije javljaju oslabljeni refleksi. (14) U kasnijim stadijima pacijenti imaju tešku ataksiju u hodu, što zahtijeva ambulantnu pomoć. (28) Simptomi su donekle varijabilni, ali se naposljetku razvija paraliza donjih udova, nemogućnost kretanja i gubitak kontrole sfinktera. (29)

Inflamatorna demijelinacijska polineuropatija neuobičajen je oblik neuropatije uočen kod HIV-inficiranih osoba. Pojavljuje se u dva oblika: akutna upalna demijelinizacijska

polineuropatija (eng. *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy* - AIDP) ili Guillain-Barreov sindrom (eng. *Guillain-Barre syndrome* - GBS) te kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija (eng. *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* - CIDP). (14)

Oboje AIDP i CIDP prezentiraju se slično uz uzlazno slabljenje mišića, gubitak refleksa i relativnom poštećenom osjetnih simptoma. (30) AIDP se klinički manifestira kao monofazna, brzo progresivna, simetrična, uzlazna motorička slabost distalnih ekstremiteta s generaliziranom arefleksijom ili hiporefleksijom. Senzorni nalazi su relativno poštećeni, ali se ponekad dogode i senzorni ispadi. Također se mogu vidjeti slabost lica i oftalmopareza. Simptomi su obično na vrhuncu 2 tjedna nakon početka, a bolest prolazi kroz 4 tjedna. Ozbiljne komplikacije uključuju respiratornu ugroženost i autonomnu disfunkciju koja se javlja kod jedne trećine pojedinaca. (14, 19, 31) Ako simptomi i znakovi AIDP-a traju dulje od 8 tjedana stanje se naziva kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija, a tijek može biti monofazni ili relapsni. (14)

#### 4.4.2 Dijagnoza

Definitivna klinička dijagnoza vakuolarne mijelopatije temelji se na kliničkoj slici i isključivanju drugih uzroka putem seroloških, radiografskih i studija cerebrospinalne tekućine. Lumbalna punkcija izvodi se kako bi se isključile infekcije herpes simplex virusom, virusom varicelle zoster, CMV-a i neurosifilisa. (14) Spinalna MR može biti normalna ili može pokazati atrofiju kralježnice. Obično uključuje torakalnu leđnu moždinu, a može biti uključen i vratni dio ili se mogu vidjeti neujednačene abnormalnosti na T2-ponderiranim snimkama. (29)

Dijagnoza upalne demijelinizacijske polineuropatije temelji se na kliničkoj prezentaciji, analizi likvora i elektrofiziološkim ispitivanjima. (14) Elektrodijagnostičke i laboratorijske studije su identične onima kod HIV negativnih pacijenata osim uobičajeno viđene pleocitoze



u likvoru HIV oboljelih pacijenata. (32) Likvor tipično pokazuje povišene proteine i blagu limfocitnu pleocitozu, obično 10-50 stanica/mm<sup>3</sup>. (14, 19) Studije provodljivosti živaca i elektromiografija (eng. *nerve conduction studies/electromyography* - NCS/EMG) ukazuju na demijelinizacijsku neuropatiju sa smanjenim brzinama provođenja, produženim distalnim latencijama i blokom provodljivosti. (31) Elektromiografija pokazuje smanjene amplitude akcijskih potencijala u zahvaćenim mišićima. (14) Magnetska rezonancija kralježnice s i bez gadolinija može biti normalna ili može pokazati pojačanje živčanog korijena, a također je korisna u isključivanju strukturnih etiologija. (31)

#### 4.4.3 Liječenje

Ne postoji učinkovita terapija koja bi preokrenula ili eliminirala vakuolnu mijelopatiju povezanu s HIV-om. (14) Nema dokaza da antiretrovirusni lijekovi mogu poboljšati simptome ili usporiti napredovanje. (29) Simptomatski tretman sa sredstvima za antispastičnost kao što je baklofen, tizanidin ili botulinum toksin mogu ublažiti grčeve. Neophodna je rutinska skrb održavanja integriteta kože ili prevencija zadržavanja mokraće. (14)

Liječenje upalne demijelinizacijske polineuropatije kod HIV inficiranih osoba uključuje plazmaferezu i primjenu intravenskog  $\gamma$ -globulina (eng. *intravenous immunoglobulin* – IVIg). Terapija IVIg-om traje 5 dana. (14, 19) Klinički tijek AIDP i odgovor na plazmaferezu i intravensku imunoglobulinsku terapiju kod HIV inficiranih bolesnika sličan je AIDP-u koji nije povezan s HIV-om. (33) CIDP se tretira jednako kao AIDP, a nakon toga može slijediti održavanje IVIg-a svaka 3 tjedna ovisno o dogovoru s pacijentom. Također se može pokušati liječiti plazmaferezom ili prednizonom dok ne dođe do odgovora na liječenje. (14)

## 4.5 Senzorne manifestacije

Senzorne manifestacije kod HIV inficiranih pacijenata mogu uključivati bol, trnce, peckanje, stezanje i smanjene senzorne osjete. Senzorne manifestacije često se pojavljuju kod poliradikulopatija, distalne simetrične polineuropatije, mononeuropatija, mononeuropatija multipleks, a rjeđe se mogu pojaviti kod mijelopatija, upalne demijelinizacijske polineuropatije.

