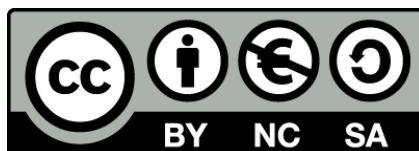




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Infecció pel virus de la immunodeficiència humana i miopaties: importància de l'efecte dels fàrmacs antiretrovirals

Ferran Masanés i Torà



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – Compartir Igual 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – Compartir Igual 4.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0. Spain License**.

INFECCIÓ PEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA
HUMANA I MIOPATIES.

IMPORTÀNCIA DE L'EFECTE DELS FÀRMACS
ANTIRETROVIRALS

Tesi presentada per
Ferran Masanés i Torán
per aspirar al
Grau de Doctor en Medicina

FACULTAT DE MEDICINA
UNIVERSITAT DE BARCELONA
Barcelona, Desembre de 1995

Josep M. Grau i Junyent, professor titular de Medicina, i en qualitat de Director del projecte, fa constar que la tesi que porta per títol "Infecció pel virus de la immunodeficiència humana i miopaties. Importància de l'efecte dels fàrmacs antiretrovirals", presentada per en Ferran Masanés i Toràn per aconseguir el grau de doctor en Medicina i Cirurgia està en condicions de ser llegida davant el Tribunal corresponent.

Barcelona a 19 de Desembre del 1995



Signat: Josep M. Grau i Junyent

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0700675156



Als meus pares
A la Montserrat

AGRAÏMENTS

- Al Dr. Josep M^a Grau i Junyent, mestre i exemple diari, per la direcció d'aquesta tesi i pel seu constant estímulo per a realitzar-la.

- Al Prof. Alvaro Urbano Márquez, Cap del Servei de Medicina Interna General i Catedràtic de Patologia General, pel seu recolzament al treball realitzat.

- Als Drs. Enric Pedrol i Clotet, Jordi Casademont i Pou, Francesc Cardellach i López, Joaquim Fernández i Solà, Blanca Coll-Vinent i Puig i Oscar Miró i Andreu, amics i companys del Grup de Recerca de Malalties Musculars, pel seu important ajut i recolzament per la elaboració d'aquesta tesi.

- Al Dr. Jaume Villalta i Blanch, amic i company del Servei de Medicina interna, per la seva valuosa col.laboració a la revisió lingüística del manuscrit.

- A tots els companys i amics del Servei de Medicina Interna General de l'Hospital Clínic, i especialment als Drs. Alejandro de la Sierra Iserte i Alfons Lopez Soto, pels seus consells

i ensenyaments.

- A tots els companys i amics del Servei de Malalties Infeccioses de l'Hospital Clínic, especialment al Dr. Josep Mallolas Masferrer, per la col.laboració i el suport rebut.

- A tots els malalats infectats pel virus de la immunodeficiència humana, que constitueixen el material humà d'aquesta Tesi.

- Al Hospital Clínic de Barcelona i al Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministeri de Sanitat i Consum per la concessió de beques pel desenvolupament d'aquesta Tesi Doctoral.

A tots ells el meu agraïment més sincer.

ÍNDEX

1. Justificació General de la present tesi	
doctoral	1
2. Justificació personal de la present tesi	
doctoral	4
3. Introducció	7
3.1 Classificació	11
3.2 Processos musculars amb marcat component inflamatori	13
3.2.1 Polimiositis	14
3.2.2 Processos vasculítics musculars	15
3.3 Miopaties no inflamatòries	18
3.3.1 Miopatia nemalínica	18
3.3.2 Microvesiculació citoplasmàtica i pèrdua de filaments gruixuts .	19
3.3.3 Siderosi Muscular	19
3.3.4 Fenòmens de Rabdomiòlisi . .	19
3.3.5 Altres troballes histològiques	20
3.4 Miositis Infeccioses	21
3.5 Afectació tumoral muscular	23
3.6 Miopaties tòxiques	24
3.7 Síndrome Constitucional	28
4. Objectius	29
5. Investigació i resultats	31
5.1 Miopaties simptomàtiques a malalts infectats pel VIH-1 sense tractament	

antiretroviral	32
Síntesi dels resultats més destacats	38
5.2 Infecció pel virus de la immunodeficiència humana i miopatia: rellevància clínica de la teràpia amb zidovudina	40
Síntesi dels resultats més destacats	47
5.3 Estudi comparatiu de les característiques clíniques i histològiques entre la miopatia nemalínica clàssica i l'associada al virus de la immunodeficiència humana	48
Síntesi dels resultats més destacats	53
5.4 Absència de toxicitat muscular amb didanosina (ddI). Estudis clínics i experimentals.	55
Síntesi dels resultats més destacats	67
6. Discussió Conjunta	68
6.1 Miopaties relacionades amb la infecció pel VIH	72
6.2 Miopaties tòxiques	77
6.3 síndrome Constitucional	81
7. Conclusions	83
8. Bibliografia	87
9. Apèndix	112
9.1 Patologia neuromuscular associada a la infecció pel VIH	113
9.2 Miopatia relacionada amb la infecció pel	

VIH i la terapia amb AZT. Estudi morfològic	123
9.3 Reversibilitat histològica de la miopatia tòxica per AZT	126
9.4 Vasculitis musculars associades a la infecció pel VIH. Estudi de 13 casos	129
9.5 "Wasting syndrome" associat al VIH: estudis del múscul esquelètic . . .	131

1. JUSTIFICACIÓ GENERAL DE LA PRESENT TESI DOCTORAL

La síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) ha pres una importància cabdal en els darrers anys, tant pel que fa a la seva prevalença com pel que fa a les seves conseqüències sanitàries i socioeconòmiques (1) i, per tant, és necessari intentar ampliar-ne els coneixements per anar minvant aquestes conseqüències.

En el curs de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) es desenvolupa un ampli ventall d'eventualitats clíniques (2). Una de les menys conegudes, encara que ben caracteritzada, és la vessant muscular. Així, aquests malalts poden presentar miopaties insòlites amb una incidència superior de l'esperada, respecte a la població general, miopaties característiques de la infecció pel VIH i miopaties tòxiques relacionades amb alguns dels fàrmacs utilitzats per combatre aquest virus (3).

En base als treballs existents, és probable que un percentatge important de malalts infectats pel VIH presentin afectació muscular al llarg de la seva malaltia (4). El seu diagnòstic és important, ja que pot aparèixer en la fase inicial de seroconversió, ésser un indicador d'infecció silent o coincidir amb altres manifestacions de la malaltia, complicant-ne el diagnòstic i augmentant-ne, per tant, la morbiditat i la mortalitat (5). Tanmateix i donat que algunes miopaties associades a la infecció pel VIH tenen un tractament

eficaç, el diagnòstic n'és doblement important (6).

Per tant ens plantejem una sèrie d'hipòtesis per arribar a entendre millor les manifestacions miopàtiques de la infecció pel VIH. La prevalença de miopatia en el curs d'aquesta infecció és més gran que no s'havia sospitat fins ara. La miopatia en relació al tractament amb zidovudina es pot traduir a nivell morfològic, però hi ha la possibilitat que no tingui sempre traducció clínica, ni tampoc no se'n coneix bé la historia natural. És possible que altres fàrmacs antiretrovirals condicionin problemes semblants, ja que tenen mecanismes similars d'actuació.

L'objectiu d'aquesta tesi és aprofundir en aquests aspectes, intentant contribuir al millor coneixement de les manifestacions musculars de la infecció pel VIH, fet que pot comportar un millor maneig de la malaltia.

2. JUSTIFICACIÓ PERSONAL DE LA PRESENT TESI DOCTORAL

La SIDA ha representat un dels fets més impactants, així com atractius, per als investigadors biomèdics dels darrers quinze anys. Les primeres descripcions de la malaltia i dels seus agents etiològics van coincidir amb els meus primers cursos de la Llicenciatura de Medicina tenint, d'aquesta forma, l'oportunitat excepcional de viure els diferents aspectes d'aquesta malaltia de molt a prop, primer com a estudiant i després com a metge.

A l'any 1990 vaig incorporar-me al Grup d'investigació de Malalties Musculars del Servei de Medicina Interna General de l'Hospital Clínic de Barcelona tenint l'oportunitat de poder apropar-me molt més al coneixement d'un conjunt de malalties que afecten una part molt interessant del nostre organisme, tot i que molt sovint una mica oblidat. Donat que en el curs de la infecció pel VIH es succeeixen moltes eventualitats clíniques i una d'aquestes és la vessant muscular, ben aviat vaig poder participar activament en els estudis que el referit Grup va iniciar per ampliar el coneixement d'aquests fets. Així sota la direcció del Dr. Josep M^a Grau i Junyent vaig tenir la sort d'iniciar la meva tasca d'investigador dins del camp de les afeccions musculars. Des de llavors, el meu màxim interès ha estat aprofundir en el coneixement de les manifestacions musculars derivades de la infecció pel VIH i de l'efecte tòxic d'alguns dels tractaments

antiretrovirals utilitzats per combatre la pròpia infecció. Per això he elaborat les diferents conclusions i les publicacions que corresponen als diferents estudis clínics que constitueixen el projecte d'investigació de la present Tesi Doctoral.

3. INTRODUCCIÓ

A principis de la dècada dels vuitanta era una creença generalitzada que les malalties infeccioses havien deixat d'ésser una amenaça seriosa per als països desenvolupats. Tot just l'any 1981 es van començar de diagnosticar casos de pneumònies per *Pneumocystis Carinii* i de Sarcomes de Kaposi entre malalts joves homosexuals de New York (7). En poc temps, la incidència d'aquestes i d'altres malalties oportunistes va créixer inexplicablement. Diferents equips de metges i epidemiòlegs van detectar que aquest conjunt de manifestacions clíniques tenien un fet comú, que era l'existència d'una greu deterioració del sistema immunitari. En conjunt es va configurar una síndrome totalment nova que ja des del 1982 va ser coneguda com la síndrome d'immunodeficiència adquirida (SIDA) (8). Aquest fet va revolucionar el món de la investigació biomèdica i va fer que per primera vegada a la història de la Medicina s'agrupessin esforços de tal manera que mai en tan poc temps s'havien acumulat tantes dades científiques i posat a punt tantes tecnologies noves ni s'haguessin aconseguit tants resultats. Així, a finals de 1983 ja va ser identificat l'organisme responsable de

la infecció que produïa la deterioració immunològica i que va ser denominat virus de la immunodeficiència humana (VIH)(9).

Al llarg d'aquests anys s'ha pogut definir molt bé el perfil clínic de la malaltia, que deriva de tres característiques fonamentals: la pròpia infecció pel virus, la impressionant resposta immunitària desencadenada per la infecció i les conseqüències de la immunodepressió que se'n deriven. Donades les característiques del VIH, i especialment la seva fixació a l'antigen CD4, la infecció vírica afecta les cèl.lules que presenten aquest antigen: fonamentalment els limfòcits T auxiliars, macròfags i algunes cèl.lules glials (10). La traducció clínica d'aquest fet és l'existència de la referida immunodepressió característica, afectació de diferents teixits rics en cèl.lules macrofàgiques i de diferents parts del sistema nerviós (11-12). D'altra banda la infecció vírica produeix anticossos contra totes les proteïnes víriques, activant els diferents tipus d'immunitat existents a l'organisme, i produint una resposta impressionant que es tradueix en l'existència de diferents tipus de reaccions d'autoimmunitat (13-14). Finalment, l'existència d'una profunda immunodepressió fa a que es produeixin diferents tipus d'infeccions oportunistes

(15).

Dins les múltiples eventualitats clíniques que es poden trobar en el decurs de la infecció pel VIH les musculars són de les menys conegudes, tot i que ja comencen d'estar ben caracteritzades (4,16).

Diferents estudis retrospectius xifren la presència d'alteracions musculars entre un 25% i un 65% d'aquests pacients (5-6). Probablement aquest percentatge és tan variable en raó a que l'afectació subclínica és un fet comú en aquests malalts i que només una investigació intencionada pot diagnosticar la majoria de casos (17).

Al llarg de l'evolució de la infecció pel VIH es poden desenvolupar problemes musculars en qualsevol estadi (4,18).

El coneixement de les diferents manifestacions musculars de la infecció pel VIH és important, car alguna d'elles pot coincidir amb la fase de seroconversió, ser un indicador d'infecció silent o presentar-se conjuntament amb altres síndromes, complicant-ne el diagnòstic i augmentant-ne la morbiditat i la mortalitat. Tanmateix és important el seu reconeixement ja que en un percentatge elevat és possible instaurar-hi una terapèutica eficaç (5).

3.1 CLASSIFICACIÓ

Els diferents aspectes musculars de la infecció pel VIH es poden classificar en dos grans grups, segons siguin deguts, per una banda, a la pròpia infecció vírica i/o a les reaccions immunològiques desencadenades per ella o, per altra banda, siguin causades per infeccions oportunistes i/o neoplàsies desenvolupades secundàriament a la immunodeficiència. Tanmateix, existeix un tercer grup constituït per les síndromes derivades del consum de fàrmacs utilitzats per al tractament de la infecció viral (19-20).

D'altra banda existeix una síndrome clínica, poc definida, coneguda com síndrome constitucional ("wasting syndrome") que deixa els músculs devastats i que probablement respongui a diferents etiologies. El seu substrat morfològic muscular, si existeix, no és prou conegut, malgrat que estudis recents han demostrat que sota aquesta síndrome podem trobar vertaderes miopaties (21-22).

Per al seu maneig dividirem la patologia muscular associada a la infecció pel VIH en 5 grups: el primer constituït per aquells processos musculars en els que existeix un marcat component inflamatori; està representat, fonamentalment, per les polimiositis i les

vasculitis musculars. El segon està format per les miopaties no inflamatòries, destacant la miopatia nemalínica, la miopatia per pèrdua de filaments gruixuts, la microvesiculació citoplasmàtica, la siderosi muscular i la rabdomiòlisi aguda. El tercer és integrat per les miositis infeccioses i/o tumorals. El quart està constituït per les miopaties tòxiques en relació a l'ús de fàrmacs antiretrovirals (fonamentalment la zidovudina). El cinquè i darrer està format per la síndrome constitucional.

3.2 PROCESSOS MUSCULARS AMB MARCAT COMPONENT INFLAMATORI

Des de la descripció inicial de la SIDA l'any 1982, s'han publicat un gran nombre de casos de miopatia inflamatòria i de processos vasculítics amb afectació muscular, associats a la infecció pel VIH (23-27). Per altra banda també s'han descrit casos d'afectació muscular associats a altres retrovirus, com és el HTLV-1 (28-30). L'existència d'una infecció viral persistent pot donar lloc a diferents fenòmens inflamatoris a nivell muscular per dos mecanismes diferents, bé sigui per la infecció vírica aguda o crònica al sí del teixit muscular o com a resposta autoimmune vers antígens musculars que reaccionen creuadament amb el virus present en altres cèl.lules diferents a les musculars (31).

Donat que la majoria dels estudis practicats fins al moment han fracassat a l'hora de demostrar l'existència del VIH, o inclús d'altres retrovirus com el HTLV-1, a les fibres musculars, la hipòtesi que una infecció viral persistent sigui responsable dels fenòmens inflamatoris és poc probable (32-37).

D'altra banda la similitud histològica i immunopatològica entre la polimiositis que presenten els malalts seropositius i les polimiositis clàssiques

(31,38), la implicació de fenòmens autoimmunitaris en aquestes darreres, l'existència de models animals (39) i la demostració de l'existència d'altres fenòmens d'autoimmunitat en el curs de la infecció pel VIH, serien factors que avalarien la teoria autoimmunitària d'aquestes manifestacions musculars de la malaltia.

3.2.1 POLIMIOSITIS

Les polimiositis en els pacients VIH positius poden presentar-se en qualsevol moment de l'evolució de la infecció. Clínicament cursen de forma similar a les clàssiques. Els malalts presenten una debilitat muscular de predomini proximal, més o menys marcada, d'inici subagut i que ocasionalment pot acompanyar-se de miàlgies. L'exploració física detecta una pèrdua de força muscular proximal i simètrica de predomini a les extremitats inferiors. Els enzims musculars (creaticinases i aldolases) poden trobar-se aixecats, si bé no de forma constant. L'estudi electromiogràfic ens mostra un patró miogènic en el 90% dels casos (33,40-43).

En l'estudi histològic podem observar-hi necrosi muscular, fagocitosi, regeneració muscular i infiltrats inflamatoris endomisials en grau variable, però

habitualment discret (44-46). Els estudis immunohistoquímics revelen, en un gran percentatge de cèl.lules musculars, l'expressió d'antigens de classe I del complex d'histocompatibilitat major (CHM). Si es fa un estudi immunofenotípic d'aquest infiltrat inflamatori és pot comprovar, a diferència de les polimiositis clàssiques, un predomini dels limfòcits CD8+, com es pot intuir en pacients amb xifres de limfòcits CD4+ disminuïdes. Molt sovint poden coexistir-hi dades d'inflamació amb altres canvis musculars relacionats amb la infecció pel VIH o amb el tractament antiretroviral amb zidovudina (38).

El tractament amb esteroides, a les dosis habituals de les polimiositis clàssiques, produeix una milloria clínica i biològica sense observar, s'hi cap, increment en la incidència de fenòmens infecciosos intercurrents (47-49).

3.2.2 PROCESSOS VASCULÍTICS MUSCULARS

Associats a la infecció pel VIH s'han descrit diversos processos vasculítics que afecten el múscul. Així, se n'ha comunicat de necrotitzants semblants a la panarteritis nodosa que tenen poca o gens d'afectació extramuscular, vasculitis per hipersensibilitat i amb

més freqüència fenòmens de microvasculitis (50-52).

L'expressió clínica d'aquests processos és molt variable, oscil.lant des de formes totalment asimptomàtiques (la major part), a quadres febrils que s'acompanyen de malestar general, pèrdua de pes i alteracions sensibles (disestèsies o parestèsies) a les extremitats inferiors si coexisteix afectació del nervi perifèric. Podem trobar-hi una exploració física estrictament normal o bé observar-hi fenòmens cutanis de capil.laritis o algun dèficit sensorial, especialment vibratori, amb disminució o abolició de reflexos osteotendinosos en les formes més florides (53).

Els exàmens complementaris poden ésser totalment inespecífics o mostrar un aixecament dels denominats reactants de fase aguda (velocitat de sedimentació, proteïna C reactiva). Així mateix podem trobar-hi aixecament dels enzims musculars i leucocitosi de forma ocasional.

A la biòpsia muscular s'hi pot trobar tot un ampli ventall d'alteracions, des de microvasculitis aïllades (infiltrats inflamatoris al voltant de petits vasos) a vasculitis necrotitzants amb necrosi fibrinoide semblant a la panarteritis nodosa clàssica. (43,53).

Com a les polimiositis el tractament amb esteroides s'ha demostrat eficaç i no provoca cap augment de

processos infecciosos intercurrents.

3.3 MIOPATIES NO INFLAMATÒRIES

Les miopaties incloses en aquest grup es caracteritzen per una sèrie de troballes histològiques particulars. Tot i que la seva patogènia no està ben aclarida, s'observen amb una freqüència superior a l'esperada en els pacients infectats pel VIH.

3.3.1 MIOPATIA NEMALÍNICA

Caracteritzada per la presència de cossos nemalínics, cursa clínicament, a diferència de les formes clàssiques, de manera paucisimptomàtica i sense presentar alteracions extramusculars associades. Així, de forma habitual els malalts només desenvolupen una debilitat muscular discreta amb ocasional alteració enzimàtica. A la biòpsia muscular és pot trobar atròfia de les fibres de tipus 2 (a diferència de les formes clàssiques on predomina l'atrofia del tipus 1) i presència, en un percentatge variable, de cossos nemalínics intracitoplasmàtics. Tot i que alguns autors recomanen l'administració d'esteroides en aquesta miopatia, l'absència de signes inflamatoris i la possibilitat de resolució espontània fan que el seu ús hi sigui discutible (44-45,54-55).

3.3.2 MICROVESICULACIÓ CITOPLASMÀTICA i PÈRDUA DE FILAMENTS GRUIXUTS

La presència de microvesiculació citoplasmàtica i la pèrdua de filaments gruixuts sol ésser una troballa histològica casual, ja que clínicament i biològicament cursen de forma silent (43,56-59).

3.3.3 SIDEROSI MUSCULAR

Associada a casos de vasculitis s'ha descrit la siderosi muscular, és a dir, el dipòsit de pigment fèrric en les cèl.lules endotelials, macròfags i inclús en les mateixes fibres musculars. El seu significat és desconegut, tot i que s'ha associat a estats d'immunodepressió marcada, fet que suggeriria una disfunció o incapacitat del sistema mononuclear fagocític per eliminar els pigments fèrrics (60).

3.3.4 FENÒMENS DE RABDOMIÒLISI

Ocasionalment, els pacients infectats pel VIH presenten quadres de rabdomiòlisi sense una etiologia ben definida. S'han descrit associats a la pròpia seroconversió, a la presa de fàrmacs o a infeccions

diverses (oportunistes o no). En els casos en que se'ls va practicar una biòpsia muscular s'hi va observar diferents graus de necrosi i fenòmens de regeneració amb poc o nul component inflamatori. El tractament en aquests casos, si és necessari, no varia del convencional (fonamentalment mesures de suport i protecció renal) (61-62).

3.3.5 ALTRES TROBALLES HISTOLÒGIQUES

En les biòpsies musculars practicades als pacients infectats pel VIH es poden trobar amb notable freqüència, aïllades o associades a d'altres alteracions, troballes histològiques més inespecífiques com són la presència d'atròfia de les fibres musculars del tipus 2 o signes de denervació. Probablement tenen un origen multifactorial (afectació del sistema nerviós perifèric, desnutrició, cronicitat de la pròpia malaltia, immobilització perllongada etc.) i generalment cursen de forma poc simptomàtica, sols amb cansament o debilitat (3,25-26,43).

3.4 MIOSITIS INFECCIOSES

Encara que a priori aquest hauria d'ésser el grup de patologia més freqüent en aquests malalts, només s'hi han descrit casos aïllats de piomiositis bacterianes (*Staphilococcus Aureus*, estreptococcus, diferents bacteris gram negatius etc.), miositis protozoàries (gèneres *Microsporidia* i *Toxoplasma*), per micobactèries (*M. Tuberculosis*, *M. Kansasii*, etc.) i per fongs (*Aspergillus sp.*, *Criptococcus*, etc.). Aquest grup és l'únic que sol tenir relació amb el grau d'immunodeficiència que presenta el pacient, i per tant, es presenta en fases avançades de la infecció. Clínicament es caracteritzen per miàlgies intenses en una regió muscular concreta i s'acompanyen de febre, esgarrifances i alteració de l'estat general. A l'exploració física podem observar la regió dolorosa amb zones indurades o fluctuants. Els exàmens complementaris mostren leucocitosi i aixecament dels enzims musculars. Diferents tècniques de diagnòstic per la imatge (ecografia, tomografia computada o ressonància magnètica) poden ser útils per a la seva localització, per al diagnòstic i, si fos necessari, per l'obtenció de mostres, mitjançant punció dirigida, per procedir a estudis microbiològics. Si la clínica és menys marcada

pot ésser útil la pràctica d'una biòpsia muscular on, aplicant tècniques microbiològiques específiques, pot indentificar-se l'agent etiològic. El tractament consisteix en l'administració d'antibiòtics específics, segons l'antibiograma, conjuntament amb el desbridament quirúrgic de la lesió, si s'escau (26,63-66).

3.5 AFECTACIÓ TUMORAL MUSCULAR

S'han descrit alguns casos d'afecció muscular per limfoma no Hodking del tipus T, entitat poc freqüent en els malalts infectats pel VIH. La clínica pot recordar una piomiositis infecciosa. Ajuden a diferenciar-les les tècniques d'imatge citades anteriorment, però per al diagnòstic definitiu cal la pràctica de la biòpsia muscular (67).

3.6 MIOPATIES TÒXIQUES

Des que es va introduir la zidovudina (AZT) en el tractament de la infecció pel virus del VIH, l'any 1986, se'n han descrit molts efectes secundaris; un dels més característics és la presència de miopatia tòxica (68-71), que inclús s'ha pogut reproduir "in vitro" (72-76). L'AZT actua inhibint la gamma-polimerasa vírica i alterant la formació de les cadenes d'àcid ribonucleic, les quals resten incompletes. A diferència de l'àcid desoxiribonucleic nuclear (ADN), l'ADN mitocondrial requereix la presència d'aquest enzim, per tant no és estrany que l'AZT pugui interferir en la duplicació de les mitocòndries, al mateix temps que inhibeix la replicació vírica, condicionant d'aquesta forma una disfunció d'aquesta organel·la que es tradueix en l'aparició d'una miopatia (77).

Aquesta miopatia es caracteritza clínicament per l'existència de debilitat muscular proximal de predomini a les extremitats inferiors. Es pot acompanyar de miàlgies i/o atròfia muscular de forma ocasional. Els enzims musculars es troben aixecats només en alguns casos, i per tant la seva normalitat no n'exclou el diagnòstic (78-84). Pot ésser útil per al diagnòstic precoç la demostració d'un aixecament de la relació lactat/piruvat en sang (85). L'electromiograma mostra un

patró miogen. De forma semblant a altres miopaties tòxiques (86), aquesta sembla estar relacionada amb la dosi rebuda d'AZT, apareixent quan les dosis acumulades són superiors als 200 gr. (fet força habitual al començament d'aquesta terapèutica).

L'estudi de la biòpsia muscular permet observar de forma distintiva i característica la presència de fibres vermelles-esfilagarsades (FVE)("ragged red fibers"). Aquestes fibres musculars semblen esquerdades i són una mica més petites que les FVE que s'observen en les miopaties mitocondrials clàssiques, fet pel qual alguns autors les hi han proposat el qualificatiu de "fibres musculars AZT" ("AZT-fibers"), per distingir-les de les altres (87-88). En aquestes i en altres cèl.lules musculars podem trobar, també, acúmuls lipídics identificables amb les tincions "oil red" o de "sudan negre", que semblen ésser conseqüència de l'existència d'un compromís en la beta-oxidació per metabolitzar correctament els àcids grassos (89). Amb tècniques histoquímiques que detecten l'activitat citocrom C oxidasa (disminuïda en aquests defectes mitocondrials) es pot diagnosticar de forma precoç la presència d'aquesta miopatia tòxica en identificar cèl.lules negatives per aquesta reacció (90-91). En els estudis ultraestructurals es poden trobar mitocòndries anormals, de diferents grandàries, amb les crestes

desorganitzades, amb vacuolització i inclús amb inclusions paracrystalines (58,92-94). A nivell molecular es pot detectar una disminució de l'ADN mitocondrial (95-97). Junt a aquestes alteracions, específiques de la miopatia tòxica per AZT, podem trobar altres alteracions musculars característiques de la infecció pel VIH.

Altres efectes de la inhibició de la gamma-polimerasa que es deriva de l'ús d'AZT són l'aparició de quadres molt greus d'acidosis metabòlica làctica i fenòmens d'esteatosi hepàtica que recorden clínicament i histològicament la síndrome de Reye (98). La utilització d'altres fàrmacs anàlegs de nucleòsids (fialuridina), més recentment, també s'ha acompanyat d'efectes tòxics similars per la seva acció sobre les mitocòndries (99).

El tractament lògic d'aquesta miopatia tòxica, igualment que el d'altres de similars, és la suspensió del tractament amb AZT, fet que s'acompanya, habitualment, d'una milloria clínica a mig termini (87,100). Darrerament s'ha demostrat en alguns estudis "in vitro" que l'administració de L-carnitina pot prevenir i inclús fer retrogradar la lesió muscular induïda per l'AZT. Es creu que això pot ser degut a que la L-carnitina facilita algun pas metabòlic de la beta-oxidació (101-102).

Encara que en els estudis inicials de fase I amb didanosina (ddI) es van descriure alguns casos aïllats de miàlgies, debilitat o inclús de rabdomiòlisi (103-105), estudis posteriors han demostrat que aquest fàrmac no produeix miopatia i que probablement els fenòmens observats van ser deguts a altres alteracions musculars associades a la infecció pel VIH (106).

Tampoc no s'ha descrit l'aparició de miopaties tòxiques amb l'ús de zalcitabina (ddc) ni amb altres antiretrovirals d'introducció més recent.

3.7 SÍNDROME CONSTITUCIONAL

La síndrome constitucional o "wasting syndrome" inclou un grup molt heterogeni de pacients que tenen com a característica comuna una extrema fatiga i una marcada pèrdua de massa muscular, sense que l'etiologia sigui ben establerta. El fet que la simptomatologia dominant del quadre clínic sigui la muscular (debilitat i emanciació) ha fet que diferents grups hagin intentat trobar-hi algun substrat muscular. Així algun estudi ha demostrat que dins aquest diagnòstic es pot trobar un subgrup de malalts on és possible identificar l'existència de vertaderes miopaties. La resta de malalts amb síndrome constitucional presenten, majoritàriament, atròfia de fibres musculars del tipus 2, substrat habitual de l'atròfia muscular clínicament associada a la desnutrició i a l'allitament i a la immobilització perllongats, etc. (21-22).

4 . OBJECTIUS

1.- Conèixer la prevalença de miopatia en qualsevulla de les seves formes en malalts infectats pel VIH.

2.- Caracteritzar clínicament i morfològicament l'eventual miopatia que presenten els malalts VIH positius sota tractament amb AZT.

3.- Investigar el substrat morfològic muscular de la síndrome constitucional ("wasting syndrome") que presenten alguns pacients infectats pel VIH.

4.- Investigar el desenvolupament de miopatia en els malalts sotmesos a tractament amb antiretrovirals diferents de l'AZT.

5. INVESTIGACIÓ i RESULTATS

**5.1. MIOPATIES SIMPTOMÀTIQUES EN MALALTS INFECTATS
PEL VIH-1 SENSE TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL. Estudi
clínico-patològic de 30 pacients consecutius.**

Symptomatic myopathies in HIV-1 infected patients untreated with antiretroviral agents. A clinico-pathological study of 30 consecutive patients. Masanés F, Pedrol E, Grau JM, Coll-Vinent B, Casademont J, Miró O, Mallolas J, Urbano-Márquez A. Clinical Neuropathol (en premsa).

(pàgines 33-37)

PROF SCHLOTE

Symptomatic myopathies in HIV-1 infected patients untreated with antiretroviral agents - A clinico-pathological study of 30 consecutive patients

F. MASANÉS¹, E. PEDROL¹, J.M. GRAU¹, B. COLL-VINENT¹, J. CASADEMONT¹, O. MIRÓ¹, J. MALLOLAS² and A. URBANO-MÁRQUEZ¹

¹Muscle Research Group, ²Service of Internal Medicine and Infectious Diseases Unit, Department of Medicine, Hospital Clínic i Provincial, University of Barcelona, Spain

Imprimatur: _____

Abstract. *Objective:* To assess the clinico-pathological profile of symptomatic myopathies developing in HIV-1 infected patients before use of any antiretroviral therapy. *Design:* Prospective, cross-sectional study. *Setting:* University-referral, tertiary care Hospital. *Patients:* Thirty consecutively admitted, HIV-1 infected patients untreated with antiretrovirals and with clinically suspected skeletal myopathy or raised serum creatinase levels. *Interventions:* Clinical assesment of muscle strength and open muscle biopsy regarding to histopathological features. *Results:* Most of the HIV-1 infected patients were weaker when compared to the matched healthy control group. Only a few patients presented with myalgia. In one third of the cases an inflammatory condition (microvasculitis, myositis) was evident. In another third minor myopathic changes were observed, while in the remaining cases muscle biopsy was normal. Abnormal values of CK correlated poorly with pathologic diagnosis. *Conclusions:* In a significant proportion of HIV-1 infected symptomatic patients a specific treatment can be given when the existence of an inflammatory condition is diagnosed by muscle biopsy.

Key words: myopathy - HIV-1 - wasting syndrome - myositis - vasculitis

Introduction

In the course of HIV-1 infection a number of neurologic manifestations can occur affecting either central nervous or neuromuscular systems. In general, CNS clinical syndromes are well-defined, while neuromuscular complaints are more unspecific and poorly defined. Frequently, these later patients present with muscle weakness and/or myalgias or weight loss, symptoms that are usually attributed to disease progression or to the associated constitutional syndrome, that has been called "wasting syndrome" [Miller et al. 1991, Simpson and Wolfe 1991]. Isolated cases have been described of pyomyositis due to different microorganisms, polymyositis, microvasculitis, and non-inflammatory myopathies which are characterized

by some specific histologic features [Dalakas and Pezeshk-pour 1988, Espinoza et al. 1989, Gabbai et al. 1990, Hantai et al. 1991, Lange et al. 1988, Simpson and Bender 1988, Wrzolek et al. 1990]. Nevertheless, the figures regarding to the prevalence of HIV-related myopathies are not yet well established. This could be a matter of interest since a significant proportion of the muscle disturbances described in the course of HIV infection may benefit from some treatment [Chad et al. 1990, Dalakas et al. 1986a, Hantai et al. 1991, Nördstrom et al. 1989]. The objective of the present study is to describe the clinical and histologic features of HIV-1 infected patients with evidence of myopathy before treatment with antiretrovirals.

Patients and methods

We included all the patients infected by HIV-1 who had no history of being treated with currently available antiretroviral agents (azidothymidine, ddI, ddC, d4T) in our country and who presented with symptoms (weakness and/or myalgias) and/or laboratory data (creatinase (CK)) and/or aldolase high serum levels) suggestive of a

Received August 31, 1995; accepted September 24, 1995.

Correspondence to Dr. J.M. Grau, Muscle Research Unit, Hospital Clínic i Provincial. Servei de Medicina Interna General, Villarroel, 170, E-08036 Barcelona, Spain

F. Masanés is granted by the Hospital Clínic i Provincial for 1994. This work has also been supported by grants No 92/0107 and 95/0554 from Fondo de Investigaciones de la Seguridad Social.

muscular disorder. Patients with symptoms suggestive of peripheral neuropathy were excluded from the study.

In all cases the following clinical data were evaluated: age, sex, risk factors for HIV infection, infection stage, alcohol intake, and presence of subjective symptoms (weakness and/or myalgia). We also checked muscle strength by an electronic registration with a myometer (Penny Giles Ltd, UK) in the non-dominant deltoid muscle. The recorded value was the average of 3 measures performed in a period of 5 minutes. Muscle weakness was defined when a registration of 200 Newton (N) or less was recorded according to our own previous experience [Urbano-Márquez et al. 1989]. The following laboratory data were also obtained in all the patients: total lymphocyte count, CD4⁺ lymphocytes, serum β_2 microglobulin, creatin kinase (CK) and aldolase.

After informed consent the patients underwent an open muscle biopsy in the non-dominant deltoid muscle. The sample obtained was stained with and reacted by the following techniques: hematoxylin and eosin, Gomori's trichrome, PAS, oil red O, non-specific esterase, ATPase at pH 9.4 and NADH. All these stainings and reactions were performed on 6 μ m thick sections from frozen tissue. The protocol was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clinic.

Diagnosis of HIV-related myopathy was accepted when any of the following features either alone or in combination were present: muscle fiber necrosis with phagocytosis, inflammatory myopathy (necrotic changes with inflammatory exudate in any degree), nemaline myopathy, microvasculitis, selective loss of thick filaments, or cytoplasmic microvesiculation [Budka et al. 1991, Rao et al. 1993]. The term "myopathic minimal changes" was coined for the cases where some features such as number of internal nuclei in more than 20% of muscle fibers, variability in fiber size with round-shaped fibers, or type 2 fiber atrophy were the only pathologic features in the absence of any other finding allowing the diagnosis of a specific myopathy.

Controls: We tested muscle strength in 30 healthy workers of our hospital matched for age and sex.

Statistics: We used Student t-test. Values were expressed by mean \pm SD.

Results

From February 1989 to February 1994, 34 patients infected by HIV-1 were admitted because of suspected myopathic condition prior to any treatment with antiretroviral drugs. Thirty of them gave informed consent to be included in the study. In this period of time more than 3,000 seropositive patients have been registered in the Hospital Clinic. The patients included in the present series come from a cohort of about 500 persons without antiretroviral therapy. The clinical features of this group are

Table 1 Clinical characteristics of the series

Age (range)	38.5 (18 - 60)
Sex (male/female)	27/3
Risk group	
DA	14 (46.8%)
HMX	8 (26.6%)
DA + HMX	1 (3.3%)
Heterosexual promiscuity	7 (23%)
Disease stage	
I	1 (3.3%)
II	4 (13.3%)
III	2 (6.7%)
IV	23 (76.7%)
Alcoholism*	2 (6.6%)
Myometry (Newton)	175.4 (126 - 260)
Myalgia	4 (13.3%)

DA = drug abuser, HMX = homosexual, * = alcohol intake superior to 100 g/day

described in Table 1. Most of the patients were male (27 male/3 female) and the mean age was 38.5 years (range: 18 - 60, SD \pm 10.5). 46% of patients were former drug abusers, 26.6% were homosexual males, and 23% acquired the infection by heterosexual practice. Most of them were in stage IV according to CDC criteria, 4 patients were in stage II and 2 in stage III. Only 1 was in the seroconversion phase. Eight patients fulfilled the currently accepted criteria for the wasting syndrome. Four patients had myalgia and 25 of the 30 patients complained of subjective muscle weakness which could be demonstrated in 22 cases by means of the myometric device. Myometric muscle testing was 175.4 ± 41.1 N (range: 126 - 260 N). When compared with muscle strength from a normal control group (270 ± 40 , range: 230 - 340 N) it was significantly lower ($p < 0.001$). Biological data are shown in Table 2. In 8 cases there was an increase of serum CK levels, which was mild in 5 cases and very high in 3 cases. The increase in the aldolase serum levels was a more constant finding (16/30). In 25 cases there were biological data of advanced HIV infection (CD4 $< 200 \times 10^9$ or high levels of β_2 microglobulin).

Table 2 Biological parameters (n = 30)

	(Range)
CK* (IU/l) NV: 33 - 140	113.4 (16 - 944)
Aldolase (IU/l) NV: 0.3 - 6	7.86 (2.4 - 17)
Total lymphocytes ($\times 10^9/l$)	1,036 (160 - 1,830)
CD4 ⁺ lymphocytes ($\times 10^9/l$)	139 (4 - 540)
β_2 microglob. (nmol/l) (NV: 68 - 204)	373.7 (186.4 - 720.3)

NV = normal values, * = excluding 3 cases with serum CK value $> 1,000$

Table 3 Muscle pathology in the patients of the series*

Microvasculitis	7 (23.3%)
Myositis	3 (10%)
Loss of thick filaments	4 (13.3%)
Ragged-red fibers	2 (6.6%)
Rod bodies	2 (6.6%)
Denervation features	3 (10%)
Minimal changes	9 (30%)
Normal	7 (23.3%)

* = in 4 patients there was more than 1 pathological condition

Histologic features of muscle biopsies are reflected in Table 3. We observed microvasculitis in 7 cases (Figure 1), myositis in 3, loss of thick filaments in 4, rod-bodies in 2, ragged-red fibers (RRF) in 2 (Figure 2), denervation features in 3, minimal myopathic changes in 9 (Figure 3) and normal biopsy in 7 cases. Cytoplasmic microvesiculation was not found in any case. In 2 cases microvasculitis and myositis coexisted and in 1 of them also were signs of denervation. In another patient 3 abnormalities coexisted: rod bodies, loss of thick filaments and type 2 atrophy. In 2 additional cases there was loss of thick filaments with type 2 atrophy. When pathologic features were correlated with the number of CD4⁺ cells a non-significant tendency for the inflammatory conditions (either myositis or vasculitis) was associated with a higher count of CD4 cells (Table 4). In all 8 cases with evidence of muscle inflammation (either microvasculitis or myositis) we recommended treatment with prednisone at doses of 0.5 mg/kg/day. Three of them had a favorable course (improvement of weakness, myalgias, or serum levels of muscle enzymes) after a follow-up period ranging from 3 – 12 months, 3 have been followed-up less than 3 months and the other 2 were lost to follow-up.

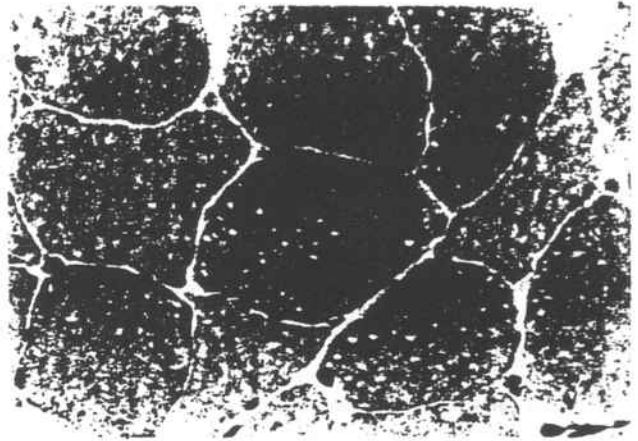


Fig. 2 Typical ragged-red fiber (center) with subsarcolemmal dark material. TCR staining on frozen section.

Discussion

Although the wide spectrum of myopathies in the course of HIV-1 infection is known, the figures regarding the prevalence of such conditions are not well defined [Dalakas and Pezeshkpour 1988, Espinoza et al. 1989, Gabbai et al. 1990, Lange et al. 1988, Simpson and Bender 1988, Wrzolek et al. 1990]. The present series reflects the experience of the Muscle Research Unit of the Hospital Clínic of Barcelona and includes the largest series of HIV-1 positive symptomatic patients without antiretroviral treatment collected in a single institution. Subjective weakness was the most frequent complaint suggestive of myopathy in such patients (it was referred by 25 of our patients and demonstrated with myometry in 22). Myalgia was self-reported in 4 patients only.



Fig. 1 A collection of mononuclear cells surrounding a medium-sized vessel in muscle tissue (microvasculitis). HE staining on frozen section.

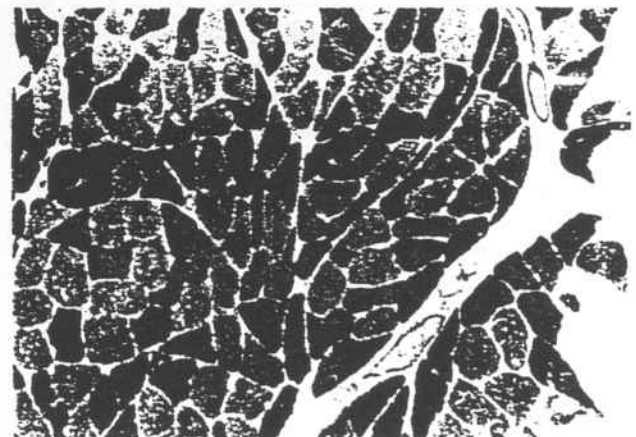


Fig. 3 Selective type 2 fiber atrophy (dark stained fibers) is evident without any other pathologic change. ATPase pH 9.4 on frozen section.

Table 4 Relationship between CD4⁺ cell count and inflammatory conditions in muscle biopsies.

CD4 ⁺ cells	< 100	100 – 250	250 – 500
Myositis or vasculitis	1	3	4
Other myopathies or normal biopsy	12	6	4

On the other hand, laboratory data (high serum levels of CK or aldolase) correlated poorly with the presence of an abnormal muscle biopsy. Therefore, the normal value of those parameters cannot be used as an excluding criteria for myopathy.