### 4.5.1 Klinička slika

Poliradikulopatija definira se kao upala i nekroza živčanih korijena na mjestu izlaska iz leđne moždine. Progresivna poliradikulopatija obično utječe na korijen lumbosakralnog živca, a karakterizira ju radikularna bol i senzomotorni deficiti. (14) Klasična klinička prezentacija je brzo razvijajući sindrom *cauda equine* koji ima subakutni početak, od par dana do nekoliko tjedana, s razvijanjem boli u leđima i radikularne boli. (14, 19) Simptomi su često teški. (15) Mogu napredovati i uzrokovati gubitak osjeta donjih ekstremiteta i motoričku slabost u kombinaciji s arefleksijom te disfunkciju sfinktera crijeva i mjehura. Gornji ekstremiteti mogu biti zahvaćeni u kasnijim stadijima. (15, 14, 19) Ako je poliradikulopatija popraćena mijelopatijom, refleksi mogu biti pojačani. Slabost i senzorni gubitak povećavaju se u progresiji bolesti. (26)

Periferna neuropatija u bolesnika s HIV infekcijom može biti uzrokovana samim virusom HIV-a ili antiretrovirusnim lijekovima. (34) Distalna simetrična polineuropatija najčešći je oblik neuropatije koja se vidi kod HIV-inficiranih pacijenata. Iako se može razviti u bilo kojoj fazi HIV-a, najčešće se opaža u uznapredovalim stadijima s imunosupresijom. (14)

Osobe s distalnom simetričnom polineuropatijom (eng. *distal symmetric polyneuropathy* - DSP) povezanom s HIV-om mogu ne pokazivati simptome bolesti, ali se većina prezentira s distalnim, simetričnim simptomima koji mogu biti izazvani ili spontani. (30) Simptomi su

prvenstveno senzorni te počinju od stopala. Specifični simptomi uključuju simetričnu obamrlost, stezanje, bol, trnce, svrbež, hladnoću, peckanje, hiperestezije (pojačana percepcija boli) i alodiniju (bol zbog podražaja). Pozitivni neuropatski simptomi (npr. peckanje, trnci) češći su nego negativni simptomi (npr. utrnulost). (18) S progresijom bolesti simptomi se šire proksimalno te uključuju gležnjeve, potkoljenice i na kraju ruke. (14) Atrofija ili slabost mišića je rijetka, ali se može vidjeti u kasnim stadijima. (19, 31)

Mononeuropatija se može prezentirati u obliku neuropatije ručnog zgloba. Jednaka je kliničkoj dijagnozi sindroma karpalnog kanala koji se očituje trncima u prva tri prsta, a može se pojaviti neosjetljivost i bol. Ostale uobičajene mononeuropatije uključuju ulnarnu neuropatiju lakta ili uobičajenu fibularnu neuropatiju fibularne glave. (31) Kranijalne neuropatije kod HIV inficiranih pacijenata javljaju se u različitim fazama infekcije. Ponekad su multifokalne. Rana prezentacija mononeuropatije može biti jednostrana ili bilateralna paraliza facijalnog živca što se najčešće javlja kod akutne HIV infekcije. (14)

Mononeuropatija multipleks razvija se polako, tipično uključujući senzorne, motoričke i autonomne funkcije. Najčešće se prezentira kao bolna, asimetrična polineuropatija koja uključuje dva ili više perifernih živaca, živčanih korijena ili kranijalnih živaca. Najčešće zahvaćeni živci su radijalni i zajednički fibularni, a prezentiraju se paralizom ruke i stopala. (14, 29, 31)

#### 4.5.2 Dijagnoza

Brza dijagnoza poliradikulopatije je važna kako bi se izbjegla nepovratna nekroza živčanih korijena. Mora se izvršiti lumbalna punkcija i testirati likvor (PCR, kultura i citologija) kako bi se isključile druge etiologije npr. CMV, herpes simplex virus i varicella zoster virus. (14) MR s gadolinijem primarno se koristi u dijagnostici kako bi se isključile *mass* lezije *caude*

*equina* ili donjeg torakalnog dijela leđne moždine. (29) Na MR-u se može vidjeti pojačanje lumbosakralnih živčanih korijena te meningealno pojačanje lumbalne kralježnice. (14)

Dijagnostičke studije koje se koriste za procjenu HIV distalne simetrične polineuropatije uključuju klinički neurološki pregled, krvne testove (za isključivanje drugih oblika neuropatija, kao što je nedostatak vitamina B12 i dijabetes), elektromiografiju, kvantitativno senzorno ispitivanje i intraepidermalno mjerenje gustoće živčanih vlakana biopsijom kože. (30) Neurološko ispitivanje obično pokazuje oslabljene ili odsutne reflekse u području stopala kod 96-100% pacijenata. (31, 35) Senzorni modaliteti vibracija, *pinprick* (ubod iglom) ili osjet temperature mogu biti smanjeni. (31) Za mjerenje opsega neuropatije koristi se nekoliko skala uključujući ukupni rezultat neuropatije (eng. *total neuropathy score* - TNS) i kratki pregled periferne neuropatije (eng. *the brief peripheral neuropathy screen* - BPNS). TNS kvantificira neuropatije na temelju neurološkog ispitivanja, kvantitativnog senzornog ispitivanja i studija provodljivosti živaca, dok BPNS uključuje pitanja koja ispituju simptome neuropatije u donjim ekstremitetima te pregled osjeta vibracije i refleksa gležnja. (30)