In this particular setting 4 main categories of myopathy other than AZT-related can be ascertained [Dalakas et al. 1990, Grau et al. 1993, Fernández-Solà et al. 1993, Lane et al. 1993]. The first ¹ is represented by myopathies due to opportunistic microorganisms [Chupp et al. 1993, Gherardi et al. 1992, Ledford et al. 1985] which are only rarely observed probably due to the difficulty of bacterial or parasitic microorganisms to invade muscle tissue [Casademont et al. 1991, Grau and Casademont 1992, Wrzolek et al. 1990] (none in our series). A second group is represented by 8 patients in our series and it is characterized by the presence of inflammatory and/or necrotizing myopathy or vasculopathy [Calabrese et al. 1989, Dalakas et al. 1986b, De Luis et al. 1991, Kesselring et al. 1988, Nördstrom et al. 1989, Wiley et al. 1989]. This was the most frequent category of myopathies in HIV-infected patients before the advent of AZT-related toxic myopathy. Polymyositis in the context of HIV infection is similar in clinical and pathological manifestations to the classic polymyositis except for differences in the phenotype of the inflammatory infiltrate. In polymyositis related to HIV CD4⁺ lymphocytes are scarce [Grau et al. 1993, Illa et al. 1991]. Although the pathogenesis is unknown immunologic mechanisms probably triggered by HIV could play a role [Hantai et al. 1991]. On the other hand, the presence of vasculitis can be due to viral replication in muscle vessels leading to an immunologic mechanism initiated by HIV-1 or other viruses infecting the patient concurrently [Calabrese et al. 1989]. Vasculitis and polymyositis described in HIV infected patients almost always respond to corticoids. Therefore, it is clinically significant to identify them [Cornblath 1988, Simpson and Wolfe 1991]. In the third group different myopathies of unclear nature are included: nemaline myopathy (rod bodies) and loss of thick filaments (6 in our series for both categories) [Chupp et al. 1993, Dalakas et al. 1987, Kesselring et al. 1988, Kostianovsky et al. 1987, Panegyres et al. 1990]. Finally, there is a fourth group of patients, 10 in our series, histologically defined by the existence of minimal or unspecific changes like type 2 fiber atrophy, presumably related to a chronic consumptive illness, the effect of some cytok-

ines, malnutrition, or disuse [Banker and Engel 1986].

Although our clinical and morphological findings are similar to those reported in other series [Gabbai et al 1990, Dalakas and Pezeshkpour 1988, Espinoza et al. 1989, Hantai et al. 1991, Lange et al 1988, Simpson and Bender 1988, Simpson and Wolfe 1991, Wrzolek et al. 1990] the prevalence of pathological findings in our series was higher, probably because our patients were all symptomatic. We found histological abnormalities in 75% of the cases. A significant percentage of them improved with appropriate therapy. The prognosis of inflammatory conditions is usually favorable with a good response to corticoids without an increase in infections associated with the use of this therapy [Cornblath 1988, Manji et al. 1993].

Histologic evidence of myopathy was found in 6 of the 8 patients with wasting syndrome. There were 2 cases with loss of thick filaments, 1 case with loss of thick filaments and rod bodies, 2 cases with ragged-red fibres, and 2 cases with microvasculitis. This may suggest the wasting syndrome could be attributed to a myopathy that can benefit from treatment [Belec et al. 1993, Simpson et al. 1990], as occurred in the cases of microvasculitis. The finding of ragged-red fibers in 2 cases was unexpected. Although in 1 case the patient was 60 years old (this histologic feature is not rare at this age) [Fernández-Solà et al. 1992] we cannot explain it in the second case. Despite this the fibers found in these 2 cases have the typical appearance of ragged-red fibers, quite different from the fibers seen in AZT-related toxic myopathy which are sometimes named AZT-fibers [Grau et al. 1993]. The relationship between such ragged-red fibers and an inflammatory condition is a matter of discussion in polymyositis [Harle et al. 1992].

Although it could be assumed that inflammatory forms of myopathy would be present only in early stages of the disease as suggested from our results, it is currently accepted the wide spectrum of myopathies can be found at any stage of the disease ranging from seroconversion to maximal impairment of immunity [Brew 1992].

In the light of our present study it can be concluded that myopathies associated with HIV infection are not rare and can be present at any stage of the disease. In general, they present with weakness and only occasionally with myalgias. Muscle enzymes are elevated in approximately half of the patients. Histologic examination contributed to the diagnosis in 75% of cases, which allowed us to identify a potentially treatable myopathy in 26.6% of them. Hence, we recommend to maintain a high index of suspicion in order to identify myopathic patients who will benefit from treatment.

Acknowledgements

We are indebted to Esther Tobías for her excellent technical assistance and Dr. M.C. Cid for her critical review of the manuscript.

REFERENCES

- Banker BQ, Engel AG 1986 Basic reactions of muscle. In: Engel AG, Banker BQ [eds] Myology V.1. McGraw Hill, New York, 845-908
- Belec L, Mhiri CH, Di Constanzo B, Gherardi R 1993 The HIV wasting syndrome. *Muscle Nerve* 15: 856-857
- Brew BJ 1992 Medical management of AIDS patients. Central and peripheral nervous system abnormalities. *Med Clin North Am* 76: 63-81
- Budka H, Wiley CA, Kleihues P et al 1991 HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathology* 1: 143-152
- Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B et al 1989 Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 32: 569-576
- Casademont J, Roger N, Pedrol E, García F, Herrero C, Grau JM 1991 Streptococcal myositis as a complication of juvenile dermatomyositis. *Neuromuscular Disorders* 1: 375-377
- Cornblath DR 1988 Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 23 (Suppl): S88-S91
- Chad DA, Smith TW, Blumenfeld A, Fairchild PG, Deglorami U 1990 Human immunodeficiency virus (HIV)-associated myopathy: immunochemical identification of an antigen (gp 41) in muscle macrophages. *Ann Neurol* 28: 579-582
- Chupp GL, Alroy J, Adelman LS, Breen JC, Skolnik PR 1993 Myositis due to pleistophora (microsporidia) in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 16: 15-21
- Dalakas MC, London WT, Gravell M, Server JL 1986a Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus. *Neurology* 36: 569-572
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravell M, Sever JL 1986b Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA* 256: 2381-2383
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M 1987 Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 317: 1602-1603
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH 1988 Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 23 (Suppl): S38-S48
- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL 1990 Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 32: 1098-1105
- De Luis A, Montalbán J, Fernández JM et al 1991 Polimiositis como primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Clin Esp* 188: 249-251
- Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB, Germain BF 1989 Rheumatic manifestations associated with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 32: 1615-1622
- Fernández-Solà J, Casademont J, Grau JM et al 1992 Adult-onset mitochondrial myopathy. *Postgrad Med J* 68: 212-215
- Fernández-Solà J, Pedrol E, Masanés F, Casademont J, Grau J, Urbano-Márquez A 1993 Miopatías tóxicas: estudio clínico, etiológico e histológico de 74 casos. *Med Clí (Barc)* 100: 721-724
- Gabbai AA, Schmidt B, Castelo A, Oliveira ASB, Lima JGC 1990 Muscle biopsy in AIDS and ARC: analysis of 50 patients. *Muscle Nerve* 13: 541-544
- Gherardi R, Baudrimont M, Lionetti F et al 1992 Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 32: 535-542
- Gräu JM, Casademont J 1992 Myositis. *Med Clí (Barc)* 99: 218-220
- Gräu JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solà J, Urbano-Márquez A 1993 HIV-1 infection and myopathy. Clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol* 34: 206-211
- Hantai D, Fournier JG, Vazeux R, Collin H, Baudrimont M, Fardeau M 1991 Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection. *Acta Neuropathol* 81: 496-502
- Harle JR, Pellissier JF, Desnuelle C, Disdier P, Figarella-Branger D, Weiller PJ 1992 Polymyalgia rheumatica and mitochondrial myopathy: clinicopathological and biochemical studies in five cases. *Am J Med* 92: 167-172
- Illá I, Nath A, Dalakas M 1991 Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 29: 474-481
- Kesselring J, Meier C, Janzer R, Mumenthaler M 1988 Myositis with perivascular infiltrates and nemaline bodies in a patient with antibodies against the human immunodeficiency virus (HIV). In: Kubicki [ed], Henkes [ed], Bienzle [ed], Pohle [ed] HIV and nervous system. Fischer, Stuttgart, pp 143-145
- Kostianovsky M, Orenstein JM, Schaff Z, Grimley PM 1987 Cytoplasmic inclusions observed in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 111: 218-222
- Lane RJM, McLean KA, Moss J, Woodrow DF 1993 Myopathy in HIV infection: the role of zidovudine and the significance of tubuloreticular inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 45: 1084-1088
- Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP 1988 The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 45: 1084-1088
- Ledford DK, Overman MD, Gonzalvo A, Cali A, Mester SW, Lockey RF 1985 Microsporidiosis myositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 102: 628-630
- Manji H, Harrison MJG, Round JM et al 1993 Muscle disease, HIV and zidovudine: the spectrum of muscle disease in HIV-infected individuals treated with zidovudine. *J Neurol* 230: 1354-1360
- Miller RG, Carson PJ, Mousavi RS, Green AT, Buker AJ, Weiner MW 1991 Fatigue and myalgia in AIDS patients. *Neurology* 41: 1603-1607
- Neurology DM, Petropoulos AA, Garcia R, Gales RH, Reilly VB 1989 Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 32: 475-479
- Panegyres PK, Papadimitriou JM, Hollingsworth PN, Armstrong JA, Kakulas BA 1990 Vesicular changes in the myopathies of AIDS. Ultrastructural observations and their relationship to zidovudine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 649-655
- Rao CH, Anzil AP, Sher JH 1993 The neuropathology of AIDS: a review. *Advances in neuroimmunology* 3: 1-15
- Simpson DM, Bender AN 1988 Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 24: 79-84
- Simpson DM, Bender AN, Farraye J, Mendelson SG, Wolfe DE 1990 Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy. *Neurology* 40: 535-538
- Simpson DM, Wolfe DE 1991 Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment. *AIDS* 5: 917-926
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro F, Grau JM, Mont LL, Rubin E 1989 The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 320: 409-415
- Wiley CA, Nerenberg M, Cros D, Soto-Aguilar MC 1989 HTLV-I polymyositis in a patient also infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 320: 992-995
- Wrzolek MA, Sher JH, Kozlowski PB, Rao CH 1990 Skeletal muscle pathology in AIDS: an autopsy study. *Muscle Nerve* 13: 508-515

Síntesi dels resultats més destacats

i.- Les dades clíniques i morfològiques trobades son similars a les referides en altres treballs encara que en percentatges més elevats.

ii.- Un 75% dels malalts infectats pel VIH que presenten simptomatologia muscular presenten alteracions morfològiques en l'estudi histològic de la biòpsia muscular.

iii.- La clínica més característica és la presència de debilitat i/o atròfia muscular, essent les miàlgies menys freqüents. Tanmateix la utilització de les xifres de CK com a prova de cribratge és poc útil, donat que té una pobra correlació amb la presència d'alteracions morfològiques a les biòpsies.

iv.- Més d'una quarta part dels malalts abans referits presenten miopaties tractables, amb un bon pronòstic.

v.- El diagnòstic d'aquestes miopaties requereix un grau de sospita important per no confondre'n el quadre clínic amb manifestacions de la pròpia

infecció pel VIH.

vi.- Alguns malalts (6/8) amb síndrome constitucional van presentar, també, una miopatia subjacent.

5.2. INFECCIÓ PEL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA TIPUS I i MIOPATIA: RELLEVÀNCIA CLÍNICA DE LA TERÀPIA AMB ZIDOVUDINA.

Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. Grau JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solà J, Urbano-Márquez A. Ann Neurol 1993;34:206-211.

(pàgines 41-46)

Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection and Myopathy: Clinical Relevance of Zidovudine Therapy

Josep M. Grau, MD, Ferrán Masanés, MD, Enric Pedrol, MD, Jordi Casademont, MD, Joaquim Fernández-Solá, MD, and Alvaro Urbano-Márquez, MD

Fifty consecutive patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) were evaluated regarding the prevalence of HIV-related myopathies and the relevance of zidovudine-related mitochondrial myopathy. Disease stage, total lifetime intake of zidovudine, anthropometric and nutritional parameters, muscle strength, and histochemical and immunohistochemical findings in muscle specimens were recorded. The series was divided into two groups, patients with a total lifetime intake of zidovudine under 200 gm and those with a total lifetime intake over 200 gm. A control group included 50 healthy people matched for age and sex. HIV-related myopathy was defined by the presence of at least one of the classic pathological reactions in muscle, while zidovudine-related myopathy was defined by the presence of ragged red fibers in any percentage. Lower values of the nutritional parameters were detected in the HIV cohort, when compared with normal control values. HIV-related myopathy was detected in 13 (26%) of the 50 patients. There were no differences between groups except for the development of mitochondrial myopathy that occurred in 1 of the 26 patients in Group I and in 16 of the 24 in Group II. Six patients who had a total intake of more than 200 gm of zidovudine and demonstrated red ragged fibers in their muscle specimens were absolutely asymptomatic. There was a positive correlation between total intake of zidovudine and the percentage of red ragged fibers in muscle biopsy specimens.

Grau JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol* 1993;34:206-211

Nemaline myopathy, necrotizing myopathy, polymyositis, selective loss of thick filaments, muscle cytoplasmic microvesiculation, and muscular microvasculitis are currently well-characterized forms of human immunodeficiency virus (HIV)-related myopathies [1-8]. In addition, acquired mitochondrial myopathy develops in close relation to the duration of treatment with zidovudine (AZT) [9-11]. All the reported series include only symptomatic patients, thereby confounding the definition of the spectrum of such myopathies. Neither the boundaries of the so-called wasting syndrome nor how the latter may contribute to the development of a myopathy are well established [12]. The aim of the present study in a consecutive series of patients infected with HIV type 1 (HIV-1) was to evaluate the clinical features and muscle morphology in relation to either infection itself or AZT therapy.

Patients and Methods

From March to September 1991, 53 HIV-1-infected patients consecutively attended our clinic and were asked to

participate in the study regardless of their current medical complaints or whether they were receiving AZT. Fifty of these patients gave written consent. For all the patients the following data were recorded: age, sex, race, risk factors for HIV infection, disease stage, chronic ethanol consumption, and lifetime cumulative dose of AZT. The existence of myalgia was specifically inquired and muscular strength was measured in the nondominant deltoid muscle with a myometer (Penny Giles Ltd., United Kingdom). This test was always performed by the same investigator and repeated three times during a 5-minute period, with the mean value of the registrations being recorded. The existence of weakness was defined by a mean registration under 200 N [13]. Nutritional status was evaluated by recording the following parameters: weight and height and ideal weight percentage, tricipital skin fold thickness, and circumference of the midportion of the biceps of the nondominant arm. The biological parameters analyzed were white blood cell (WBC) count, total lymphocyte count, CD4⁺ cell count, and β_2 -microglobulin, creatine kinase, and aldolase levels.

In addition, all the patients underwent open surgical biopsy of the deltoid muscle. The following studies were performed: conventional stainings (hematoxylin-eosin, Gomori's tri-

From the Muscle Research Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clinic, Barcelona, Spain.

Received Oct 28, 1992, and in revised form Feb 10 and Apr 8, 1993. Accepted for publication Apr 8, 1993.

Address correspondence to Dr Grau, Muscle Research Unit, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

chrome, periodic acid-Schiff, oil red O, nonspecific esterase) and usually histoenzymatic reactions (ATPase and NADH tetrazolium reductase). All were performed on 6- μ -thick cryostat sections of muscle samples. Semithin sections were derived from glutaraldehyde-fixed, resin-embedded samples. Immunohistochemistry studies for the phenotype of the inflammatory cells, when present, and for the expression of class I and class II molecules of the major histocompatibility complex (MHC) were done on cryostat sections using monoclonal antibodies (CD3, CD4, CD8, CD19, EBM11, Ki-67, W6-32, β_2 -microglobulin, and HLA-DR) with alkaline immunophosphatase reaction. Quantitative studies of muscle fibers were performed on trichrome-stained cryostat sections, 250 to 400 fibers being evaluated in each case.

Muscular strength and anthropometric and nutritional parameters were measured in 50 healthy care workers matched by age and sex. These data have been previously reported in part [13]. The control group for immunohistochemistry included 5 muscle biopsy specimens from normal individuals (obtained at the time of orthopedic surgery), 5 from chronic alcoholics, and 5 from dermatomyositis patients.

Myopathy related to HIV infection was defined by the presence of at least one of the following conditions with the agreement of two blinded, independent, well-trained observers: muscle fiber necrosis with phagocytosis, inflammatory myopathy (necrotic changes together with inflammatory exudate in any degree), nemaline myopathy, microvasculitis, selective loss of thick filaments, and cytoplasmic microvesiculation. Myopathy related to AZT therapy was admitted by the unequivocal presence of ragged red fibers (RRFs) at any percentage. RRFs were defined by their typical appearance on trichrome staining with granular red-stained material in the subsarcolemmal space. The possible coexistence of both categories of myopathy, related to HIV and to AZT therapy, was also taken into consideration.

The series of 50 patients was divided into two groups: those who had never received AZT or who had received a cumulative dose of less than 200 gm (Group I) and those who had received more than 200 gm (Group II). This separation was selected in order to better characterize the expected mitochondrial myopathy that occurs with a cumulative dose of 200 gm, or after a 12-month period of treatment [9].

The design of the study was approved by the Ethical Research Committee of our hospital.

All the recorded data were stored in a personal computer and analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) program [14]. Groups were compared by means of the χ^2 test with Yates' correction and the *t* test. Linear regression study was employed for correlation between numerical parameters. Significance was defined at an α level of 0.05. Values are expressed as means \pm standard deviations. Unless specifically indicated in the tables, the differences between the groups did not reach statistical significance.

Results

From March to September 1991, 50 HIV-1-infected patients participated in the study after receiving detailed information. Thirty-nine patients were taking AZT and 11 were not. Twenty-six patients belonged to Group I and 24, to Group II. The dose of the drug

Table 1. Clinical Characteristics of the Series

	Group I: AZT < 200 gm (n = 26)	Group II: AZT > 200 gm (n = 24)
Age (yr)	33 \pm 7	34 \pm 8
Sex (M/F)	24/2	20/4
Risk group		
Drug abuser	17	13
Homosexual	8	8
Other	1	3
Disease stage		
II	7	0
IV C	19	21
IV D	0	3
Ethanol consumption > 100 gm/day	4	3
AZT (lifetime cumulated dose, gm) ^a	71.2 \pm 75.5	358 \pm 121

^a*p* < 0.03.

had been recommended by each patient's own physician. The patients' complaints varied widely, ranging from self-limited low-grade fever to more severe symptoms requiring hospital admission. Only 3 patients complained of weakness and another of myalgia. Clinical characteristics of both groups are presented in Table 1. All the patients were white; there were no blacks or Hispanics. There were no differences between groups except for the cumulative doses of AZT, which averaged 71.2 \pm 75.5 gm in the first group and 358 \pm 121 gm in the second. Myalgia was uncommon in both groups, although it was more frequent in the group with a higher intake of AZT (2/26 vs 4/24 for Groups I and II, respectively). Muscular strength was impaired in most patients, with no differences between the groups (mean values, 162 \pm 45 N in Group I and 170 \pm 50 N in Group II). Only 12 patients from the whole cohort exhibited muscular strength over 200 N, 5 belonging to Group I and 7 to Group II. While mean values of aldolase were normal in both groups, mean values of serum creatine kinase were slightly raised in both groups of patients (186 \pm 295 IU/liter for Group I and 148 \pm 216 IU/liter for Group II; normal, 33–140 IU/liter). Nutritional and anthropometric parameters are provided in Table 2. The mean values for both groups were less than values derived from a normal population matched by age and sex (*p* < 0.0001), but there were no differences between the patient groups. Height was the exception; there were no differences between the group and control values. With respect to the HIV infection status, the mean CD4⁺ lymphocyte count was 166 \pm 197 cells/mm³ in Group I and 160 \pm 194 cells/mm³ in Group II and the average serum level of β_2 -microglobulin was 4.1 \pm 1.5 mg/ml in both Group I and Group II, with no statistically significant differences between the groups.

Table 2. Nutritional and Anthropometric Parameters

	Group I (n = 26)	Group II (n = 24)	Control Subjects (n = 50)
Weight (kg) ^a	58 ± 11	63.5 ± 11	73 ± 6
Height (cm)	172 ± 7	174 ± 9	173 ± 5
Ideal body weight (%) ^a	83 ± 13	90 ± 12	114 ± 0.8
Tricipital skinfold thickness (mm) ^a	6.5 ± 2.7	7 ± 1.9	13.5 ± 3
Arm circumference (cm) ^a	23.4 ± 3.3	24.1 ± 2.5	28.4 ± 1.8

^a*p* < 0.0001 comparing Groups I and II with control subjects.

Table 3. Muscle Morphological Data

	Group I (n = 26)	Group II (n = 24)
HIV-related	7	6
Necrosis	5	3
Rod bodies	4	1
Inflammation	1	2
Vasculitis	1	1
Microvesiculation	2	0
Loss of thick filaments	1	4
AZT-related ^a	1	16

^a*p* < 0.00001.

The muscle morphological data are summarized in Table 3. Seven patients from Group I and 6 from Group II exhibited pathological changes related to HIV infection. Necrotizing myopathy was found in 8 samples; nemaline myopathy, in 5; selective loss of thick filaments, in 5; polymyositis, in 3; microvasculitis, in 2; and cytoplasmic microvesiculation, in 2 (Figs 1–4). The distribution of such pathological reactions in Groups I and II is seen in Table 3. All patients but 1 had more than one typical pathological change in relation to HIV infection. The immunopathological study showed expression of class I antigens from the MHC complex in all the patients. This positivity was seen in most muscle fibers, even in those with normal histological appearance, but not in universal distribution (range, 30–100% of muscle fibers) (Figs 5, 6). This expression was stronger in necrotic cells, nonnecrotic partially invaded cells, and regenerating cells. Class II molecule expression was only seen in endothelial cells and in some inflammatory cells, when present. None of the muscle fibers expressed these antigens. In the 3 patients with polymyositis, inflammatory cells were mainly located at the endomysial level. Immunophenotyping identified 40% of CD3⁺ cells (40% CD4⁺ and 60% CD8⁺), 60% of EBM11, no CD19⁺ cells, and very few proliferative cells as assessed by the Ki-67 antigen expression.

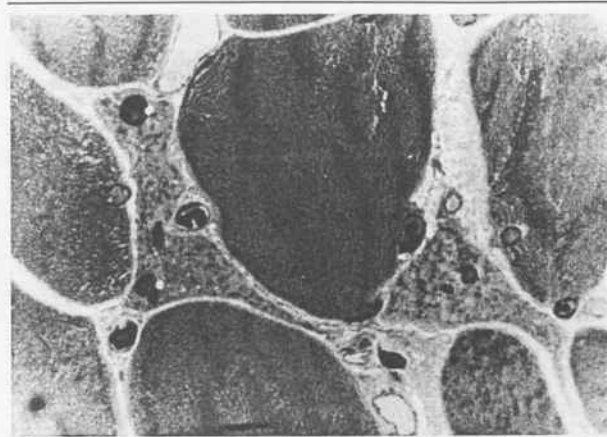


Fig 1. Myofibrillar structure disruption of some fibers. HIV-related myopathy. (Toluidine-blue staining on semithin section.)

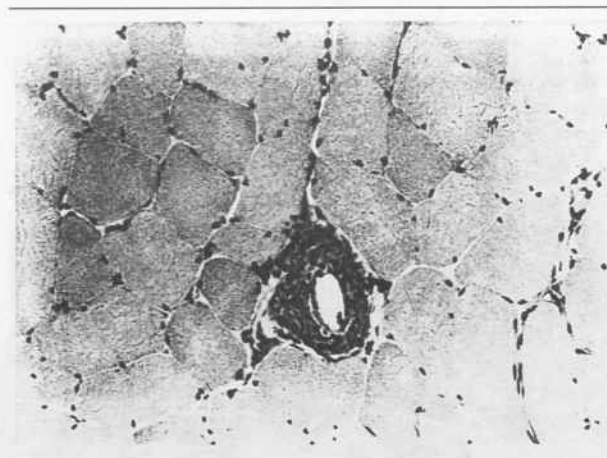


Fig 2. Microvasculitis of a medium-size muscular vessel. HIV-related myopathy. (Hematoxylin-eosin staining on frozen section.)

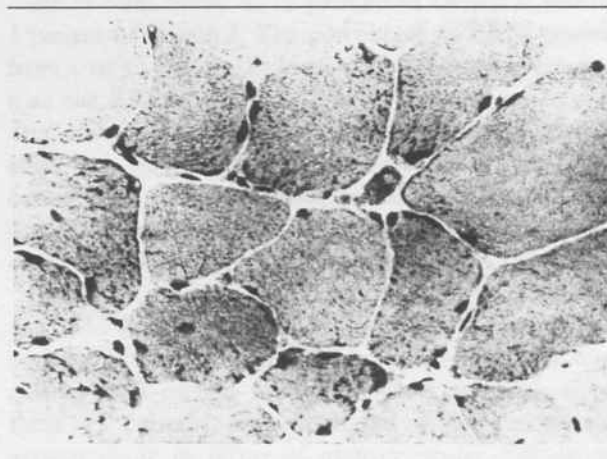


Fig 3. Variability in fiber size and nemaline bodies. HIV-related myopathy. (Trichrome stain on frozen section.)

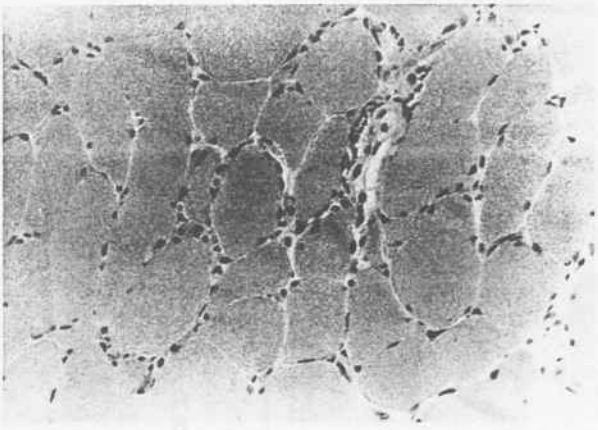


Fig 4. Mild endomyssial inflammatory infiltrate in a HIV-related polymyositis. (Hematoxylin-eosin staining on frozen section.)

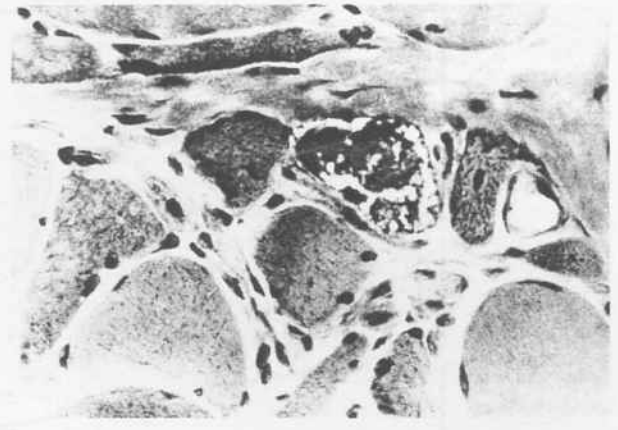


Fig 7. Ragged red fibers in a patient with AZT-related myopathy. (Hematoxylin-eosin staining on frozen section.)

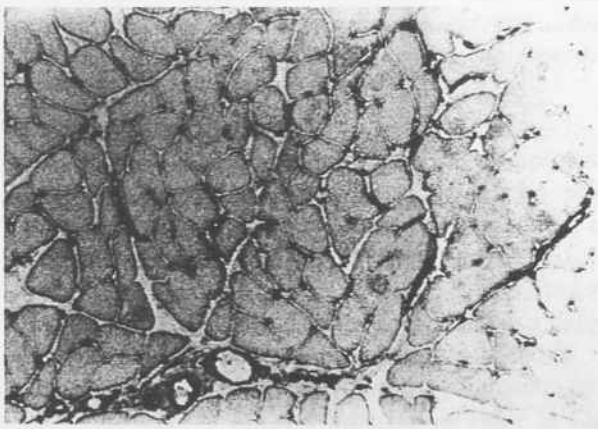


Fig 5. Expression of the MHC class I antigens in most of the muscle fibers from an HIV-infected patient. (W/6-32 monoclonal antibody with immunophosphatase reaction.)

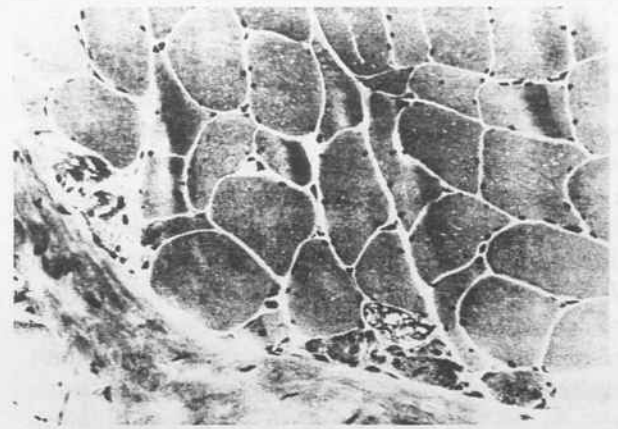


Fig 8. Perifascicular distribution of the ragged red fibers in a patient with AZT-related myopathy. (Trichrome staining on frozen section.)

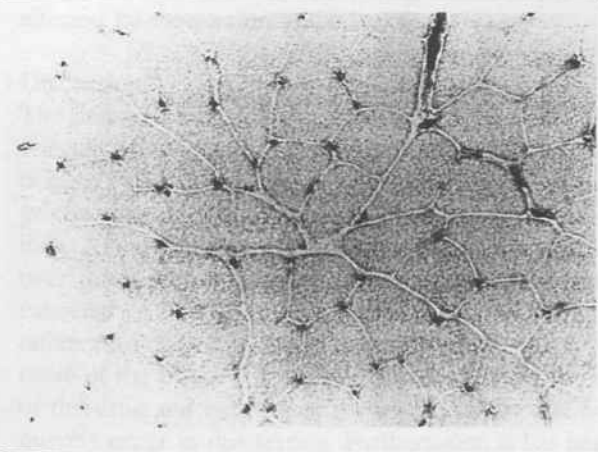


Fig 6. Lack of expression of the MHC class I antigens in muscle fibers from a normal control subject. (Same reaction as in Fig 7.)

RRFs were found in 16 patients of Group II and in 1 patient of Group I. The percentage of RRFs ranged from 1 to 15 (Fig 7). In most cases RRFs were smaller than the RRFs seen in the classic forms of mitochondrial myopathies and were mainly located at perifascicular areas (Fig 8). A positive correlation was found between the cumulative dose of AZT and the percentage of RRFs on analysis of the group of 39 patients receiving the drug ($p = 0.01$) (Fig 9).

In 5 patients in Group II, coexistence of the HIV- and AZT-related myopathies was observed and in 12 patients of the same group there were only data suggesting AZT-related myopathy. On close analysis of these 12 patients, 6 were found to be completely asymptomatic in terms of neuromuscular complaints and they exhibited normal muscle power with a myometric registration of 200 N or more. The percentage

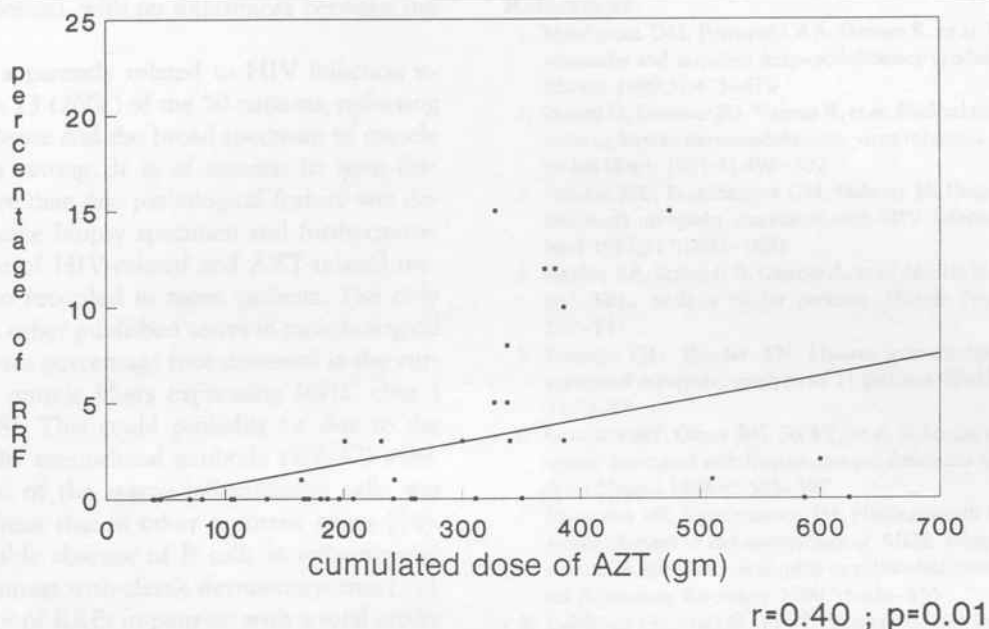


Fig 9. Relationship between total lifetime dose of AZT and the percentage of ragged red fibers (RRF) in muscle biopsy specimens.

of RRFs in muscle specimens from these asymptomatic patients was also between 1 and 15%, with no differences when compared with percentage found in the weak AZT-related myopathic patients. Except for 1 patient who displayed minor selective type 2 atrophy, the remaining patients exhibited only RRFs as a unique pathological reaction in muscle biopsy specimens.

The nutritional and anthropometric parameters from our control group are also reported in Table 2. Class I antigen expression was only demonstrated in muscle cells from patients with dermatomyositis, mainly in perifascicular distribution. Class II proteins were detected in all the endothelial cells from all the control samples and in very few muscle cells from 2 patients affected by dermatomyositis.

Discussion

The present work analyzes a consecutive series of non-selected HIV-infected patients who consented to participate in the study. The series was divided into two groups, one with a cumulative dose of AZT of less than 200 gm and the other with a cumulative dose over this amount, in order to better characterize the expected AZT-related myopathy. Cumulative dose rather than duration of drug treatment was chosen because of the frequent modifications in scheduled doses of the drug and because of the interruptions that frequently occur in this setting. Furthermore, it has been useful to compute total lifetime dose when suspecting a toxic myopathy [13]. The question of reversibility of both morphological and clinical changes of AZT-

related myopathy is avoided in this study since all consenting patients were evaluated within 2 days after medical consultation. In terms of the disease, both groups were quite similar in sex, age, risk factors, and disease stage. The low percentage of heavy drinkers in each group in the present series makes the possible interference of a chronic alcoholic myopathy unlikely.

Myalgia is a common reported feature in HIV-infected patients treated with AZT [9] but it was uncommonly reported by our patients. Of particular interest in the present study is the normal strength demonstrated in 12 of the 50 patients. Six of these patients with a total lifetime AZT intake of more than 200 gm exhibited only RRFs (range, 1–15%) as a unique morphological feature in their biopsy specimens. These data strongly suggest that mitochondrial myopathy is related to AZT therapy, as previously demonstrated [9], but furthermore, this myopathy is asymptomatic in a significant proportion of the patients. This information is crucial to assess possible muscle toxicity due to AZT. The reason why some patients develop typical morphological changes but remain clinically asymptomatic is not clear. It can be speculated (1) that this is simply a matter of time, and in our nonselected patients we identified an early toxicity not yet symptomatic, suggesting a personal threshold; or rather (2) that most AZT-treated HIV-infected patients with RRFs are weak because of other factors in muscle. This very important point requires clarification to make possible the correct therapeutic decisions [15–17]. Most of the patients in our series had lower values for the nutritional parameters than did the normal control subjects, but generally only slight malnutrition was present (86% of ideal body weight on average

for the whole series), with no differences between the groups.

Myopathies apparently related to HIV infection itself occurred in 13 (26%) of the 50 patients, reflecting the high prevalence and the broad spectrum of muscle damage in this setting. It is of interest to note that sometimes more than one pathological feature was detected in the same biopsy specimen and furthermore, the coincidence of HIV-related and AZT-related myopathy was also recorded in some patients. The only difference with other published series in morphological terms is the lower percentage (not universal in the current study) of muscle fibers expressing MHC class I proteins [9, 18]. This could probably be due to the sensitivity of the monoclonal antibody (W6-32) used. The phenotype of the scarce inflammatory cells was not different from that in other reported series [18], with a remarkable absence of B cells in inflammatory exudates in contrast with classic dermatomyositis [19].

The presence of RRFs in patients with a total intake of AZT over 200 gm is not surprising nor is the unpublished but expected relationship between total intake of the drug and the percentage of RRFs. These particular cells have been mentioned to be smaller and more ragged than those seen in classic mitochondrial myopathies [9]. This also occurred in our series and furthermore, they were located mainly in perifascicular areas. Although we do not have a satisfactory explanation for this finding, it is possible that sublethal microischemic changes in poorly perfused areas may facilitate the development of such RRFs. Thus, the reported finding of perifascicular atrophy in some muscle biopsy specimens from HIV-infected patients may be justified [4]. Nevertheless, perifascicular atrophy was not a usual finding in our series.

In conclusion, from the data derived from this cohort of nonselected HIV-infected patients, the prevalence of HIV-related myopathy is high, with a positive correlation found between total intake of AZT and the percentage of RRFs in muscle. Some patients exhibit only RRFs in their muscle and remain asymptomatic.

This work was supported by grant 92/0107 from Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social.

We are indebted to Esther Tobías and Nuria Barros for their technical assistance, Dr M. C. Cid for her critical comments, and to members of the Infectious Disease Unit of the Hospital Clinic for their collaboration.

References

1. Nordstrom DM, Petropolis AA, Giorno R, et al. Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome. *Arthritis Rheum* 1989;32:475-479
2. Hantai D, Fournier JG, Vazeux R, et al. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;81:496-502
3. Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;317:1602-1603
4. Gabbai AA, Schmidt B, Castelo A, et al. Muscle biopsy in AIDS and ARC: analysis of 50 patients. *Muscle Nerve* 1990;13:541-544
5. Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988;24:79-84
6. Gonzales MF, Olney RK, So YT, et al. Subacute structural myopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988;45:585-587
7. Panegyres PK, Papadimitriou JM, Hollingsworth PN, et al. Vesicular changes in the myopathies of AIDS. Ultrastructural observations and their relationship to zidovudine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:649-655
8. Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B, et al. Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989;32:569-576
9. Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term AZT (zidovudine) therapy: management and differences from HIV-associated myopathy. *N Engl J Med* 1990;322:1098-1105
10. Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, et al. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991;337:508-510
11. Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G, et al. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991;29:606-614
12. Simpson DM, Bender AN, Farraye J, et al. Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy. *Neurology* 1990;40:535-538
13. Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro F, et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med* 1989;320:409-415
14. Norusis MJ. *Statistical Package for Social Sciences/PC+*. Chicago: SPSS, 1986
15. Gertner E, Thurn JR, Williams DN, et al. Zidovudine-associated myopathy. *Am J Med* 1989;86:814-818
16. Chalmers AC, Greco CM, Miller RG. Prognosis in AZT myopathy. *Neurology* 1991;41:1181-1184
17. Till M, Mac Donell KB. Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine? *Ann Intern Med* 1990;113:492
18. Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29:474-481
19. Pedro-Botet JC, Grau JM, Casademont J, et al. Characterization of mononuclear exudates in idiopathic inflammatory myopathies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988;412:371-374

Síntesi dels resultats més destacats

i.- Es va detectar presència de miopaties relacionades amb la infecció pel VIH en el 26% dels pacients de la sèrie, restant alguns d'ells asimptomàtics.

ii.- Un mateix malalt pot presentar diferents tipus de lesions o en ocasions coincidir amb la presència de miopatia tòxica per AZT.

iii.- La característica histològica específica i distintiva de la miopatia tòxica per AZT és la presència de fibres vermelles esfilagarsades (FVE).

iv.- S'observa una correlació positiva entre la dosi total acumulada d'AZT i la presència de FVE al múscul (més de 200 gr.).

v.- L'aparició d'aquesta miopatia tòxica pot cursar clínicament asimptomàtica en un percentatge significatiu de malalts.

5.3. ESTUDI COMPARATIU DE LES CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques I HISTOLÒGiques ENTRE LA MIOPATIA NEMALÍNICA CLÀSSICA I L'ASSOCIADA AL VIRUS DE LA IMMUNODEFICIÈNCIA HUMANA.

Estudio comparativo de las características clínicas e histológicas entre la miopatía nemalínica clásica y la asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. Miró O, Masanés F, Pedrol E, García-Carrasco M, Mallolas J, Casademont J, Grau JM. Med Clin (Barc) 1995;105:500-503.

(pàgines 49-52)

Estudio comparativo de las características clínicas e histológicas entre la miopatía nemalínica clásica y la asociada al virus de la inmunodeficiencia humana

Óscar Miró, Ferran Masanés, Enric Pedrol, Mario García-Carrasco, Josep Mallolas^a, Jordi Casademont y Josep M.^a Grau

Grupo de Investigación Muscular. Servicios de Medicina Interna General y ^aEnfermedades Infecciosas. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

FUNDAMENTO: Durante los últimos años se han comunicado varios casos de miopatía nemalínica en enfermos infectados por el VIH. Las características clínicas e histológicas de la miopatía nemalínica son conocidas, pero en los enfermos VIH positivos se encuentran por definir.

MÉTODOS: Se realiza una revisión retrospectiva de las miopatías nemalínicas vistas en 12 años (1982-1993). Se comparan los datos clínicos e histológicos de las miopatías nemalínicas clásicas con las asociadas al VIH.

RESULTADOS: Se recogieron 8 casos de miopatías nemalínicas: 5 en enfermos VIH negativos (clásicas), y 3 en VIH positivos. Los pacientes VIH positivos con miopatía nemalínica eran todos varones, no tenían antecedentes familiares de miopatía, su desarrollo motor había sido normal, no asociaban alteraciones en otros sistemas y sus síntomas musculares eran leves. En la biopsia muscular se encontró un menor porcentaje de fibras con cuerpos nemalínicos, atrofia de fibras musculares tipo 2, y escasas alteraciones en las reacciones oxidativas. Una segunda biopsia muscular realizada 2 años después a uno de estos pacientes fue normal. En el grupo de pacientes VIH negativos, predominó el sexo femenino, con frecuencia había antecedentes familiares, retraso motor en la infancia y diversas alteraciones extramusculares. Los síntomas musculares fueron más marcados y graves, con 2 casos de afectación de la musculatura respiratoria. El estudio histológico mostró un tanto por ciento mayor de cuerpos nemalínicos, predominio de la atrofia de fibras musculares de tipo 1 y frecuentes alteraciones en las reacciones oxidativas.

CONCLUSIÓN: La miopatía nemalínica que presentan los enfermos infectados por el VIH difiere de las formas descritas clásicamente. La presencia de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular de los pacientes VIH positivos probablemente deba interpretarse más como un epifenómeno en relación a la infección por el VIH que como una miopatía con entidad propia como es el caso de las miopatías nemalínicas clásicas.

Comparative study of the clinical and histological characteristics of classical nemaline myopathy and that associated to the human immunodeficiency virus

BACKGROUND: Several cases of nemaline myopathy (NM) have been described in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. The clinical and histological characteristics of classical NM are known, but remain to be defined in HIV positive patients.

METHODS: A retrospective review of the NM over a 12-year period (1982-1993) was carried out. The clinical and histological data of the classical NM were compared with those associated to the HIV.

RESULTS: Eight cases of NM were collected: five in HIV negative patients (classical NM) and three in HIV positive patients. The latter patients with NM were all males with no family history of myopathy. Motor development had been normal and was not associated with disorders in other systems and the muscular symptoms were slight. On muscle biopsy a lower percentage of fibers with nemaline bodies and type 2 muscle fiber atrophy were observed, as well as slight alterations in the oxidative reactions. A second muscle biopsy performed two years after in one of these patients was normal. Females predominated in the group of HIV negative patients with family history, motor retardation during infancy and different extramuscular alterations being frequent. The muscle symptoms were more marked and severe in the two cases with respiratory musculature involvement. Histologic study demonstrated a higher percentage of nemaline bodies, predominance of type 1 muscle fiber atrophy and frequent alterations in the oxidative reactions.