Dijagnoza mononeuropatije temelji se prvenstveno na kliničkoj slici i povremeno elektrofiziološkim studijama. Studije lumbalne punkcije i cerebrospinalne tekućine korisne su dijagnostičke studije za pacijente kod kojih se sumnja na infektivni uzrok ili limfom. (14, 29)

Dijagnoza mononeuropatije multipleks također se utvrđuje preko kliničke prezentacije i elektrofiziološkog ispitivanja. (14, 29) Ispitivanje provodljivosti živaca otkriva asimetričnu aksonalnu degeneraciju sa smanjenim osjetnim i motornim akcijskim potencijalima. Elektromiografija često pokazuje neuropatske potencijale motornih jedinica sa smanjenim djelovanjem. (31) CMV bi se trebao isključiti PCR-om likvora, osobito u uznapredovalim stadijima bolesti. (14, 29)

### 4.5.3 Liječenje

Liječenje poliradikulitisa treba započeti već tijekom čekanja dijagnostičkih rezultata budući da CMV poliradikulitis može biti fatalan. Preporuča se kombinirana terapija s intravenskim ganciclovirovom i foskarnetom. Liječenje antiretrovirusnim lijekovima trebalo bi započeti ili optimizirati nekoliko tjedana nakon početka anti-CMV terapije da bi se spriječila imunološka rekonstitucija. (14)

Primarni ciljevi liječenja distalne simetrične polineuropatije su spriječavanje progresije bolesti i ublažavanje boli. Kod osoba koje nisu podvrgnute ART-u, DSP se često poboljšava nakon početka ART-a. Kod osoba s DSP-om koje su na ART-u treba prekinuti korištenje agensa koji uzrokuje oštećenje i početi s uzimanjem manje neurotoksičnog sredstva. (18) Pokušalo se nesteroidnim protuupalnim lijekovima, ali nekim pacijentima potrebni su opiodi. Gabapentin se može upotrijebiti i pokazao je korist u jednom placebo kontroliranom ispitivanju. (14) Većina kliničkih istraživanja daleko je fokusirana na simptomatsko liječenje boli. Skoro su svi agensi do sada imali ograničen uspjeh u liječenju i trenutno FDA još nijedan nije odobrila. Simptomatski agensi često korišteni od strane kliničara su neregistrirani te uključuju antikonvulzive, antidepresive, lokalna sredstva i nespecifične analgetike. (30, 31, 36) Nedavna meta-analiza prospektivnih, dvostruko slijepih, randomiziranih kontroliranih pokusa koji su procjenjivali simptomatsku terapiju i terapiju koja modificira HIV neuropatiju, analizirala je 44 studije od kojih je 14 ispunilo kriterije uključivanja. Samo topikalne visoke doze kapsaicina (8%), pušenje kanabisa i rekombinantni ljudski faktor rasta živca (rhNGF) pokazali su veću učinkovitost od placeba. (30, 31)

Kod mononeuropatije sindrom karpalnog kanala može se konzervativno liječiti ortozama ili udlagama ili može biti potrebno kirurško liječenje. Liječenje paralize facijalnog živca kod pacijenata inficiranih HIV-om uključuje terapiju kortikosteroidima, slično kao kod HIV negativnih pacijenata. Iako je uloga antivirusnih lijekova, kao što je aciklovir, kontroverzna u

imunokompetentnih odraslih osoba, općeprihvaćena je praksa propisivanja antivirusnih lijekova kao dodatak terapiji steroidima zbog moguće virusne infekcije varicela zosterom kod HIV inficiranih pacijenata. (14, 29)

Mononeuropatija multipleks obično se spontano samoregulira nakon nekoliko mjeseci. U agresivnijim, perzistentnijim slučajevima ili ako je uzrok vaskulitis, treba se pokušati liječenje empirijskim imunomodulacijskim terapijama kao što su IVIg, plazmafereza ili kortikosteroidi. (31) Ako je CMV dokazan, ili kod bolesnika s brojem CD4+ limfocita manjim od 200 stanica/mm<sup>3</sup> gdje je CMV vjerojatan, trebalo bi se započeti s ciljanim ili empirijskim liječenjem CMV infekcije ganciklovirom. (14)

## 4.6 Neurokognitivne manifestacije

S HIV-om povezan neurokognitivni poremećaj (eng. *HIV associated neurocognitive disorder* - HAND) predstavlja spektar stanja različite težine, uključujući (od blage do najteže) asimptomatsko neurokognitivno oštećenje (eng. *asymptomatic neurocognitive impairment* - ANI), blagi neurokognitivni poremećaj (eng. *mild neurocognitive disorder* - MND) i demenciju povezanu s HIV-om. (18) Kognitivni poremećaji mogu se pojaviti kod progresivne multifokalne leukoencefalopatije, primarnog limfoma središnjeg živčanog sustava i encefalitisa.