CONCLUSION: Nemaline myopathy presented in patients with HIV infection differs from the classically described form. The presence of nemaline bodies on muscle biopsy in HIV positive patients may be interpreted more as an epiphenomenon in relation with HIV infection than as a primary myopathy.

Med Clin (Barc) 1995; 105: 500-503

El Dr. F. Masanés es becario de investigación del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona para el año 1994.

Trabajo subvencionado en parte por el Proyecto FIS 95/0554.

Correspondencia: Dr. J.M.^a Grau.
Servicio de Medicina Interna General. Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Manuscrito aceptado el 7-2-1995

La miopatía nemalínica (MN) fue descrita inicialmente por Shy et al¹ como una miopatía congénita no progresiva de la infancia, cuya principal característica era la presencia en los miocitos de unos cuerpos citoplasmáticos en forma de bastones, que se denominaron cuerpos nemalínicos (*rod bodies*). En descripciones posteriores se demostró que esta miopatía congénita de la infancia era, en ocasiones, progresiva², y que también existían formas de la enfermedad de inicio en la edad adulta³⁻⁶. Las comunicaciones que se han sucedido han permitido definir tres formas de MN clásica: a) una neonatal grave que se manifiesta por hipotonía, debilidad generalizada, dificultad para la alimentación, y que habitualmente causa la muerte durante los primeros años de vida por insuficiencia respiratoria; b) una congénita moderada, la más frecuente, que cursa con retraso en el desarrollo motor y que, por lo general, no es progresiva, y c) una de inicio en la edad adulta en que existe una debilidad muscular lentamente progresiva, aunque en ocasiones puede evolucionar de manera rápida y causar la muerte del enfermo por afectación respiratoria o cardíaca⁷⁻¹¹. La MN está considerada una enfermedad de transmisión familiar, si bien el tipo de herencia no está aún definido, y se ha propuesto que la forma neonatal grave sería de transmisión autosómica recesiva, en tanto que la forma congénita moderada tendría una herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta^{7,12-14}.

Por otra parte, en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han descrito diversas enfermedades musculares. En ocasiones, se hallan en relación con el tratamiento con zidovudina, mientras que en otras se cree que guardan relación directa con el propio virus, bien sea por su acción directa o a través de mecanismos inmunológicos desencadenados por el mismo¹⁵⁻¹⁸. Una de las miopatías descritas asociada a la infección por el VIH es la MN^{15,19,20}, aunque sólo se han comunicado alrededor de 12 casos en la literatura²¹⁻²⁴.

El objetivo de este estudio es comparar el cuadro clínico e histológico de la MN en su forma clásica con la asociada al VIH. Para ello se revisaron las características clínicas e histológicas de las miopatías nemalínicas diagnosticadas durante un período de 12 años (1982-1993).

Pacientes y métodos

Período de estudio

Se revisaron retrospectivamente las biopsias realizadas por el Grupo de Investigación Muscular del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona entre los años 1982 y 1993. Durante este período se realizaron un total de 1.666 biopsias musculares, 1.581 de las cuales pertenecían a enfermos VIH negativos y 85 a pacientes VIH positivos.

Pacientes

Se incluyeron aquellos pacientes en cuyas biopsias musculares se apreció la existencia de cuerpos nemalínicos como dato más llamativo, y que motivó por consiguiente un diagnóstico morfológico de miopatía nemalínica²⁵.

Recogida de datos clínicos, exploratorios y de pruebas complementarias

En todos los casos, se recogieron la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad muscular, el desarrollo mental y motor, la edad de inicio de la sintomatología muscular, la presencia de otras manifestaciones asociadas y la sintomatología muscular en el momento del diagnóstico. Se valoró la fuerza muscular en las 4 extremidades en el momento del diagnóstico, que en nuestra unidad se recoge sistemáticamente según la escala del Medical Research Council (MRC)²⁶. También se recogieron los valores de las enzimas musculares en el momento del diagnóstico, así como la evolución posterior del enfermo. En los enfermos VIH positivos se recogieron los mismos datos y, además, el factor de riesgo para la infección y el estadio de la infección según los CDC²⁷.

Biopsia muscular

La biopsia muscular se había obtenido a través de procedimiento quirúrgico. Las muestras se habían procesado para su estudio histológico e histoquímico mediante las tinciones de hematoxilina-eosina, tricrómico de Gomori, PAS, oil red O, esterasa no específica, ATPasa a pH 9.4 y NADH. Todo ello se efectuó sobre secciones de 6 µ de músculo congelado.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media aritmética más menos la desviación estándar de la media y en tantos por ciento.

Resultados

Durante el período 1982-1993 se diagnosticaron 8 casos de MN: cinco MN clásicas (tres congénitas moderadas y dos de inicio en la edad adulta), y tres MN en enfermos infectados por el VIH. Los principales datos clínicos de ambos grupos se presentan en la tabla 1.

En el grupo de MN clásicas había un predominio del sexo femenino. En 2 casos había antecedentes familiares de miopatía: en uno de ellos un sobrino de la paciente caso estaba afectado, y en el otro, se recogía el antecedente de una tía materna fallecida a causa de una miopatía.

TABLA 1

Principales características clínicas de los 8 pacientes afectados de miopatía nemalínica presentados en la serie

Características clínicas	Enfermos VIH positivos (n = 3)	Enfermos VIH negativos (n = 5)
Edad del diagnóstico (media y límites en años)	30 (24-38)	38 (24-49)
Edad del inicio de síntomas musculares (media y límites en años)	30 (24-38)	2 (2-3) ^a 46 (43-49) ^b
Sexo (V/M)	3/0	1/4
Antecedentes familiares	0	2
Alteraciones cardíacas	0	2
Afección de músculos respiratorios	0	2
Alteraciones óseas	0	4
Alteraciones oftalmológicas	0	1
Alteraciones neurológicas	0	2
Alteraciones endocrinas	0	0

^aSubgrupo de enfermos con la forma congénita moderada de inicio en la infancia (n = 3); ^bsubgrupo de enfermos con la forma de inicio en la edad adulta (n = 2); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 2

Principales parámetros del estudio muscular de los 8 pacientes afectados de miopatía nemalínica presentados en la serie

Parámetros del estudio muscular	Enfermos VIH positivos (n = 3)	Enfermos VIH negativos (n = 5)
<i>Síntomas musculares</i>		
Pérdida de fuerza	1	3
Predominio proximal	1	3
Predominio distal	0	0
Predominio extremidades superiores	1	0
Predominio extremidades inferiores	0	2
Atrofia	2	3
Predominio proximal	1	3
Predominio distal	0	0
Mialgias	0	0
Rampas	0	1
<i>Creatinina elevada (< 140 U/l)</i>	1	2
<i>Biopsia muscular</i>		
Fibras con cuerpos nemalínicos	3	5
Porcentaje (media)	10%	25%
Intervalo	1-20%	3%-80%
Atrofia de fibras musculares tipo 1	1	4
Atrofia de fibras musculares tipo 2	2	1
Alteraciones oxidativas	1	4

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La edad de inicio de los síntomas difería según se tratase de la forma congénita moderada o de la de inicio en la edad adulta. En estos pacientes se constataron diversas alteraciones asociadas a la MN descritas previamente en la literatura. En concreto, como alteraciones cardíacas se encontró en una paciente la combinación de prolapso mitral, bloqueo completo de rama derecha del haz de His e hipertrofia ventricular derecha; la otra enferma presentaba insuficiencia mitral y aórtica, bloqueo completo de rama derecha del haz de His e hipertrofia ventricular izquierda; ambas correspondían a la forma congénita moderada y en ninguna de ellas existían otras enfermedades que justificasen estos signos. Las alteraciones esqueléticas consistieron en escoliosis en dos enfermos, paladar ojival en otros dos, y un caso de pie cavo, cuello corto y escápula alata, respectivamente, que se presentaron en diversas combinaciones tanto en pacientes afectados de la forma congénita moderada como de la de inicio en la

edad adulta. Como manifestación oftalmológica asociada se encontró un caso de miopía intensa. En 2 casos, se recogieron antecedentes de crisis comiciales. Finalmente, también pudo constatare la presencia de afección respiratoria grave en 2 pacientes: una afectada de la forma congénita moderada presentaba un síndrome de apneas centrales y precisaba de sesiones nocturnas de presión continua positiva en la vía aérea (CPAP); la otra, afectada de la forma de inicio en la edad adulta, refería polisomnía diurna y disnea progresiva que había precisado de intubación y ventilación mecánica a causa de un proceso infeccioso respiratorio banal previo al diagnóstico de la miopatía. En las pruebas funcionales respiratorias de ambas pacientes existía un patrón no obstructivo de grave intensidad.

De los pacientes infectados por el VIH, dos se encontraban en un estadio II, y el otro en un IVCI según los CDC²⁷. Dos de ellos eran antiguos drogadictos por vía

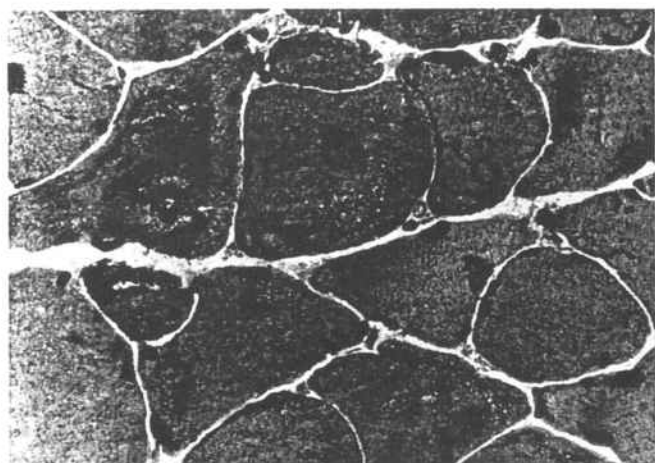


Fig. 1. Abundantes cuerpos nemalínicos en el interior de muchas de las células musculares. Miopatía nemalínica en un caso con serología negativa para el VIH. Tricrómico de Gomori sobre tejido congelado ($\times 250$).

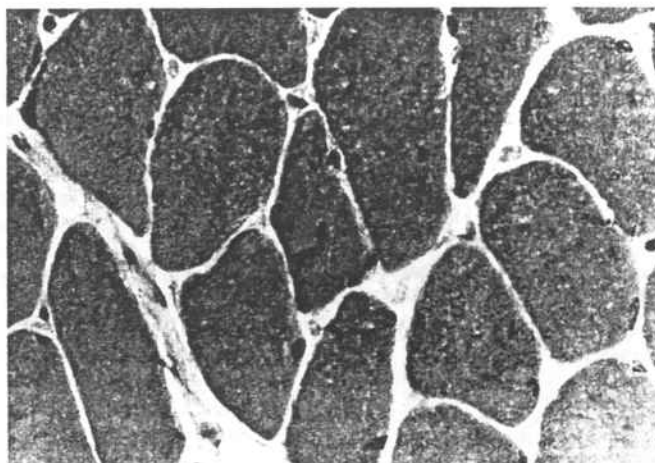


Fig. 2. Presencia de escasos cuerpos nemalínicos en el interior de una única célula muscular (compárese con la figura 1). Miopatía nemalínica en un caso con serología positiva para el VIH. Tricrómico de Gomori sobre tejido congelado ($\times 250$).

parenteral, y uno homosexual. Ninguno de los pacientes había recibido previamente tratamiento con antirretrovirales. Todos eran varones, y ninguno presentaba antecedentes familiares de miopatía. En estos enfermos no se constataron alteraciones respiratorias, cardíacas, óseas, oftalmológicas, endocrinológicas o del sistema nervioso central descritas asociadas a la MN clásica.

La tabla 2 resume los datos de afección muscular de los pacientes de la serie. La pérdida de fuerza en las MN clásicas fue predominantemente proximal y en extremidades inferiores. Existía atrofia muscular en 3 casos, y un enfermo refería calambres musculares de varios meses de evolución. La concentración sérica de creatinincinasa estaba elevada en menos de la mitad de los casos y no guardaban relación con la gravedad del cuadro clínico. Por lo que respecta a las biopsias musculares, el porcentaje medio de células musculares con cuerpos nemalínicos fue del 25% (con unos límites del 3 al 80%) (fig. 1). Todos los enfermos presentaban un marcado predominio de la atrofia de fibras musculares tipo 1. Así mismo, se encontraron alteraciones en las reacciones oxidativas en la mayoría de casos.

Sólo uno de los pacientes infectado por el VIH y con MN refería pérdida de fuerza muscular discreta (IV+V) que afectaba principalmente a la musculatura proximal de las extremidades inferiores. En los otros 2 casos la biopsia muscular se indicó por atrofia muscular, y por elevación asintomática de la creatinincinasa. El tanto por ciento medio de fibras con cuerpos nemalínicos en las biopsias musculares de estos pacientes fue del 10% (límites 1%-20%) (fig. 2), la atrofia predominante de fibras musculares era la de tipo 2 y

sólo en un caso se encontraron alteraciones en las reacciones oxidativas. No se constataron otros hallazgos histológicos en estos pacientes.

La evolución fue diferente en los 2 grupos. Todos los enfermos VIH positivos no presentaron complicaciones relacionadas con su miopatía ni esta evolucionó de manera invalidante. El único fallecimiento que se produjo fue por otra causa no relacionada con ella. En uno de los enfermos se repitió la biopsia muscular al cabo de 2 años del diagnóstico. Durante este período, el paciente había estado asintomático desde el punto de vista muscular y las enzimas musculares habían sido normales. En la nueva biopsia muscular no se observaron cuerpos nemalínicos. En las MN clásicas todos los enfermos estaban vivos en el momento de escribir este trabajo, aunque en tres de ellos habían limitaciones importantes causadas por su miopatía: en 2 casos por una importante debilidad muscular que interfería en sus labores cotidianas, y en el tercero por la afección respiratoria que presentaba y que condicionaba una disnea a mínimos esfuerzos que obligaba a CPAP nocturna.

Dicusión

Los cuerpos nemalínicos se forman y acumulan en el sarcoplasma como resultado de una anomalía inespecífica de las miofibrillas relacionada con la banda Z^{1,28}. Se ha sugerido que la presencia de atrofia de fibras tipo 1 que se observa en la biopsia de estos enfermos tal vez indique la existencia de algún mecanismo neurogénico implicado en el origen de esta miopatía, extremo que no ha podido ser demostrado⁸. Por otra parte, se ha demostrado una actividad aumentada de la fosfatasa ácida en los pacientes en los

que la enfermedad progresa rápidamente, que sugiere la presencia de un proceso autodegenerativo que induciría la actividad enzimática, con la pérdida de miofibrillas consiguiente^{2,29}. Con todo, la importancia patogénica de los cuerpos nemalínicos se desconoce. Dado que el músculo tiene un número limitado de maneras de reaccionar, es probable que sean varios los procesos que induzcan la aparición de cuerpos nemalínicos. Efectivamente, es posible observar cuerpos nemalínicos en diversas miopatías como la miopatía centronuclear, miopatía con cores centrales o polimiositis³⁰, generalmente en pequeñas proporciones, además de en las MN propiamente dichas, por lo que el término de MN se reserva para las miopatías en las que los cuerpos nemalínicos son el único hallazgo anatomopatológico relevante.

El presente trabajo ha sido realizado con el objetivo de observar si en un contexto bien definido, como es la infección por el VIH, la MN tiene un comportamiento clínico comparable al de las formas clásicas, lo que favorecería una uniformidad patogénica o, por el contrario, tiene un comportamiento diferenciable, lo que iría más a favor de la hipótesis de que los cuerpos nemalínicos son un epifenómeno frente a una agresión muscular inespecífica, en este caso relacionada con el VIH. La diferencia de sexos entre la MN clásica y la asociada al VIH observada en la serie y en la literatura²¹⁻²⁴ se puede justificar por la mayor prevalencia del sexo masculino entre los pacientes infectados por el VIH. En los enfermos infectados por el VIH no se encontraron antecedentes familiares de miopatía, mientras que en las formas clásicas se recogió en 2 de los 5 casos correspondientes a la forma congénita moderada, circunstancia ya re-

ferida en la literatura en relación a esta forma clínica³¹.

Los pacientes con MN asociada al VIH no tenían antecedentes familiares ni personales de miopatía. El pronóstico final de estos enfermos estuvo condicionado por otras complicaciones derivadas de la infección por el VIH y no por la miopatía, ya que en ningún caso la sintomatología muscular fue severa ni evolutiva. Esta escasa expresividad clínica en los enfermos VIH positivos coincide con la mayoría de los casos publicados^{21,23} donde tan sólo en 2 casos existió progresión de la sintomatología muscular^{22,24}. Por contra, en las MN clásicas de esta serie la pérdida de fuerza muscular fue más importante, y, también a diferencia de los pacientes VIH positivos, afectaba más a extremidades superiores. Además, en los enfermos con MN clásica fue habitual encontrar una historia previa de varios años de manifestaciones musculares discretas que habían pasado desapercibidas. Las enzimas musculares se encontraron elevadas en menos de la mitad de los casos en ambos grupos, y no mostraron relación con la severidad del cuadro muscular.

En las MN clásicas se recogen con frecuencia manifestaciones extramusculares asociadas a la misma: esqueléticas en forma de paladar ojival, escoliosis, lordosis lumbar, escapula alata, pies cavos o anquilosis temporomandibular, neurológicas, oftalmológicas, o endocrinológicas^{7,9-11,30,31}, de las cuales la serie recoge ejemplos de prácticamente todas ellas en los enfermos VIH negativos. En cambio, ninguna de estas manifestaciones se encontró en los enfermos VIH positivos de la serie ni en los casos publicados con anterioridad²¹⁻²⁴.

Las afecciones cardíacas y respiratorias que pueden producirse en la MN con frecuencia condicionan el pronóstico de la enfermedad. Así, la existencia de cardiomiopatía dilatada sin otra causa evidente se ha descrito en las MN clásicas^{32,33}, relacionándose con la presencia de cuerpos nemalínicos en el sarcoplasma de las células miocárdicas. No obstante, y a pesar de encontrar diversas alteraciones cardíacas en las MN clásicas de la serie, ningún enfermo ha presentado hasta la actualidad signos clínicos ni radiológicos de miocardiopatía dilatada. Por otra parte, la literatura previa también recoge casos con síntomas de afección muscular predominantemente diafragmática^{4,6,34,35}. En estos enfermos se observa también la presencia de cuerpos nemalínicos en la musculatura respiratoria (demostrada en estudios necrópsicos) y, en ocasiones, la clínica respiratoria puede resultar el úni-

co dato de miopatía, manifestándose como una disnea progresiva y con un patrón funcional respiratorio no obstructivo. Entre las diversas formas de MN clásica no existen diferencias histológicas significativas⁸. Se ha demostrado que la gravedad de la MN no depende del número ni del tamaño de los *rods*, si bien este último suele ser menor en las formas del adulto⁸, y algunos autores han relacionado la progresión de la enfermedad con la existencia de *rods* intranucleares⁹. Las diferencias halladas entre ambos grupos de pacientes permiten sugerir que la presencia de cuerpos nemalínicos en la biopsia muscular de los pacientes VIH positivos probablemente deba interpretarse más como un epifenómeno en relación a la infección por el VIH o a fenómenos inmunológicos desencadenados por el mismo en el músculo, que a una miopatía con entidad propia en la mayoría de los casos. En este sentido, el hecho de que no se hallaran cuerpos nemalínicos en la segunda biopsia de uno de los enfermos favorece dicha hipótesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline myopathy. A new congenital myopathy. *Brain* 1963; 86: 793-810.
- Engel WK, Wanko T, Fenichel GM. Nemaline myopathy. A second case. *Arch Neurol* 1964; 11: 22-39.
- Engel WK. Late-onset of rod myopathy. *Mayo Clin Proc* 1966; 41: 713-741.
- Lindsey JR, Hopkins JJ, Clark DB. Pathology of nemaline studies of two adult cases including an autopsy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1966; 119: 378-406.
- Engel WK, Resnick JS. Late-onset rod myopathy. A newly recognized, acquired, and progressive disease. *Neurology* 1966; 16: 308-309.
- Brownell AKW, Gilbert JJ, Shaw DT, Garcia B, Wenkebach GF, Lam AKS. Adult onset nemaline myopathy. *Neurology* 1978; 38: 1.306-1.309.
- Martinez BA, Lake BD. Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation of prognosis. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 815-820.
- Shimomura C, Nonaka I. Nemaline myopathy: comparative muscle histochemistry in the severe neonatal, moderate congenital, an adult-onset forms. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 25-31.
- Rifai Z, Kazee AM, Kamp C, Griggs RC. Intranuclear rods in severe nemaline myopathy. *Neurology* 1993; 43: 2.372-2.377.
- Fukunaga H, Osame M, Igata A. A case of nemaline myopathy with ophthalmoplegia and mitochondrial abnormalities. *J Neurol Sci* 1980; 46: 169-177.
- Powers JM, Young GF, Bass EB, Reed FE. Atypical nemaline myopathy with temporomandibular ankylosis. *Neurology* 1980; 30: 971-975.
- Guillies CG, Raye J, Vasan U, Hart WE, Goldblatt PJ. Nemaline (rod) myopathy. A possible cause of rapidly fatal infantile hypotonia. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103: 1-5.
- Arts WF, Bethlem J, Dingemans KP, Eriksson AW. Investigations on the inheritance of nemaline myopathy. *Arch Neurol* 1978; 35: 72-77.
- Kondo K, Yuasa T. Genetics of congenital nemaline myopathy. *Muscle Nerve* 1980; 3: 308-315.
- Grau JM, Masanés F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol* 1993; 34: 206-211.
- Dalakas M, Illa I, Pezeshkpour GH, Lankaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.098-1.105.
- Fernández-Solá J, Pedrol E, Masanés F, Casademont J, Grau JM, Urbano-Márquez A. Miopatías tóxicas: estudio clínico, etiológico e histológico de 74 casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 721-724.
- Simpson DM, Wolfe DE. Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment. *AIDS* 1991; 5: 917-926.
- Budka H, Wiley CA, Kleihues H, Artigas J, Asbury AK, Cho ES et al. HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathol* 1991; 1: 143-152.
- Rao C, Anzil AP, Sher JH. The neuropathology of AIDS: a review. *Adv Neuroimmunol* 1993; 3: 1-15.
- Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. *Ann Neurol* 1988; 24: 79-84.
- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987; 317: 1.602-1.603.
- Gonzales MF, Olney RK, So YT, Greco CM, McQuinn BA, Miller RG et al. Subacute structural myopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988; 45: 585-587.
- Maytal J, Horowitz S, Lipper S, Poesz B, Wang CY, Siegal FP. Progressive nemaline rod myopathy in a woman coinfecting with HIV-1 and HTLV-2. *Mt Sinai J Med* 1993; 60: 242-246.
- The congenital myopathies. Ed: Dubowitz V, editor. *Muscle biopsy. A practical approach* (2^a ed.). Londres: Baillière Tindall, 1985; 405-464.
- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Londres: Her Majesty's Stationery Office, 1981; 1.
- Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987; 26 (Supl 1): 1-15.
- MacDonald RG, Engel AG. Observations on organization of Z-disk components and on rod-bodies of Z-disk origin. *J Cell Biol* 1971; 48: 431.
- Nonaka I, Ishiura S, Arahata K, Ishibashi-Ueda H, Maruyama T, Ii K. Progression in nemaline myopathy. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 484-491.
- Cullen MJ, Mastaglia FL. Pathological reactions of skeletal muscle. Ed: Mastaglia FL, Walton J, editores. *Skeletal muscle pathology*. Nueva York: Churchill-Livingstone 1982; 88-139.
- Reyes MG, Tal A, Abrahamson D, Schwartz M. Nemaline myopathy in an adult with primary hypothyroidism. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 117-118.
- Meier C, Gertsch M, Zimmermann A, Voellmy W, Geissbühler J. Nemaline myopathy presenting as cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1983; 308: 1.536-1.537.
- Ishibashi-Ueda H, Imakita M, Yutani C, Takahashi S, Yazawa K, Kamiya T et al. Congenital nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy: an autopsy study. *Hum Pathol* 1990; 21: 77-82.
- Harati Y, Kiakan E, Bloom K, Casar G. Adult-onset of nemaline myopathy presenting as diaphragmatic paralysis. *J Neurol Neurosurg Psy* 1987; 50: 108-110.
- McComb RD, Markesbery WR, O'Connor WN. Fatal neonatal nemaline myopathy with multiple congenital abnormalities. *J Pediatr* 1979; 94: 47-51.