### 4.6.1 Klinička slika

Za razliku od kortikalnih demencija, kao što je Alzheimerova bolest, s HIV-om povezan neurokognitivni poremećaj je subkortikalni kognitivni poremećaj s istaknutim psihomotornim poremećajem i motoričkim simptomima uključujući bradikineziju, nekoordinaciju i gubitak ravnoteže. (18) Dok su deficiti u motornim vještinama i psihomotornoj brzini bili češće manifestacije HAND-a prije ART-a, u doba ART-a tipično se HAND prezentira izvršnom

disfunkcijom, poremećajem učenja, pamćenja, koncentracije i pažnje. Također češće se pojavljuju problemi s kodiranjem memorije i prisjećanjem kao i nedostaci u prosudbi, pažnji i multitaskingu. (18, 37, 38)

#### 4.6.2 Dijagnoza

Dijagnoza neurokognitivnog poremećaja povezanog s HIV-om, temelji se na veličini uočenih deficita, neuropsihološkom testiranju i procjeni funkcionalnog statusa. (39) Međutim, sveobuhvatno neuropsihološko testiranje je skupo, zahtijeva visokokvalificirane stručnjake za administraciju i tumačenje te nije svugdje dostupno. S praktičnog stajališta, HAND često može biti dijagnosticiran bez formalnog neuropsihološkog testiranja i to na temelju teže kognitivne i motoričke disfunkcije koja značajno narušava funkcioniranje. MND se dijagnosticira na temelju simptoma ili znakova blažih kognitivnih poremećaja koji manje narušavaju funkcioniranje, a ANI se po definiciji može dijagnosticirati samo formalnim testiranjem. (38) Ne postoje tipični nalazi MR-a za HAND, iako otprilike jedna trećina pojedinaca pokazuje abnormalnosti u bijeloj tvari, različite od one koja se vidi kod PML-a s ili bez atrofije mozga. (19) Elektroencefalografija (eng. *electroencephalography* – EEG) je kod HAND-a obično uredna, ali može pokazivati blago usporavanje bez fokalnih nalaza. (39)

#### 4.6.3 Liječenje

ART je glavno uporište za liječenje HAND-a jer smanjuje količinu virusa u perifernoj cirkulaciji i CNS-u te tako sprječava raširenu CNS HIV infekciju. (18) Važni ciljevi su optimiziranje liječenja izbjegavajući niske vrijednosti broja CD4+ limfocita, zadržavanje nedetektabilne razine HIV RNA, minimiziranje kronične imunološke aktivacije i optimiziranje cerebralne perfuzije. Konačno, zdrav način života, uz HIV kontrolu bi trebao pojačati neurološku funkciju. (14)

## 4.7 Retinitis

Citomegalovirusni retinitis je puno češći nego druge neurološke manifestacije citomegalovirusne infekcije, a procjenjuje se da je odgovoran za približno 25% citomegalovirusa povezanog s AIDS-om. (15) Incidencija CMV retinitisa se smanjila za gotovo 80% nakon uvođenja ART terapije. (40)

### 4.7.1 Klinička slika

Retinitis povezan sa citomegalovirusom prezentira se zamagljenjima, smanjenim perifernim ili centralnim vidom, slijepim točkama i treptajućim svjetlima ovisno o anatomskom oštećenju ili odvajanju retine. (40) Kod pacijenata s AIDS-om, akutne lezije su dobro ograničene i sivkaste žute boje na fundoskopskoj procjeni. Retina može biti edematozna te može imati male hemoragije, takozvane Rothove mrlje. (15)

Akutni gubitak vida može se pojaviti ako retinitis dovodi do odvajanja mrežnice. CMV retinitis obično se javlja kao jednostrana bolest, ali u odsustvu terapije često se može pojaviti i na kontralateralnom oku. (40)

### 4.7.2 Dijagnoza

Retinitis je obično dijagnosticiran fundoskopskim nalazima hemoragičnog infarkta, perivaskularnih naslaga i opacifikacije mrežnice u kombinaciji s detekcijom antitijela u serumu pomoću PCR-a.

### 4.7.3 Liječenje

Liječenje citomegalovirusnog retinitisa ovisi o lokaciji retinitisa i prisutnosti sistavne bolesti. Preferirani indukcijski tretman je oralno uzimanje valganciklovira dva puta dnevno u trajanju od tri tjedna, nakon čega slijedi razdoblje korištenja valganciklovira jedan put dnevno. Lezije



koje su centralno smještene predstavljaju veći rizik za gubitak vida i često se liječe lokalnom terapijom kao što je okularni implantat ili intravitrealna terapija iako je potonja terapija bila povezana s progresijom retinitisa i ozbiljnim gubitkom vidnog polja. Kada se lokalna interventna terapija primjenjuje, peroralni valganciklovir se koristi istovremeno kako bi se spriječilo širenje infekcije citomegalovirusom i zaštitilo drugo oko. (15)

Tablica 1. Najčešće neurološke manifestacije HIV infekcije (41)

<b>SINDROM</b>	<b>UZROK</b>	<b>DIJAGNOSTIČKA EVALUACIJA</b>	<b>LIJEČENJE</b>
Srednje teška do teška demencija Kognitivni poremećaj sa ili bez motornog ispada	Neposredno oštećenje mozga izazvano virusom	HIV RNK u CSL; CT ili MR pokazuju atrofiju mozga	Antiretrovirusni lijekovi mogu dovesti do oporavka i poboljšanja funkcija
Uzlazna paraliza	Guillain– Barréov sindrom ili CMV– poliradikulopatija	MR leđne moždine, pregled CSL	Liječiti CMV– poliradikulopatiju ili osigurati njegu za Guillain– Barréov sindrom
Akutni ili subakutni fokalni encefalitis	Toxoplasma gondii	Prstenaste lezije na CT-u ili MR-u; dokaz protutijela je osjetljiva; odgovor na empirijsko antivirusno liječenje; biopsija mozga	Pirimetamin, folinična kiselina i sulfadiazin
Subakutni encefalitis	CMV, rjeđe herpes simpleks virus ili varicella– zoster virus	PCR iz CSL-a; odgovor na liječenje	Liječiti uzrok
Mijelitis ili poliradikulopatija	CMV	MR leđne moždine, PCR u CSL	Antivirolici
Progresivni leukoencefalitis	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija ili HIV	MR mozga, testovi CSL	Antiretrovirusni lijekovi
Subakutni meningitis	Cryptococcus ili M. tuberculosis	CT ili MR, razmaz i kultura CSL	Liječiti uzrok
Periferna neuropatija	Direktni učinak HIV–a ili CMV-a, toksičnost antivirusnih lijekova	Anamneza, ispitivanje osjeta i snage	Liječiti uzrok ili ukloniti toksični lijek

## 5 RASPRAVA

U svijetu živi 36 milijuna ljudi s virusom humane imunodefijencije. Od uvođenja antiretrovirusne terapije došlo je do poboljšanja njihove kvalitete života. Unatoč tom napretku kod oko 70% pacijenata zaraženih HIV-om razvijaju se neurološke manifestacije. (14)

U najčešće neurološke manifestacije HIV infekcije spadaju fokalne neurološke manifestacije, meningealni sindrom, encefalopatije, motorne i senzorne manifestacije i neurokognitivne manifestacije. Moždani udar koji uzrokuje fokalne neurološke deficite pojavljuje se 4-34% HIV inficiranih pacijenata (12). Također fokalne neurološke deficite uzrokuju progresivna multifokalna leukoencefalopatija, cerebralni apsces i primarni limfom CNS-a koji čini 10-15% ne-Hodgkinovih limfoma (22). Simptomi fokalnih neuroloških deficita su hemipareza/hemiplegija, senzorni ispadi, hemianopsija, dizartrija, afazija i ataksija. HIV infekcija može se manifestirati u obliku meningealnog sindroma, a to je skup simptoma koji se pojavljuju zbog povišenog intrakranijalnog tlaka. Najčešći simptomi u navedenoj skupini su vrućica, glavobolja, mučnina, povraćanje i meningizam. Meningitis može biti aseptičan, a pojavljuje se kod 24% pacijenata sa simptomima akutne HIV infekcije. (42) U 22% slučajeva uzrokuje ga kriptokok, u 17% toksoplazma te tuberkuloza u 11,7% slučajeva. (7) Najčešći uzročnici encefalitisa kod HIV bolesnika su citomegalovirus i toksoplazmoza. Simptomi karakteristični za encefalitis su vrućica, glavobolja i promijenjen mentalni status, te su mogući fokalni neurološki ispadi. Motorne manifestacije mogu se prezentirati kao motorna slabost sa ili bez spastičnosti, refleksi mogu biti pojačani ili oslabljeni, te su moguće disfunkcije sfinktera mjehura i crijeva. Senzorne manifestacije kod HIV inficiranih pacijenata najčešće uključuju bol, trnce, peckanje, stezanje i smanjene senzornih osjeta. S HIV-om povezan neurokognitivni poremećaj predstavlja spektar stanja različite težine, uključujući (od blage do najteže) asimptomatsko neurokognitivno oštećenje, blagi neurokognitivni poremećaj i

demenciju povezanu s HIV-om. Značajna je prevalencija blažih oštećenja koja se kreće između 20-69% ovisno o različitim studijama. (38)

Dijagnoza fokalnih neuroloških manifestacija se temelji na kliničkoj slici, radiološkim ispitivanjima i virološkim dokazima u likvoru ili serumu. Dijagnoza meningealnog sindroma temelji se na PCR metodi kod tuberkuloznog meningitisa i na detekciji antigena u likvoru kod kriptokoknog meningitisa. Zlatni standard je pozitivna kultura uzročnika meningitisa. Kod encefalitisa uzrokovanog oportunističkim infekcijama toksoplazmom i citomegalovirusom, dijagnoza se potvrđuje PCR analizom seruma i likvora. Također u dijagnozi pomažu i radiološke tehnike. PCR za toksoplazmu u likvoru je 100% specifičan, ali samo 44% - 65% osjetljiv. To upućuje da negativan PCR ne isključuje dijagnozu, a pozitivan PCR potvrđuje dijagnozu. (43) Seroprevalencija toksoplazmoze u SAD-u je oko 15%, no u nekim europskim i manje razvijenim zemljama doseže 50-75%. (14) Kod motornih i senzornih manifestacija dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, radiološkim značajkama i analizi likvora. Također se koriste studije provodljivosti živaca i elektromiografija. Dijagnoza neurokognitivnih manifestacija temelji se na neuropsihološkim testiranjima.