Síntesi dels resultats més destacats

i.- La miopatia nemalínica associada a la infecció pel VIH té una escassa expressivitat clínica a diferència de les formes clàssiques.

ii.- La miopatia nemalínica associada a la infecció pel VIH no presenta manifestacions extramusculars.

iii.- El pronòstic final d'aquests malalts no està condicionat per la miopatia sinó per la pròpia infecció pel VIH.

iv.- Alguns casos de miopatia nemalínica relacionada amb la infecció pel VIH presenten reversibilitat histològica.

v.- La presència de cossos nemalínics en els malalts infectats pel VIH pot ésser més un epifenomen, relacionat amb la infecció pel VIH o amb fenòmens immunològics desencadenats per aquesta, que una miopatia pròpiament dita.

**5.4. ABSENCIA DE TOXICITAT MUSCULAR AMB DIDANOSINA
(ddI). ESTUDIS CLÍNICS I EXPERIMENTALS.**

Lack of muscle toxicity with didanosine (ddI).
Clinical and experimental studies. Pedrol E,
Masanés F, Fernández-Solà J, Cofán M, Casademont J,
Grau JM, Urbano-Márquez A. J Neurological Sciences
(en premsa)
(pàgines 55-66)



World Federation of Neurology



Elsevier

FOR
James F. Toole, M.D.
Department of Neurology
Bowman Gray School of Medicine
Wake Forest University
Medical Center Boulevard
Winston-Salem, NC 27157-1068, U.S.A.

Editorial Assistant
Ralph M. Hicks, Jr.
Telephone: (910) 777-3979
Fax: (910) 716-5477
e-mail: rhicks@isnet.is.wfu.edu

December 19, 1995

Enric Pedrol, M.D.
Muscle Research Unit
Hospital Clinic
Villarroel 170
08036 Barcelona, Spain

RE: Manuscript # 238-95

Dear Dr. Pedrol,

Thank you for submitting your revised manuscript taking into account the suggestions of the reviewers. It is now much improved and I accept it for publication in a forthcoming issue of the JNS. You will be hearing from the publisher regarding the issue in which it will appear.

Please congratulate your co-authors for a worthy contribution.

Cordially yours,

James F. Toole, M.D.
Editor, Journal of Neurological
Sciences

JFT/kjn

(Signed in Dr. Toole's absence to avoid delay)

**LACK OF MUSCLE TOXICITY WITH DIDANOSINE (ddI) .
CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES .**

Enric Pedrol M.D., Ferran Masanés M.D., Joaquim Fernández-Solá M.D., Montserrat Cofan Ph.D., Jordi Casademont M.D., Josep-Maria Grau M.D., Alvaro Urbano-Márquez M.D.

Muscle Research Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic, University of Barcelona, Villarroel 170, E-08036 Barcelona, Spain.

Key words: 2',3'-dideoxyinosine - zidovudine- toxic myopathy - skeletal muscle culture - Human immunodeficiency virus - Acquired Immunodeficiency Syndrome.

Correspondence to: Enric Pedrol M.D.
Muscle Research Unit. Hospital Clínic
Villarroel 170. 08036 BARCELONA
Tel.: (34)-(93)-4546000 (2240)
Fax: (34)- (93)-4515272

Supported in part by research grants from Fondo de Investigaciones Sanitarias: FISS 92/0107, FISS 92/0699 and FISS 95/0554, Spain.

Dr. F. Masanés was supported by a research grant from Hospital Clínic de Barcelona (1994).

SUMMARY:

Currently, 2',3'-dideoxyinosine (ddI) is used in AIDS therapy. To investigate the possible myotoxicity of ddI in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), we examined the effect of ddI in vitro in tissue cultures of skeletal muscles of rats exposed to ddI at doses equivalent to plasma ddI levels obtained in the treatment of HIV patients. Control cultures were exposed to normal saline and zidovudine (AZT). After 4 weeks no changes were noted in the ddI and normal saline cultures, but AZT cultures showed abnormal accumulation of mitochondria. The creatine kinase values in culture supernatants were all normal.

We also reviewed the clinical, nutritional and biological parameters, AZT and ddI dosage, and histochemical findings in muscle specimens of 14 HIV patients receiving ddI therapy. All patients had previously received AZT. The mean cumulative dose of ddI was 91.6 gm. Two patients had myalgia, 9 muscle atrophy, and 13 weakness. All patients were malnourished. Five patients had mitochondrial myopathy related to AZT, 4 had ddI-associated neuropathy and 2 patients had only selective type 2 fiber atrophy. One patient had necrotizing vasculitis, one had scattered necrotic fibers and type 2 fiber atrophy and 2 had a normal muscle biopsy.

On the basis of the results, we have been unable to implicate ddI as a cause of skeletal myopathy.

INTRODUCTION:

Dideoxyinosine (ddI) has been approved for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in patients who are unable to maintain zidovudine (AZT) (Collier et al., 1993; Shelton et al., 1992; Merigan, 1991). In addition, these drugs will eventually be used in combination in order to reduce their toxicity, exploit the therapeutic synergy, and reduce the risk of HIV resistance (Sande et al., 1993; Sandström and Kaplan, 1987).

Under anabolic phosphorylation into target cells AZT and ddI transform to triphosphates. As triphosphates, they can be incorporated into growing DNA chains and then block further DNA elongation. They act as a competitive inhibitors of HIV reverse transcriptase activity (chain terminators) (Lewis and Dalakas, 1995, Yarchoan et al., 1990a; Lambert et al., 1990; Russell and Klunk, 1989, Ahluwalia et al., 1987; Cooney et al., 1987).

The adverse effects of AZT include a dose-related mitochondrial myopathy, clinically characterized by muscle weakness and myalgia and mild raised of serum creatine kinase (CK). Such myopathy is characterized by abnormal muscle mitochondria that can be easily identified at light microscopy by the modified Gomori's trichrome stain (Grau et al., 1993; Arnaudo et al., 1991; Mhiri et al., 1991; Dalakas et al., 1990).

During clinical trials of ddI, an asymptomatic serum increase of the skeletal muscle fraction of CK and episodes of myalgia have been described in few cases (Abrams et al., 1994; Connolly et al., 1991; Cooley et al., 1990). This raise of MM-CK appears to be unrelated to ddI dose. Also, the presence of myalgia does not correlate with the increase of serum CK in these patients.

In this study we evaluate the possible toxic effect of ddI on skeletal muscle, both in animal skeletal muscle culture model and in a group of HIV patients receiving ddI.

METHODS:

1.- EXPERIMENTAL STUDIES:

SKELETAL MUSCLE CULTURE: Skeletal muscle bundles were obtained from microdissection of proximal limb muscles from adult male Wistar rats of about 100 g. killed by decapitation. Muscle samples were chopped and submitted to enzymatic dissociation with 0.15% pronase (Boehringer[®]) in HAM-F12 (Hepes 10 mM) medium, for a period of 2 hours with gently shaking. Myoblasts were collected from the supernatant and resuspended in DMEM with 10% fetal calf serum. Cultured cells were maintained in humidified controlled atmosphere with 5% CO₂ at 37°C. After growing for 7 days, they were explanted and transplanted to new dishes according to standard methods (Askanas and Engel, 1975). Culture mediums were replaced every 2 days and the process of myoblast growing and development of myotubes was observed by daily optic microscopic examination. At eleventh day of culture, fetal calf serum was substituted for 10% horse serum in order to increase muscle-cell differentiation. At this point, we divided the cultured dishes in four groups. **Group 1:** six dishes treated with 5 µg/ml of soluble ddI applied twice a week in order to maintain a constant concentration. This dose corresponds to the peak of plasmatic ddI levels when ingested orally, and is comprised within the range of activity against HIV (Faulds and Brogden, 1992; Molina and Groopman, 1989). **Group 2:** six dishes treated with 0.16 µg/ml of soluble ddI. **Group 3:** six dishes treated with normal saline solution (control group), three dishes with 5 µg/ml and three with 0.16 µg/ml. **Group 4:** six dishes treated with

0.2 µg/ml of soluble AZT, a dose equivalent to serum concentration obtained when high-daily dose of AZT is used in the treatment of HIV patients (Lamperth et al., 1991; Fischl et al., 1987). All these specimens were maintained for 4 weeks. Afterwards, they were fixed with metanol and processed for May Grünwald-Giemsa and modified Gomori's trichrome stainings, and NADH tetrazolium reductase activity.

In the supernatant fluids obtained from the groups 1, 2 and 3 when the medium was replaced, we also determined the CK activity by Szasz -NAC-EDTA- method at 37 °C.

2.- CLINICAL STUDIES:

PATIENTS: We collected in retrospect all the skeletal muscle biopsies obtained from the Muscle Research Unit of Hospital Clinic corresponding to patients with HIV infection who have received ddI therapy. These biopsies were performed because of the presence of fatigue, myalgia or muscle atrophy. The following clinical parameters were recorded: age, sex, risk factors for HIV infection, disease stage, chronic ethanol consumption, existence of myalgia and evidence of muscle atrophy. The nutritional status was evaluated by means of height, weight, percentage of ideal weight, tricipital skin fold thickness and circumference of the midportion of the biceps of nondominant arm. Muscular strength was evaluated by an electronic myometer (Penny Giles Ltd., United Kingdom) at the deltoid level of the non-dominant arm with standardized methods as previously reported (Urbano-Márquez et al., 1989). Lifetime cumulative dose of AZT, time elapsed between the discontinuation of AZT and the muscle biopsy, and the lifetime cumulative dose of ddI were also recorded. The biological parameters evaluated were: total lymphocyte count, CD4⁺ cell count, β₂-microglobulin, CK, and aldolase serum levels.

Muscle specimens were stained by hematoxylin-eosin, Gomori's trichrome, periodic acid-Schiff, oil red O and nonspecific esterase and enzymatic reactions (ATPase at pH 4,3, 4,6 and 9,4 and NADH tetrazolium reductase). Denervation atrophy was defined by the unequivocal presence of isolated or grouped esterase positive angulated fibers.

Results are expressed as mean \pm standard deviation. T-test was employed to compare paired samples.

RESULTS:

1.- EXPERIMENTAL STUDIES:

MUSCLE CULTURE: Morphological studies of skeletal muscle cultured cells did not showed any significant change after 4 weeks exposition to different dosage of ddI (Groups 1 and 2) (Figure 1). Also, in the control group exposed to saline solution (Group 3), we could not find any significant morphological change (Figure 2).

In the skeletal muscle cells exposed to AZT (Group 4), after the first week of treatment, disorganization and progressive disappearance of the myotubes was observed in comparison to control group. After the second week of exposition, some myotubes were slowly replaced by fibroblasts. The study of NADH tetrazolium reductase activity in the AZT cultures showed increased formazan accumulation in the cells, predominantly in the subsarcolemmal area, with increased deposition, suggestive of abnormal mitochondrial collection. Also, in the May Grünwald-Giemsa staining, a reinforcement of cytoplasmic mitochondrial pattern with abnormal subsarcolemmal deposition was evident (Figure 3).

The determination of CK activity in the culture supernatants of groups 1, 2 and 3 was similar, without significant differences between samples exposed to

different doses of ddI and control group (Figure 4).

2.- CLINICAL STUDIES:

Clinical data: Fourteen patients were included in the study. All the patients were Caucasian. Their mean age was 36.5 ± 7 years (range: 25-52 years). Six of them (43 %) were homosexual men, 5 (36 %) were former drug abusers, and 3 (21 %) were heterosexual. Nine patients (64 %) had AIDS. None of the patients had consumed more than 80 grams of ethanol per day. Only 2 (14 %) patients complained of myalgia. Nine patients (64 %) had muscle atrophy. Thirteen patients (93 %) had muscle weakness defined by a myometer value below 2 standard deviation of a control group of same age and sex. Their mean muscular strength was 133.5 ± 42.8 newtons.

Nutritional and anthropometric parameters of these patients are provided in Table 1. All the patients presented lower parameters of nutrition when compared with an historical control group of similar age and sex previously studied (Grau et al., 1993). Analytical serum parameters are also summarized in Table 1. The mean CD4⁺ cell count was 39.5 ± 46 cells/mm³. All patients but one had normal values of serum CK, and aldolase.

All patients received AZT before the onset of ddI therapy (mean dose: $303,3 \pm 138,3$ g; range: 135-600 g), and 7 patients had received a cumulative dose higher than 200 g. The mean period of time elapsed between the discontinuation of AZT and the biopsy was $294,5 \pm 288,5$ days (range 22-1095 days). The mean lifetime cumulative dose of ddI was $91.5 \pm 91,15$ g (range: 6-250 g).

Muscle studies: The results of histological study of skeletal muscle are summarized in Table 2. Four patients had histological features of neuropathy (patients 5, 8, 9 and 13). Three patients exhibited changes

related to HIV infection: one a necrotizing myopathy (patient 8), one a nemaline myopathy (patient 9), and one a necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa type (patient 11). Two patients had only selective atrophy of type 2 fibers (patients 3 and 12). Two patients had a normal biopsy (patients 7 and 10). Muscle biopsy from the remaining patient showed scattered necrotic fibers and atrophy of type 2 fibers (patient 14). The characteristic ragged red fibers (RRFs) related to AZT therapy were found in 5 patients (patients 1, 2, 4, 6, and 9). The percentage of RRFs among the total number of fibres counted per muscle specimen ranged from 1 to 5 percent. The most frequent localization of RRFs were at perifascicular areas. All these patients with RRFs had previously consumed more than 200 gm of AZT. The mean period of time elapsed between the discontinuation of AZT and the biopsy in these patients with RRFs was $91,6 \pm 62,9$ days (range: 22-180 days), while in patients without RRFs this time was $407,2 \pm 305,4$ days (range: 169-1095 days) ($p < 0,04$). In one patient, the coexistence of RRFs, neuropathic signs, and HIV myopathy was observed. In another patient, there were coexistent data of neuropathy and necrotizing myopathy.

DISCUSSION:

Dideoxyinosine used alone or in combination with AZT offers an alternative therapy for HIV patients (Collier et al., 1993; Faulds and Brogden, 1992). The range of adverse events associated with ddI therapy overlaps very little with those associated to AZT. Thus, ever since ddI was beginning to be studied in clinical trials a question arises about the possibility that ddI therapy result or not in myopathy in some patients (Dalakas and Illa, 1990; Till and MacDonell, 1990). On this way, Cooley et al. reported myositis defined only as an

asymptomatic and no dose-related increase in serum CK-MM fraction in 9 of 34 patients submitted to ddI therapy (Cooley et al., 1990). Remarkably, Connolly et al. (1991), reported myalgia not associated with increase in serum CK in 2 of 21 patients. Abrams et al. (1994) reported muscle weakness on 8 out of 230 patients. Kiebertz et al. (1992) cited 4 patients of 44 with cramping sensations and normal serum CK. Chariot et al. (1994) and Doronzo et al. (1993) reported respectively a patient with ddI-associated rhabdomyolysis. Finally, Faulds and Brogden (1992) mention the presence of mild myositis in patients treated with ddI. In the present study we try to elucidate the possible toxic effect of ddI on skeletal muscle. On this way, we could not find any specific morphological change when ddI at different doses was added to rat skeletal muscle cells on culture. Furthermore, the CK activity in the culture supernatants of skeletal muscle samples exposed to different doses of ddI was normal. However, AZT addition to rat skeletal muscle cells in culture, induced the presence of oxidative changes similar to the previously reported in human muscle in culture (Lamperth et al., 1991).

In the second part of this study, we analyzed the clinical and muscle histological data from 14 patients who previously received ddI. Four patients exhibited only RRFs as a unique pathological change in muscle biopsy specimens. All these patients previously had received a cumulative dose over 200 gm of AZT. This data strongly suggest that RRFs are related to previous AZT therapy (Grau et al., 1993). Furthermore, the low percentage of RRFs which we found is consistent with clinical (Dalakas et al., 1990; Chalmers et al., 1991; Gertner et al., 1989; Helbert et al., 1988) and experimental (Lamperth et al.,

1991) arguments suggesting the reversal of the myopathy after withdrawal of AZT. In this way, the period of time elapsed between the discontinuation of AZT and the biopsy in these patients with high number of RRFs was significantly lower than in patients without RRFs.

Four patients had ddI-associated neuropathy on the basis of histologic findings (Kieburztz et al., 1992; Yarchoan et al., 1990b). In one case this finding coexists with AZT and HIV-related myopathies and in other with HIV-related myopathy (Hantai et al., 1991; Gabbai et al., 1990; Dalakas et al., 1989; Dalakas et al., 1987). This result is consistent with prior reports that indicated the development of neuropathy related to ddI administration (Lipsky, 1993; Kieburztz et al., 1992; Yarchoan et al., 1990b; Rozencweig et al., 1990). In two patients, type 2 fiber atrophy was the only histological change. This finding may be attributed to malnutrition (Banker and Engel, 1986) as well as HIV infection itself (Budka et al., 1991; Till and MacDonell, 1990; Panegyres et al., 1988). One patient had necrotizing vasculitis of the polyarteritis nodosa type, a condition previously reported in some HIV patients (Calabrese et al., 1989; Gherardi et al., 1989; Kaye, 1989). Two patients had a normal muscle biopsy.

In previous reports, the patients with clinical and/or biological muscle changes related to ddI had previously received AZT (Abrams et al., 1994; Chariot et al., 1994; Kieburztz et al., 1992; Connolly et al., 1991; Cooley et al., 1990) until 2 to 4 weeks before beginning ddI therapy. Possibly, AZT muscle effects may persist for some period of time (Jay et al., 1994) and could explain the "minor toxic effects" reported on the muscle. The mean duration of ddI treatment in these studies

(Kieburztz et al., 1992; Connolly et al., 1991; Cooley et al., 1990) was similar to the present study. Moreover, these papers have provided very limited information concerning muscular symptomatology (Abrams et al., 1994; Kieburztz et al., 1992; Connolly et al., 1991; Cooley et al., 1990). Likewise, myositis was defined without muscle morphological studies. In the other hand, the patient reported by Chariot et al. (1994) had 3 months previously to "didanosine-associated rhabdomyolysis" a muscle biopsy with zidovudine myopathy associated with HIV-associated polymyositis. Doronzo et al. (1993) reported a muscle biopsy from a patient with "didanosine-associated rhabdomyolysis" where they found inflammatory infiltrates and necrotic fibers. There are some studies that do not refer any muscular complaint in ddI treated patients (Spruance et al., 1994; Collier et al., 1993; Moyle et al., 1993; Darbyshire et al., 1992; Kahn et al., 1992; Butler et al., 1991; Connolly et al., 1991; Lambert et al., 1990; Valentine et al., 1990; Yarchoan et al., 1990b). Finally, Jay et al (1994) reported three patients in whom ddI was not only toxic, but also permits the AZT-myopathy to improve through ddI.

We consider that these "myositic" reported patients had causes other than ddI therapy to explain their muscle complaints. Thus, on the basis of the present results, muscular symptoms in a HIV patient treated with ddI must be fully evaluated to identify other causes than ddI itself, usually AZT or HIV-related myopathies or ddI-related neuropathy.

In conclusion, the clinical significance of these findings encourages the possibility of continuing antiretroviral therapy with ddI when AZT must be discontinued because of myopathy.

REFERENCES:

- Abrams D.I., Goldman A.I., Launer C., et al. (1994) A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 330: 657-662.
- Ahluwalia G., Cooney D.A., Mitsuya H., et al. (1987) Initial studies on the cellular pharmacology of 2',3'-dideoxyinosine, an inhibitor of HIV infectivity. *Biochem. Pharmacol.*, 36: 3797-3800.
- Arnaudo E., Dalakas M., Shanske S., Moraes C.T., DiMauro S., Schon E.A. (1991) Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet*, 337: 508-510.
- Askanas V., Engel W.K. (1975) A new program for investigating adult human skeletal muscle grown aneurally in tissue culture. *Neurology*, 25: 58-67.
- Banker B.Q., Engel A.G. (1986) Basic reactions of muscle. In: Engel AG, Banker BQ. (Ed.); *Myology*, V. 1., McGraw-Hill, New York, pp. 845-908.
- Budka H., Wiley C.A., Kleihues P., et al (1991) HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. *Brain Pathology*, 1: 143-152.
- Butler K.M., Husson R.N., Balis F.M., et al. (1991) Dideoxyinosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 324: 137-144.
- Calabrese L.H., Estes M., Yen-Lieberman B., et al. (1989) Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum.*, 32: 569-576.
- Chalmers A.C., Greco C.M., Miller R.G. (1991) Prognosis in AZT myopathy. *Neurology*, 41: 1181-1184.
- Chariot P., Ruet E., Authier F.J., Lévy Y., Gherardi R. (1994) Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology*, 44: 1692-1696.
- Collier A.C., Coombs R.W., Fischl M.A., et al. (1993) Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection. *Ann. Intern. Med.*, 119: 786-793.
- Connolly K.J., Allan J.D., Fitch H., et al. (1991) Phase I study of 2'-3'-dideoxyinosine administered orally twice daily of patients with AIDS or AIDS-related complex and hematologic intolerance to zidovudine. *Am. J. Med.*, 91: 471-478.
- Cooley T.P., Kunches L.M., Saunders C.A., et al. (1990) Once-daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1340-1345.
- Cooney D.A., Ahluwalia G., Mitsuya H., et al. (1987) Initial studies on the cellular pharmacology of 2',3'-dideoxyinosine, an inhibitor of HTLV-III infectivity. *Biochem. Pharmacol.*, 36: 1765-1768.
- Dalakas M.C., Pezeshkpour G.H., Flaherty M. (1987) Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N. Engl. J. Med.*, 317: 1602-1603.
- Dalakas M.C., Wichman A., Sever J.L. (1989) AIDS and the nervous system. *JAMA*, 261: 2396-2399.
- Dalakas M., Illa I. (1990) Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy [letter]. *N. Engl. J. Med.*, 323: 994.
- Dalakas M.C., Illa I., Pezeshkpour G.H., Laukaitis J.P., Cohen B., Griffin J.L. (1990) Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1098-1105.
- Darbyshire J.H., Aboulker J.P. (1992)

Didanosine for zidovudine-intolerant patients with HIV disease. *Lancet*, 340: 1346-1347.

Doronzo R., Geremia L., Sacilotto G., Baron P.L., Scarpini E., Scarlato G. (1993) 2',3' Dideoxyinosine-induced acute rhabdomyolysis [abstract]. *Clin. Neuropathol.*, 12: S45.

Faulds D., Brogden R.N. (1992) Didanosine. A review of its antiviral activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential in human immunodeficiency virus infection. *Drugs*, 44: 94-116.

Fischl M.A., Richman D.D., Grieco M.H., et al. (1987) The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.*, 317: 185-191.

Gabbai A.A., Schmidt B., Castelo A., Oliveira A.S.B., Lima J.G.S. (1990) Muscle biopsy in AIDS and ARC: analysis of 50 patients. *Muscle Nerve*, 13: 541-544.

Gertner E., Thurn J.R., Williams D.N., et al. (1989) Zidovudine-associated myopathy. *Am. J. Med.*, 86: 814-818.

Gherardi R., Lebargy F., Gaulard P., Mhiri C., Bernaudin J.F., Gray F. (1989) Necrotizing vasculitis and HIV replication in peripheral nerves. *N. Engl. J. Med.*, 321: 685-686.

Grau J.M., Masanés F., Pedrol E., Casademont J., Fernández-Solá J., Urbano-Márquez A. (1993) Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann. Neurol.*, 34: 206-211.

Hantaï D., Fournier J.G., Vazeux R., Collin H., Baudrimont M., Fardeau M. (1991) Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 81: 496-502.

Helbert M., Fletcher T., Peddle B., Harris J.R.W., Pinching A.J. (1988)

Zidovudine-associated myopathy. *Lancet*, 2: 689-670.

Jay Ch., Ropka M., Dalakas M. (1994) The drugs 2',3'-dideoxyinosine (ddI) and 2',3'-dideoxycytidine (ddC) are safe alternatives in people with AIDS with zidovudine-induced myopathy [letter]. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 7: 630-631.

Kahn J.O., Lagakos S.W., Richmann D.D., et al. (1992) A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. The NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 327: 581-587.

Kaye B.R. (1989) Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann. Intern. Med.*, 111: 158-167.

Kiebertz K.D., Seidlin M., Lambert J.S., Dolin R., Reichman R., Valentine F. (1992) Extended follow-up of peripheral neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex treated with dideoxyinosine. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 5: 60-64.

Lambert J.S., Seidlin M., Reichman R.C., et al. (1990) 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *N. Engl. J. Med.*, 322: 1333-1340.

Lamperth L., Dalakas M.C., Dagani F., Anderson J., Ferrari R. (1991) Abnormal skeletal and cardiac muscle mitochondria induced by zidovudine (AZT) in human muscle in vitro and in an animal model. *Lab. Invest.*, 65: 742-751.

Lewis W., Dalakas M.C. (1995) Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Medicine*, 1: 417-422.

Lipsky J.J. (1993) Zalcitabine and didanosine. *Lancet*, 341: 30-32.

Merigan TC. (1991) Treatment of AIDS with combinations of antiretroviral agents. *Am. J. Med.*, 90: 8S-17S.

Mhiri C., Baudrimont M., Bonne G., et

al. (1991) Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with mitochondrial dysfunction. *Ann. Neurol.*, 29: 606-614.

Molina J.M., Groopman J.E. (1989) Bone marrow toxicity of dideoxyinosine [letter]. *N. Engl. J. Med.*, 321: 1478.

Moyle G.J., Nelson M.R., Hawkins D., Gazzard B.G. (1993) The use and toxicity of didanosine (ddI) in HIV antibody-positive individuals intolerant to zidovudine (AZT). *Q. J. Med.*, 86: 155-163.

Panegyres P.K., Tan N., Kakulas B.A., Armstrong J.A., Hollingsworth P. (1988) Necrotizing myopathy and zidovudine. *Lancet*, 1: 1050-1051.

Rozenzweig M., McLaren C., Beltangady M., et al. (1990) Overview of phase I trials of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) conducted on adult patients. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (suppl 5): s570-575.

Russell J.W., Klunk L.J. (1989) Comparative pharmacokinetics of new anti-HIV agents: 2',3'-dideoxyadenosine and 2',3'-dideoxyinosine. *Biochem. Pharmacol.*, 38: 1385-1388.

Sande M.A., Carpenter Ch.C.J., Cobbs G., Holmes K.K., Sanford J.P. (1993) Antiretroviral therapy for adult HIV-infected patients. recommendations from a state-of-the-art conference. *JAMA*, 270: 2583-2589.

Sandström E.G., Kaplan J.C. (1987) Antiviral therapy in AIDS. *Drugs*, 34: 372-390.

Shelton M.J., O'Donnell A.M., Morse G.D. (1992) Didanosine. *Ann. Pharmacother.*, 26: 660-670.

Spruance S.L., Pavia A.T., Peterson D., et al. (1994) Didanosine compared with continuation of zidovudine in HIV-infected patients with signs of clinical deterioration while receiving zidovudine. *Ann. Intern. Med.*, 120: 360-368.

Till M., MacDonell K.B. (1990) Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine?. *Ann. Intern. Med.*, 113: 492-494.

Urbano-Márquez A., Estruch R., Navarro-López F., Grau J.M., Mont Ll., Rubin E. (1989) The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N. Engl. J. Med.*, 320: 409-415.

Valentine F.T., Seidlin M., Hochster H., Lavery M. (1990) Phase I study of 2',3'-dideoxyinosine: experience with 19 patients at New York University Medical Center. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (suppl 5): s534-539.

Yarchoan R., Pluda J.M., Perno C.F., et al. (1990a) Initial clinical experience with dideoxynucleosides as single agents and in combination therapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 616: 328-343.

Yarchoan R., Pluda J.M., Thomas R.V., et al. (1990b) Long-term toxicity/activity profile of 2',3'-dideoxyinosine in AIDS or AIDS-related complex. *Lancet*, 336: 526-529.

ACKNOWLEDGMENTS: We are indebted to Miss Ester Tobías for technical assistance on culture and histological procedures, Dr. M. Portas of the Department of Biochemistry, and to Dr. N. Corominas of the Department of Pharmacy of the Hospital Clínic for their collaboration.

Table 1: Anthropometric, nutritional and biological parameters of 14 HIV patients submitted to ddi therapy.

PARAMETERS	MEAN + STANDARD DEVIATION
WEIGHT (kg)	56.9 + 11.9
HEIGHT (cm)	170.6 + 8.9
PERCENTAGE OF IDEAL BODY WEIGHT	83.5 + 13
TRICIPITAL SKINFOLD THICKNESS (mm)	5.5 + 1.4
ARM CIRCUMFERENCE (cm)	21.8 + 2.4
TOTAL LYMPHOCYTE COUNT (cells/mm ³) (normal: 1500-5000 cells/mm ³)	591 + 530
CD4 ⁺ CELL COUNT (cells/mm ³) (normal: 1050+350 cells/mm ³)	39.5 + 48
B ₂ -MICROGLOBULIN (mg/ml) (normal: 1.1-2.8 mg/ml)	4.13 + 1.27
CREATINE KINASE (IU/l) (normal: 33-140 IU/l)	182 + 441
ALDOLASE (IU/l) (normal: 0.3-6 IU/l)	2.6 + 2

Table 2: Muscle morphological data of 14 HIV patients submitted to ddi therapy.

PATIENT	PERCENTAGE OF RAGGED-RED FIBERS	PRESENCE OF DENERVATION	OTHER FINDINGS
1	< 1	-	-
2	< 1	-	-
3	0	-	Type 2 fiber atrophy
4	5	-	-
5	0	+	-
6	< 1	-	-
7	0	-	-
8	0	+	Necrosis, Phagocytosis
9	5	+	Cytoplasmic bodies
10	0	-	-
11	0	-	Type 2 fiber atrophy, Necrotizing vasculitis
12	0	-	Type 2 fiber atrophy
13	0	+	Type 2 fiber atrophy
14	0	-	Type 2 fiber atrophy, Necrosis

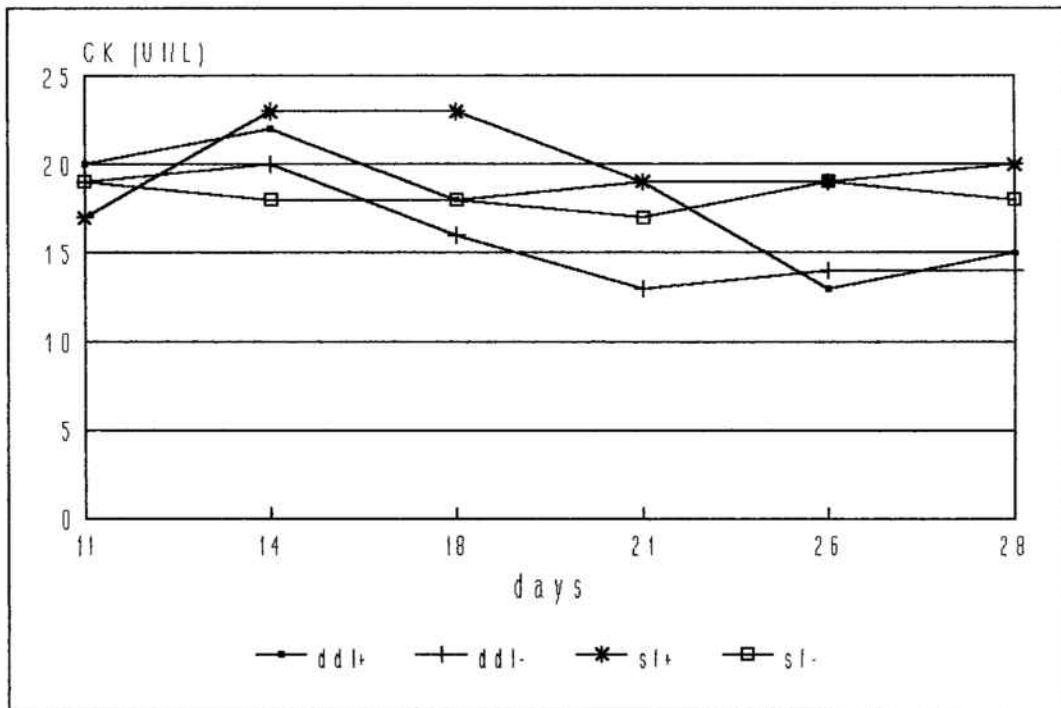
FIGURE LEGENDS:

Figure 1: Culture of skeletal muscle cells exposed to saline solution (Group 3). May Grünwald-Giemsa staining (x 10).

Figure 2: Culture of skeletal muscle cells exposed to high-dose of ddI (Group 1). No changes were evident in comparison to control group. May Grünwald-Giemsa staining (x 20).

Figure 3: Culture of skeletal muscle cells exposed to AZT (Group 4). A reinforcement of cytoplasmic mitochondrial pattern with subsarcolemmal deposition is evident (arrows). May Grünwald-Giemsa staining (x 40).

Figure 4: Determination of creatine kinase activity in the skeletal muscle culture supernatants by Szasz -NAC-EDTA- method.



p: not significant comparing all groups

CK: creatine kinase

ddI + : 5 µg/ml of dideoxyinosine (Group 1)

ddI - : 0.16 µg/ml of dideoxyinosine (Group 2)

ss + : 5 µg/ml of normal saline solution (Control group)

ss - : 0.16 µg/ml of normal saline solution (Control group)

Síntesi dels resultats més destacats

i.- El fet d'afegir ddI als cultius de cèl.lules musculars de rata no s'acompanya de canvis morfològics específics, a diferència del que succeeix amb l'AZT.

ii.- D'altra banda tampoc s'observen alteracions de l'activitat CK al sobrenedant dels referits cultius exposats a diferents dosis de ddI, com si succeeix amb l'AZT.

iii.- L'ús del ddI no s'acompanya de dades clíniques suggestives de miopatia tòxica.

iv.- L'administració de ddI no comporta l'aparició d'alteracions morfològiques específiques a nivell muscular, tot i que poden coexistir-ne d'altres relacionades amb la pròpia infecció pel VIH o secundàries a la presència de neuropatia tòxica.

6. DISCUSSIÓ CONJUNTA

Les característiques de la SIDA fan que sigui una malaltia marcadament multisistèmica, no tan sols per ser un procés infecciós, que ja "per se" li dóna aquesta propietat, sinó per les seves peculiars característiques etiopatogèniques. Per tant a l'hora de fer-ne qualsevol abordatge mèdic és necessari tenir la idea que ens trobem davant d'un conjunt de diferents malalties, conseqüència de les diferents alteracions a què dóna lloc la infecció pel VIH (14).

Així, el pacient infectat pel VIH pot presentar alteracions a qualsevol nivell del seu organisme, produïdes bàsicament per la pròpia infecció vírica i les seves conseqüències directes i indirectes o per l'existència d'alteracions immunològiques secundàries (10).

D'altra banda és important, també, recordar algunes dades epidemiològiques que ens ajudaran a situar aquesta malaltia en el context actual. Aquesta presenta unes xifres de prevalença prou significatives (taxa acumulada 126,8 per 100.000 habitants a Catalunya, 1.169.811 casos diagnosticats a tot el món), i que afecten a un segment de població jove (a Catalunya el 77% dels casos tenen entre 20 i 39 anys), essent una causa important de morbi-mortalitat amb les corresponents conseqüències

socio-econòmiques que això comporta (1).

És, per tant, molt important el coneixement de tants aspectes com sigui possible per tal de poder fer un correcte diagnòstic diferencial que es tradueixi en un diagnòstic el més precoç possible i en un tractament eficaç, si existeix, i disminuir, per tant, la morbi-mortalitat derivada de diagnòstics tardans.

De la mateixa manera que altres òrgans i teixits, el múscul esquelètic pot estar afectat en el decurs de la infecció pel VIH. Les característiques d'aquest òrgan fan que la traducció clínica de diferents alteracions pugui ser poc marcada (4,17,111). D'altra banda la malaltia, com en altres de cròniques, pot presentar un ampli ventall de manifestacions poc específiques com són l'astènia, debilitat o atròfia de masses musculars que en fan dificultós el diagnòstic. És per això necessari remarcar la importància de poder sospitar i distingir la presència de patologia a nivell muscular.

El principal objectiu dels treballs descrits a la present tesi és poder conèixer correctament l'abast de l'afecció muscular dins el context d'aquesta infecció, les seves característiques clíniques i el seu maneig.

En base als treballs presentats hem pogut definir correctament el ventall de les diferents manifestacions musculars de la infecció pel VIH, així com conèixer i definir millor la història natural de la miopatia tòxica

produïda per l'ús d'AZT.

Per valorar aquests resultats dividirem la present discussió en tres grans apartats: les miopaties relacionades amb la infecció vírica, les tòxiques i la síndrome constitucional.

6.1 MIOPATIES RELACIONADES AMB LA INFECCIÓ PEL VIH

En els darrers anys l'espectre de les miopaties associades a la infecció pel VIH han estat ben definides, però la seva incidència real no és ben coneguda, perquè la majoria de treballs existents són revisions o presentacions de sèries curtes o casos aïllats (3,4,16).

El primer resultat destacable dels nostres treballs fa referència a les xifres d'incidència. Així, i a diferència d'altres, hem trobat que la presència de miopatia pot anar del 26% fins al 75% en aquells malalts que presenten algun tipus de simptomatologia muscular.

Revisant les característiques clíniques d'aquests malalts, similars per les diferents alteracions miopàtiques observades, es pot treure una conclusió important com és que molt sovint l'afectació muscular té un curs paucisimptomàtic o subclínic, fet que justifica que el seu índex de sospita sigui baix.

Una de les dades clíniques més rellevant és la presència de debilitat, dada poc orientativa i que pot ser atribuïda sovint a la pròpia malaltia de base. Aquesta sensació subjectiva de debilitat muscular pot ser corroborada mitjançant una exploració física acurada on es valori la força muscular (classificació segons escala del Medical Research Council) (112) i registrant-

la amb un miòmetre.

També hem trobat la presència, en un percentatge que arriba al 20% dels casos, d'atròfia muscular. A diferència d'altres treballs publicats, la presència de simptomatologia muscular més específica, com són les miàlgies (4), ha estat un fet poc habitual a les nostres sèries (del 7,4% al 13,3%). Això indica que aquests símptomes no son gaire específics.

Pel que fa referència a les dades analítiques de laboratori que ens indiquen alteracions musculars (creatincinases i aldolases) també hem pogut constatar que només són suggestives de l'existència de miopatia en un percentatge baix (al voltant del 20% les CK i del 50% les aldolases) de casos i per tant no poden ser utilitzades com a prova de cribratge.

Dels resultats dels treballs presentats en aquesta tesi destaca el valor diagnòstic que té la pràctica de la biòpsia muscular, ja que té una elevada rendibilitat. Per fer una discussió dels resultats histològics de la nostra sèrie els hem reagrupat en quatre grups, de manera semblant a altres treballs.

Sembla ser que les miopaties causades per infeccions oportunistes es presenten de forma esporàdica, tot i que podríem esperar que fos un grup força nombrós, donat el caràcter immunodepressor de la malaltia. En els nostres treballs no n'hem detectat cap

cas. La causa d'aquesta baixa incidència potser és la resistència que té el teixit muscular a la colonització bacteriana o parasitària (113).

Es pot trobar, amb una relativa freqüència, un conjunt d'alteracions histològiques poc específiques, com són la presència d'atròfia del tipus 2 o signes de denervació, que poden ser secundàries a l'existència d'una malaltia crònica consumptiva i per la freqüent afectació del sistema nerviós perifèric. En els nostres treballs aquestes troballes poder ésser presents fins a una tercera part dels casos. Tanmateix, i encara que no publicats, hem trobat algun cas de siderosi muscular en malalts en estadis avançats de la malaltia.

Constatem l'existència d'un grup de miopaties de naturalesa no ben aclarida, com són la presència de cossos nemalínics o la dissolució de filaments gruixuts, que arriben a estar presents fins a un 20% dels casos estudiats en les nostres sèries. Aquest conjunt de troballes histològiques peculiars són poc freqüents en la població general però n'incrementen la incidència en els malalts infectats pel VIH. Donat que han estat definides per alguns autors com exemples típics de miopaties associades a la infecció pel VIH (3) vam considerar oportú confrontar-ne alguna amb les formes clàssiques. Així, hem comparat, clínicament i histològicament, aquells casos que presentaven cossos

nemalínics en les biòpsies musculars amb casos de miopatia clàssica. Destaquem que la miopatia nemalínica associada a la infecció pel VIH, a diferència de la miopatia nemalínica clàssica, té escassa expressivitat clínica, cursa sense manifestacions extramusculars, pot ser ocasionalment reversible i no condiciona mai el pronòstic final d'aquests malalts. Per tant creiem que la presència de cossos nemalínics en aquests malalts pot ser més un epifenòmen associat a la infecció pel VIH o lligat a fenòmens immunològics desencadenats per aquesta que una miopatia pròpiament dita.