Liječenje neuroloških manifestacija temelji se na ART terapiji. Kada se ART uključio u kliničku praksu došlo je do naglog pada (60% - 80%) hospitalizacija i smrtnih slučajeva povezanih s AIDS-om. (2) Ako fokalne neurološke manifestacije uzrokuje moždani udar, liječi se jednako kao kod opće populacije. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija liječi se samo ART terapijom. Ne postoji specifično liječenje JC virusa koji ju uzrokuje, a prisutan je kod 50–90% stanovništva. (15) Primarni limfom središnjeg živčanog sustava liječi se monokemoterapijom (visokom dozom metotreksata) uz ART terapiju. Cerebralni apsces liječi se kombinacijom sulfadiazina, pirimetamina i leukovorina. Liječenje tuberkuloznog meningitisa, uz antiretrovirusnu terapiju sastoji se od izoniazida, pirazinamida, etambutola i rifampina. Liječenje kriptokoknog meningitisa, uz antiretrovirusnu terapiju, sastoji se od

kombinacije antifungalne terapije s amfotericinom B i flucitozinom. Izbor liječenja citomegalovirusnog encefalitisa je intravenski ganciklovir u kombinaciji s foskarnetom, a kod HIV inficiranih bolesnika s toksoplazmozom koristi se kombinacija sulfadiazina, pirimetamina i leukovorina. Ne postoji učinkovita terapija koja bi preokrenula ili eliminirala vakuolarnu mijelopatiju povezanu s HIV-om. Liječenje upalne demijelinizacijske polineuropatije kod HIV inficiranih osoba uključuje plazmaferezu i primjenu intravenskog  $\gamma$ -globulina. Kod poliradikulitisa uzrokovanog citomegalovirusom preporuča se kombinirana terapija s intravenskim ganciclovirom i foskarnetom. Primarni ciljevi liječenja distalne simetrične polineuropatije su sprječavanje progresije i ublažavanje boli. Procjenjuje se da HIV-DSP utječe na 35% do 50% bolesnika HIV populacije. (18, 30) Kod mononeuropatije sindrom karpalnog kanala može se konzervativno liječiti ortozama ili udlagama te može biti potrebno kirurško liječenje. Liječenje paralize facijalnog živca kod pacijenata inficiranih HIV-om uključuje terapiju kortikosteroidima. Mononeuropatija multipleks obično se spontano samoregulira nakon nekoliko mjeseci. ART je glavno uporište za liječenje HAND-a jer smanjuje količinu virusa u perifernoj cirkulaciji i CNS-u te tako sprječava raširenu CNS HIV infekciju.

## 6 ZAKLJUČCI

1. Virusom HIV-a zaraženo je 36 milijuna ljudi u svijetu, a svake godine se zarazi oko 2 milijuna populacije. Neurološke manifestacije kod HIV inficiranih pacijenata mogu zahvatiti središnji ili periferni živčani sustav.
2. Fokalne neurološke manifestacije najčešće se prezentiraju hemiparezom, senzornim ispadima, hemianopsijom dizartrijom i ataksijom, a mogu biti posljedica moždanog udara, progresivne multifokalne leukoencefalopatije, primarnog limfoma CNS-a i cerebralnog apscesa kod HIV inficiranih pacijenata.
3. Meningealni sindrom može se prezentirati vrućicom, glavoboljom, mučninom povraćanjem i meningizmom. Može biti aseptičan ili ga kod HIV inficiranih pacijenata mogu uzrokovati kriptokok i tuberkuloza.
4. Encefalitis karakteristično se prezentira vrućicom, glavoboljom i promijenjenim mentalnim statusom, a može biti uzrokovan citomegalovirusom i toksoplazmom kod HIV inficiranih pacijenata.
5. Motorne manifestacije prezentiraju se motornom slabosti sa ili bez spastičnosti, pojačanih ili oslabljenih refleksa, a moguća je i disfunkcija sfinktera crijeva i mjehura. Pojavljuju se kad HIV inficirani pacijenti razviju mijelopatiju, upalnu demijelinizacijsku polineuropatiju, mononeuropatiju i mononeuropatiju multipleks.
6. Senzorne manifestacije uključuju bol, trnce, peckanje, stezanje i smanjene senzorne osjete. Pojavljuju se kod poliradikulopatije, distalne simetrične polineuropatije, mononeuropatije i mononeuropatije multipleks.
7. Neurokognitivne manifestacije očituju se psihomotornim poremećajem, poremećajem koncentracije i pažnje te problemima s učenjem i pamćenjem.
8. HIV infekcija dijagnosticira se testiranjem krvi na HIV protutijela, a liječenje se temelji na antiretrovirusnoj terapiji.

## 7 SAŽETAK

Svake godine bilježi se oko 2 milijuna novo zaraženih osoba s najvišom stopom zaraženih među mladim adolescentima u dobi od 15 do 24 godine. Iako je od uvođenja antiretrovirusne terapije došlo do poboljšanja kvalitete života HIV inficiranih ljudi, kod oko 70% pacijenata se razviju neurološke komplikacije koje potječu iz središnjeg ili perifernog živčanog sustava.

Neurološke manifestacije nastaju zbog izravnog utjecaja HIV-a ili zbog oportunističkih infekcija. Najčešće neurološke manifestacije su fokalni neurološki deficit, meningealni sindrom, encefalopatija, motorne manifestacije, senzorne manifestacije, neurokognitivne manifestacije i retinitis. Raspon kliničkih prezentacija navedenih neuroloških manifestacija je širok. Uključuje hemiparezu, hemiplegiju, dizartriju, afaziju, ataksiju, simptome povišenog intrakranijalnog tlaka, napadaje, narušene kognitivne funkcije i letargiju, a može se prezentirati i motornom slabosti sa ili bez spastičnosti s pojačanim ili oslabljenim refleksima, disfunkcijom sfinktera crijeva i mjehura, boli, trncima, obamrlosti i hiperestezijama.

HIV infekcija se najčešće dijagnosticira testiranjem krvi na HIV protutijela, a dijagnoza neuroloških manifestacija se postavlja na temelju kliničke slike, nalaza radioloških tehnika i laboratorijske dijagnostike. Liječenje HIV infekcije i neuroloških manifestacija temelji se na antiretrovirusnoj terapiji te može biti potrebno dodatno liječenje, ovisno o određenoj neurološkoj manifestaciji.

Ključne riječi: HIV infekcija, živčani sustav, neurološke manifestacije

## 8 SUMMARY

About 2 million people are infected with HIV every year, with the highest rates among young adolescents between 15 and 24 years old. Although there has been an improvement in the quality of life of HIV infected people since the introduction of antiretroviral therapy, approximately 70% of patients develop neurological complications that affect the central or peripheral nervous system.

Neurological manifestations are a result of the direct impact of HIV or opportunistic infections. The most common neurological manifestations are a focal neurologic deficit, meningeal syndrome, encephalopathy, motor manifestations, sensory manifestations, neurocognitive manifestations and retinitis. The range of clinical presentations of these neurological manifestations is extensive, including hemiparesis, hemiplegia, dysarthria, aphasia, ataxia, symptoms of elevated intracranial pressure, seizures, impaired cognitive function and lethargy. Clinical presentation can also include motor weakness with or without spasticity with areflexia or hyperreflexia, dysfunction of bowel and bladder sphincter, pain, loss of sensation and hyperesthesia.

HIV infection is most commonly diagnosed by HIV antibody testing and the diagnosis of neurological manifestations is based on clinical presentation, radiological techniques and laboratory diagnostics. Treatment of HIV infection and neurological manifestations is based on antiretroviral therapy. Additional treatment may be required, depending on a particular neurological manifestation.

Key words: HIV Infections, Nervous System, Neurologic Manifestations



## 9 LITERATURA

1. MayoClinic.org [Internet] Mayo Foundation for Medical Education and Research [ažurirano 19.01.2019.; citirano 13.04.2019.]  
Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hiv-aids/diagnosis-treatment/drc-20373531>
2. Avert.org [Internet] Avert [ažurirano 26.11.2018.; citirano 13.04.2019.]  
Dostupno na: <https://www.avert.org/professionals/history-hiv-aids/overview>
3. World Health Organization. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance: African region. Switzerland: World Health Organization; 2005.  
Dostupno na: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>
4. Aidsinfo.nih.gov [Internet] U.S. National Library of Medicine [citirano 15.04.2019.]  
Dostupno na: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/51/hiv-treatment--the-basics>
5. Patel PB, Spudich SS. Global Health Neurology: HIV/AIDS. *Semin Neurol.* 2018;38(2):238-246.
6. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis.* 2015;61(6):1013-21.
7. Dai L, Mahajan SD, Guo C, et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. *J Neurol Sci.* 2014;342(1-2):88-92.
8. Singh R, Kaur M, Arora D. Neurological complications in late-stage hospitalized patients with HIV disease. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011;14(3):172-7.

9. Deshpande AK, Patnaik MM. Nonopportunistic neurologic manifestations of the human immunodeficiency virus: an Indian study. *J Int AIDS Soc.* 2005;7(4):2.
10. Martinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol.* 2015;262(5):1317-27.
11. Silva AC, Rodrigues BS, Micheletti AM, et al. Neuropathology of AIDS: An Autopsy Review of 284 Cases from Brazil Comparing the Findings Pre- and Post-HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and Pre- and Postmortem Correlation. *AIDS Res Treat.* 2012;2012:186850.
12. Bogorodskaya M, Chow FC, Triant VA. Stroke in HIV. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):280-287.
13. Benjamin L, Khoo S. HIV infection and stroke. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:187-200.
14. Bilgrami M, O'keefe P. Neurologic diseases in HIV-infected patients. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1321-44.
15. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(11):662-674.
16. Le LT, Spudich SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Semin Neurol.* 2016;36(4):373-81.
17. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, González-Scarano F ed. UpToDate [Internet] 2019. [citirano 03.06.2019.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>

18. Saylor D. Neurologic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Continuum (Minneap Minn)*. 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1397-1421.
19. Kolson D. Neurologic Complications in Persons With HIV Infection in the Era of Antiretroviral Therapy. *Top Antivir Med*. 2017;25(3):97-101.
20. Brandsma D, Bromberg JEC. Primary CNS lymphoma in HIV infection. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:177-186.
21. Albarillo F, O'keefe P. Opportunistic Neurologic Infections in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(1):10.
22. Kaplan LD, Rubenstein JL. AIDS-related lymphomas: Primary central nervous system lymphoma. *UpToDate*, Wen PY ed. *UpToDate [Internet]* 2019. [citirano 31.05.2019.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/aids-related-lymphomas-primary-central-nervous-system-lymphoma>
23. Mapoure YN, Mondomobe CAA, Nkouonlack C, Ayeah CM, Luma HN, Njamnshi AK. HIV infection does not influence stroke outcomes in HIV-infected patients: A prospective study. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(5):313-318.
24. Moulignier A, Lamirel C, Picard H, et al. Long-term AIDS-related PCNSL outcomes with HD-MTX and combined antiretroviral therapy. *Neurology*. 2017;89(8):796-804.
25. Garg RK, Sinha MK. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Neurol*. 2011;258(1):3-13.
26. Marra CM. Other central nervous system infections: cytomegalovirus, Mycobacterium tuberculosis, and Treponema pallidum. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:151-166.
27. Tan IL, Smith BR, Von geldern G, Mateen FJ, Mcarthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol*. 2012;11(7):605-17.
28. Levin SN, Lyons JL. HIV and spinal cord disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;152:213-227.

29. Prior DE, Song N, Cohen JA. Neuromuscular diseases associated with Human Immunodeficiency Virus infection. *J Neurol Sci.* 2018;387:27-36.
30. Kaku M, Simpson DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(6):521-6.
31. Kaku M, Simpson DM. Neuromuscular complications of HIV infection. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:201-212.
32. Lyons J, Venna N, Cho TA. Atypical nervous system manifestations of HIV. *Semin Neurol.* 2011;31(3):254-65.
33. Gabbai AA, Castelo A, Oliveira AS. HIV peripheral neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:515-29.
34. Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2012;18(6 Infectious Disease):1319-37.
35. Ferrari S, Vento S, Monaco S, et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):213-9.
36. Robinson-papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. *Muscle Nerve.* 2009;40(6):1043-53.
37. Saylor D, Dickens AM, Sacktor N, et al. HIV-associated neurocognitive disorder-- pathogenesis and prospects for treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(4):234-48.
38. Price RW. HIV-associated neurocognitive disorders: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate, Bartlett JG ed. UpToDate [Internet] 2019. [citirano 06.03.2019.]

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/hiv-associated-neurocognitive-disorders-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>

39. Eggers C, Arendt G, Hahn K, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017;264(8):1715-1727.
40. Jacobson MA. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of AIDS-related cytomegalovirus retinitis. UpToDate, Bartlett JG ed. UpToDate [Internet] 2019. [citirano 06.03.2019.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-aids-related-cytomegalovirus-retinitis>
41. Msd-prirucnici.placebo.hr [Internet] Virus humane imunodeficijencije. Tablica 192-3. 2014. Placebo d.o.o. Split  
Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/infektologija/virus-humane-imunodeficijencije>
42. Sax PE. Acute and early HIV infection: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate, Bartlett JG ed. UpToDate [Internet] 2019. [citirano 31.05.2019.]  
Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/acute-and-early-hiv-infection-clinical-manifestations-and-diagnosis>
43. Ayoade F, Joel Chandranesan AS. HIV-1 Associated Opportunistic Infections, Toxoplasmosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [ažurirano 19.01.2019.; citirano 21.04.2019]  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877/>

## 10 ŽIVOTOPIS

Ana Mršić rođena je 28. listopada 1994. godine u Dubrovniku gdje završava osnovnu školu Marina Držića i glazbenu školu Luke Sorkočevića. Nakon što je završila Biskupijsku klasičnu gimnaziju Ruđera Boškovića, 2013. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja sudjelovala je na nekoliko kongresa: 8. hrvatskog kongresa nefrologije dijalize i transplantacije s međunarodnim sudjelovanjem (2017.g.), studentski kongres “Prehrana i klinička dijetoterapija” (2017.g.), studentski kongres BRIK (2018. g.), studentski kongres ZIMS (2018.g.), studentski kongres NeuRi (2019.g.), 4. kongres hitne medicine (2019.g.). Također 2018. godine pohađala je radionice StePP Trauma Edukacije u organizaciji Udruge StePP.