Finalment, trobem alteracions musculars amb un marcat component inflamatori, polimiositis i fenòmens vasculítics, fins a un 26% dels malalts que presenten simptomatologia muscular. A diferència de les miopaties nemalíniques, les polimiositis associades al VIH, observades en un 10% dels casos estudiats, no presenten diferències clíniques ni histològiques amb les formes clàssiques, tret de les diferències existents a l'infiltrat inflamatori, ja que s'hi observa una disminució del nombre de limfòcits CD4 existents. Entre els fenòmens vasculítics que presenten aquests pacients destaquen les microvasculitis, fins a un 23% dels malalts estudiats, encara que també hi podem trobar casos de panarteritis nodosa (114). Les similituds observades entre aquestes alteracions amb marcat

component inflamatori i les formes no associades a la infecció pel VIH indicarien que, probablement, en el seu origen estarien implicats diferents fenòmens immunològics desencadenats pel propi VIH. El tractament es basa en l'administració d'esteroides, presentant una correcta resposta i sense observar-hi un increment de processos infecciosos intercurrents, tal com hem pogut constatar en les nostres sèries.

Si bé moltes de les alteracions descrites poden condicionar la qualitat de vida dels pacients, el seu pronòstic és bo. És per tant recomanable mantenir un índex de sospita elevat per poder identificar aquests pacients, i practicar-los una biòpsia muscular per corroborar el diagnòstic i tractar-los si està indicat.

6.2 MIOPATIES TÒXIQUES

Les miopaties tòxiques constitueixen un dels grups més freqüents de patologia muscular adquirida, en la pràctica clínica diària. Des de la introducció de l'AZT en el tractament dels malalts infectats pel VIH, l'any 1986, la presència de miopaties en aquest grup de malalts va créixer considerablement (3). Les característiques d'aquesta miopatia fan que pugui ser difícil diferenciar-la d'altres miopaties relacionades amb la infecció vírica, fet que ha originat moltes discussions científiques, encara que avui està ben definida i acceptada com una entitat pròpia (115-123).

La clínica que presenten els pacients afectats per aquest tipus de miopatia és semblant a la dels pacients infectats pel VIH amb polimiositis. Així, la majoria de treballs publicats refereixen que els malalts amb miopatia tòxica per AZT presenten debilitat muscular de predomini proximal, miàlgies i aixecament dels enzims musculars (8). A diferència d'altres, els malalts dels nostres estudis no refereixen símptomes musculars en un percentatge elevat, i encara que alguns (17/24) presentaven una força per sota de la mitjana considerada normal, la majoria d'aquests no referien sensació subjectiva de debilitat. El fet que una part important de malalts amb aquesta miopatia tòxica es presentin de

forma asimptomàtica pot ser degut a dues causes diferents, que en estudiar malalts consecutius es tracti d'una toxicitat inicial o que la clínica que presenten, i que altres treballs relacionen amb la ingesta d'AZT, sigui secundària a la infecció pel VIH (124-125).

En l'estudi morfològic de les biòpsies practicades a aquests pacients trobem, semblantment a la resta de treballs existents, l'existència de fibres vermelles esfilagarsades (FVE) com a fet característic i distintiu. Hem trobat una correlació positiva entre les dosi acumulades d'AZT rebudes i l'aparició de FVE a les biòpsies, en percentatges que oscil·len entre 1% i 15% i amb una situació predominantment perifascicular. Aquestes FVE tenen unes característiques diferents de les que s'observen en les miopaties mitocondrials clàssiques, ja que són més petites i estan menys escardades que aquelles. Aplicant la tècnica de COX es pot evidenciar la presència d'alteracions histològiques prèvies a l'aparició de les alteracions abans referides. En relació a la presència d'alteracions ultraestructurals no podem treure conclusions, perquè no hem practicat aquests estudis de forma sistemàtica. Encara que no referits als treballs aquí presentats, el nostre grup també ha realitzat estudis a nivell genètic demostrant l'existència d'una depleció del DNA mitocondrial (97).

Pel que fa a l'evolució d'aquesta miopatia tòxica hem pogut veure que és reversible, tant des del punt de vista clínic com histològic, uns mesos després de suspendre el tractament amb l'AZT (126). El temps que el múscul triga a retornar a la normalitat depèn, molt probablement, del que cal per regenerar les mitocondries afectades, i aquest depèn del temps requerit per a la duplicació mitocondrial. A diferència d'altres tipus de miopaties mitocondrials (clàssiques), on la patogènia es basa en lesions permanents (127), en la miopatia tòxica per AZT la desaparició de l'agressió permet la regeneració mitocondrial.

Amb el coneixement profund de la història natural de la miopatia tòxica per AZT és possible poder fer un millor tractament d'aquests pacients, tant de la infecció pel VIH com d'aquesta miopatia. Malgrat això, degut als nous esquemes terapèutics amb antiretrovirals que utilitzen dosis més baixes d'AZT, hem assistit a una disminució de la incidència d'aquest efecte secundari.

Pel que fa a l'ús d'altres antiretrovirals, com la didanosina (ddI), que té un mecanisme d'acció similar al de l'AZT inhibint l'activitat de la transcriptasa reversa, s'han descrit episodis de miàlgies i d'elevació de les CK en els estudis de fase I. Nosaltres hem pogut constatar que no s'acompanya d'efectes tòxics a nivell muscular, tant "in vitro" com a nivell clínic.

Probablement les molèsties musculars referides podrien estar relacionades amb la pròpia afectació muscular pel VIH i no amb l'ús del fàrmac.

El coneixement més ampli de l'efecte miotòxic de l'AZT, de la seva evolució i l'absència de miotoxicitat del ddI permeten ampliar les pautes terapèutiques de la infecció pel VIH evitant-ne efectes secundaris i augmentant-ne la seguretat.

6.3 SÍNDROME CONSTITUCIONAL

La presència de caquèxia en els malalts infectats pel VIH és un fet força comú que pot aparèixer en fases avançades de la malaltia, però també pot ser una de les seves manifestacions inicials. Donada la freqüència amb la qual aquests malalts presenten pèrdua de pes i devastació de les masses musculars, el Center for Disease Control ha definit la denominada síndrome constitucional o "wasting syndrome", com la pèrdua involuntària de pes (superior al 10% del pes basal) amb diarrea (de més de 30 dies d'evolució) o debilitat crònica i febre, sense evidenciar-se cap malaltia intercurrent que pugui explicar el quadre (128). Com ja hem referit anteriorment alguns autors han suggerit la possibilitat que alguns d'aquests malalts puguin presentar algun tipus de miopatia (22-23).

En els estudis presentats en aquesta tesi, i en altres treballs pendents de publicació que hem realitzat (130), hem pogut constatar que semblen existir dos grans grups de pacients dins d'aquesta síndrome. Així, hem detectat que un 40% de pacients presenten canvis inespecífics (atròfia de fibres tipus 2, necrosis aïllades, signes de denervació) a la biòpsia, un 37% presenten miopaties relacionades amb la pròpia infecció (miositis, microvasculitis, miopatia nemalínica o pèrdua

de filaments gruixuts), un 6% presenten dades suggestives d'afectació tòxica per l'AZT i només un 17% mostren una biòpsia normal.

Podríem suggerir que el primer grup estaria format fonamentalment per aquells malalts que presenten la síndrome constitucional en fases avançades de la malaltia i un segon grup on aquesta síndrome constitueix el criteri diagnòstic de la SIDA. La presència de miopaties relacionades amb el VIH és més freqüent en el segon grup. Destaquem el fet que un 17% d'aquestes miopaties són tractables.

Pel que fa a l'etiopatogènia del quadre muscular d'aquesta síndrome és precís realitzar més estudis, fent especial èmfasi en el paper que poden desenvolupar les citoquines (especialment el factor de necrosi tumoral i la interleucina 1), ja que semblen estar-hi fortament relacionades (130-131).

7. CONCLUSIONS

1.- De totes les manifestacions que poden succeir-se en el curs de la infecció pel VIH, les musculars ho fan amb una freqüència destacable, que pot arribar fins al 75% dels pacients.

2.- El curs clínic d'aquestes manifestacions és generalment pauci-sintomàtic, essent les dades més significatives la presència de debilitat i/o atrofia muscular. La presència de miàlgies o les alteracions dels enzims musculars són menys freqüents.

3.- La pràctica d'una biòpsia muscular és la prova de millor rendiment diagnòstic. Donada la seva poca agressivitat, creiem que és la més indicada en els casos on es sospita una miopatia.

4.- Podem dividir les manifestacions musculars associades a la infecció pel VIH en tres grans grups: miopaties relacionades amb la infecció pel VIH, miopaties tòxiques per antiretrovirals i la síndrome constitucional.

5.- Destaquem que aproximadament una quarta part dels malalts amb miopaties relacionades amb la infecció pel VIH tenen un tractament eficaç.

6.- Entre les miopaties associades a la infecció pel VIH destaquen les miopaties inflamatòries com les polimiositis i les vasculitis i la miopatia nemalínica.

7.- Dels diferents fàrmacs antiretrovirals utilitzats fins ara per combatre la infecció pel VIH, només hem trobat que tingui efecte tòxic sobre el múscul esquelètic l'AZT. L'ús d'aquest fàrmac s'associa clarament a la presència d'una miopatia tòxica característica.

8.- La miopatia tòxica associada a l'ús d'AZT es presenta de manera dosi-depenent, amb una correlació positiva amb dosis acumulades superiors a 200 gr, i es caracteritza per l'aparició de fibres vermelles esfilagarsades a la biòpsia muscular.

9.- Aquesta miopatia tòxica és clínicament i histològicament reversible, fet que pot tenir utilitat quant a les estratègies terapèutiques del

futur.

10.- Sembla que la presència de la síndrome constitucional pot estar associada a diferents miopaties, tractables en un 17% dels pacients.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mann JM. AIDS-The second decade:a global perspective. JID 1992;165:245-250.

- 2.- Chaisson RE, Volberding PA. Clinical manifestations of HIV infection. A: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 4 Ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1995:1217-1253.

- 3.-Dalakas MC. Retrovirus-related muscle diseases. A: Engel AG, Franzini-Armstrong Cl. Myology. McGraw-Hill. Inc New York. 1994:143-145.

- 4.-Simpson DM, Wolfe DE. Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment. AIDS 1991;8:917-926.

- 5.- Grau JM, Masanes F. Patologia neuromuscular asociada a la infección por el VIH. A: Podzamczar D, Graus F, Clotet B, Portegies P. Sistema Nervioso y SIDA. J.R. Prous Ed. Barcelona 1995:35-52.

- 6.- Simpson DM, Tagliati M. Neurologic manifestations of HIV infection. Ann Intern Med 1994;121:769-785.

- 7.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al.

Pneumocystis Carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981;305:1425-1431.

8.- Centers for Disease Control and Prevention: Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-United States. MMWR. 1982;31:507-508,513-514.

9.- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Science 1983;220:868-871.

10- Weber JN, Weiss RA. Infección por VIH: cuadro celular. Investigación y Ciencia Nov 1988:92-99.

11.- Budka H. Neuropathology of human immunodeficiency virus infection. Brain Path 1991;1:163-175.

12.- Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg 1985;62:475-495.

13.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The

immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1993;328:327-335.

14.- Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science 1993;262:1011-1018.

15.- Redfield RR, Burke DS. Infección por HIV: cuadro clínico. Investigación y Ciencia Nov 1988:82-91.

16.- Gheradi RK. Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients. Neuropathol Appl Neurobiol 1994;20:232-237.

17.- Comi G, Medaglini S, Galardi G et al. Subclinical neuromuscular involvement in acquired immunodeficiency syndrome. Muscle Nerve 1986;9:665

18.- Brew BJ. Medical management of AIDS patients. Central and peripheral nervous system abnormalities. Med Clin North Am 1992; 76:63-81.

19.- Budka H, Wiley CA, Kleihues P et al. HIV-associated disease of the nervous system: review of nomenclature and proposal for neuropathology-based terminology. Brain

Pathology 1991;1:143-152.

20.- Rao Ch, Anzil AP, Hollenberg J. The neuropathology of AIDS: a review. Advances in Neuroimmunology 1993;3:1-15.

21.- Simpson DM, Bender AN, Farraye J, Mendelson SG, Wolfe DE. Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy. Neurology 1990;40:535-538.

22.- Belec L, Mhiri Ch, Di Constanzo B, Gherardi R. The HIV wasting syndrome. Muscle Nerve 1992;15:856-857.

23.- Bailey RO, Turok DI, Jaufmann BP, Singh JK. Myositis and acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 1987;18:749-751.

24.- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, Gold JWM, Metroka CE, Posner JB. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. Ann Neurol 1983;14:403-418.

25.- Dalakas MC, Pezeshkpour GH. Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection.

Ann Neurol 1988;23 (suppl):S38-S48.

26.- Wrzolek MA, Sher JH, Kozlowski PB, Rao Ch. Skeletal muscle pathology in AIDS:an autopsy study. Muscle Nerve 1990;13:508-515.

27.- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Gravel M, Sever JL. Polymyositis associated with AIDS retrovirus. JAMA 1986;256:2381-2383.

28.- Dickoff DJ, Simpson DM, Wiley CA et al. HTLV-1 in acquired adult myopathy. Muscle Nerve 1993;16:162-165.

29.- Inose M, Higuchi I, Yoshimine K, et al. Pathological changes in skeletal muscle in HTLV-1-associated myelopathy. J Neurol Sci 1992;110:73-78.

30.- Vernant JC, Bellance R, Buisson GG, Havard S, Mikol J, Roman G. Peripheral neuropathies and myositis associated to HTLV-I infection in Martinique. A: Blattner WA. Human Retrovirology:HTLV. Raven Press Ltd. New-York. 1990:225-234.

31.- Dalakas MC. Polymiositis, dermatomyositis , and inclusion-body myositis. N Engl J Med

1991;325:1487-1498.

32.- Chad DA, Smith TW, Blumenfeld A, Fairchild PG, DeGirolami U. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated myopathy: immunocytochemical identification of an HIV antigen (gp41) in muscle macrophages. *Ann Neurol* 1990;28:579-582.

33.- Hantai D, Fournier JG, Vazeux R, Collin H, Baudrimont M, Fardeau M. Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus infection. *Acta Neuropathol* 1991;81:496-502.

34.- Higuchi I, Nerenberg M, Yoshimine K et al. Failure to detect HTLV-1 by in situ hybridization in the biopsied muscles of viral carriers with polymyositis. *Muscle Nerve* 1992;15:43-47.

35.- León-Monzón M, Lamphert L, Dalakas MC. Search for HIV proviral DNA and amplified sequences in the muscle biopsies of patients with HIV polymyositis. *Muscle Nerve* 1993;16:408-413.

36.- Wolfe D, Simpson D. Myopathology of HIV infection. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:352.

37.- Seidman R, Peress N, Nuovo GJ. In situ detection of polymerase chain reaction-amplified HIV-1 nucleic acids in skeletal muscle in patients with myopathy. *Modern Pathology* 1994;7:369-375.

38.- Illa I, Nath A, Dalakas M. Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991;29:474-481.

39.- Dalakas MC, London WT, Gravel M, Sever JL. Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus. *Neurology* 1986;36:569-572.

40.- Wiley CA, Nerenberg M, Cros D, Soto-Aguilar MC. HTLV-I polymyositis in a patient also infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1989;320:992-995.

41.- Stern R, Gold J, Dicarlo EF. Myopathy complicating the acquired immune deficiency syndrome. *Muscle Nerve* 1987;10:318-322.

42.- De Luis A, Montalbán J, Fernández JM et al.

Polimiositis como primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Rev Clin Esp 1991; 188:249-251.

43.- Gabbai AA, Schmidt B, Castelo A, Oliveira ASB, Lima JGC. Muscle biopsy in AIDS and ARC: analysis of 50 patients. Muscle Nerve 1990;13:541-544.

44.- Simpson DM, Bender AN. Human immunodeficiency virus-associated myopathy: analysis of 11 patients. Ann Neurol 1988;24:79-84.

45.- Kesselring J, Meier C, Janzer R, Mumenthaler M. Myositis with perivascular infiltrates and nemaline bodies in a patient with antibodies against the human immunodeficiency virus (HIV). HIV and Nervous System. New York 1988.

46.- Nordström DM, Petropolis AA, Giorno R, Gates RH, Reddy VB. Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome. Arthritis Rheum 1989;32:475-479.

47.- Cornblath DR. Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection.

Ann Neurol 1988;23(suppl):s88-s91.

48.- Fabricius EM, Hoegl I, Pfaeffl W. Ocular myositis as first presenting symptom of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection and its response to high-dose cortisone treatment. Bri J Ophthalmol 1991;75:696-697.

49.- Hasset J, Tagliati M, Godbold J, Godfrey E, Feinstein R, Simpson D. A placebo-controlled study of prednisone in HIV-associated myopathy. Neurology 1994;44 (suppl):250.

50.- Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB, Germain BF. Rheumatic manifestations associated with human immunodeficiency virus infection. Arthritis Rheum 1989;32:1615-1622.

51.- Kaye BR. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). Ann Intern Med 1989;111:158-167.

52.- Soriano V, Gonzalez-Lahoz J, León-Monzón M. Retrovirus y enfermedades autoinmunes. Med Clin (Barc) 1993;100:181-186.

- 53.- Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B et al. Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989;32:569-576.
- 54.- Dalakas MC, Pezeshkpour GH, Flaherty M. Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection. *N Engl J Med* 1987;317:1602-1603.
- 55.- Maytal J, Horowitz S, Lipper S, Poiesz B, Wang ChY, Siegal FP. Progressive nemaline rod myopathy in a woman coinfectd with HIV-1 and HTLV-2. *M Sinai J Med* 1993;60:242-246.
- 56.- Gonzales MF, Olney RK, So YT et al. Subacute structural myopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol* 1988;45:585-587.
- 57.- Lange DJ, Britton CB, Younger DS, Hays AP. The neuromuscular manifestations of human immunodeficiency virus infections. *Arch Neurol* 1988;45:1084-1088.
- 58.- Panegyres PK, Papadimitriou JM, Hollingsworth PN, Armstrong JA, Kakulas BA. Vesicular changes in the

myopathies of AIDS. Ultrastructural observations and their relationship to zidovudine treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:649-655.

59.- Kostianovsky M, Orenstein JM, Schaff Z, Grimley PM. Cytoplasmic inclusions observed in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:218-223.

60.- Lacroix C, Said G. Muscle siderosis in AIDS: a marker for macrophage dysfunction?. *J Neurol* 1992;239:46-48.

61.- Younger DS, Hays AP, Uncini A, Lange DJ, Lovelace RE, DiMauro S. Recurrent myoglobinuria and HIV seropositivity: incidental or pathogenic association?. *Muscle Nerve* 1989;12:842-843.

62.- Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Levy Y, Gherardi R. Acute rhabdomyolysis in patients infected by human immunodeficiency virus. *Neurology* 1994;44:1692-1696.

63.- Ledford DK, Overman MD, Gonzalvo A, Cali A, Mester SW, Lockey RF. Microsporidiosis myositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern*

Med 1985;102:628-630.

64.- Chupp GL, Alroy J, Adelman LS, Breen JC, Skolnik PR. Myositis due to pleistophora (microsporidia) in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 1993;16:15-21.

65.- Gherardi R, Baudrimont M, Lionnet F et al. Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical and pathological study. Ann Neurol 1992;32:535-542.

66.- Watts RA, Hoffbrand BI, Paton DF, Davis JC. Pyomyositis associated with human immunodeficiency virus infection. Br Med J 1987;294:1524-1525.

67.- Lum GH, Cosgriff TM, Byrne R, Reddy V. Primary T-cell lymphoma of muscle in a patient infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 1993;95:545-546.

68.- Richman DD, Fischl MA, Griego MH et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. N Engl J Med 1987;317:192-197.

69.- McLeod GX, Hammer SM. Zidovudine: Five years later.

Ann Intern Med. 1992; 117:487-501.

70.- Gorard DA, Henry K, Guilloff RJ. Necrotising myopathy and zidovudine. Lancet 1988;335:1050.

71.- Panegyres PK, Tan N, Kakulas BA, Armstrong JA, Hollingsworth P. Necrotising myopathy and zidovudine. Lancet 1988;335:1050-1051.

72.- Helbert M, Fletcher T, Peddle B, Harris JRW, Pinching AJ. Zidovudine-associated myopathy. Lancet 1988;2:689-690.

73.- Lamperth L, Dalakas MC, Dagani F, Anderson J, Ferrari R. Abnormal skeletal and cardiac muscle mitochondria induced by zidovudine (AZT) in human muscle in vitro and in an animal model. Lab Invest 1991;65:742-751.

74.- Hayakawa M, Ogawa T, Sugiyama S, Tanaka M, Ozawa T. Massive conversion of guanosine to 8-hydroxy-guanosine in mouse liver mitochondrial DNA by administration of azidothymidine. Biochem Biophys Res Commun 1991;176:87-93.

75.- Herzberg NH, Zorn I, Zwart R, Portegies P, Bolhuis PA. Major growth reduction and minor decrease in mitochondrial enzyme activity in cultured human muscle cells after exposure to zidovudine. *Muscle Nerve* 1992;15:706-710.

76.- Lewis W, Gonzalez B, Chomyn A, Papoian T. Zidovudine induces molecular, biochemical and ultrastructural changes in rat skeletal muscle mitochondria. *J Clin Invest* 1992;89:1354-1360.

77.- Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Medicine* 1995;1:417-422.

78.- Walter EB, Drucker RP, McKinney RE, Wilfert CM. Myopathy in human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term zidovudine therapy. *J Pediatr* 1991;119:152-155.

79.- Peters BS, Winer J, Landon DN, Stotter A, Pinching AJ. Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS. *Q J Med* 1993;86:5-15.

80.- Mhiri C, Baudrimont M, Bonne G et al. Zidovudine myopathy: a distinctive disorder associated with

mitochondrial dysfunction. *Ann Neurol* 1991;29:606-614.

81.- Bessen LJ, Greene JB, Louie E, Seitzman P, Weinberg H. Severe polymyositis-like syndrome associated with zidovudine therapy of AIDS and ARC. *N Engl J Med* 1988;318:708.

82.- Daniels DG, McCormack SMG, McLean KA, Davies PTG, Lane RJM. Zidovudine-related myopathy. *Lancet* 1990;336:1256.

83.- Gertner E, Thurn JR, Williams DN et al. Zidovudine-associated myopathy. *Am J Med* 1989; 86:814-818.

84.- Mateo O, Gato A, Ballesteros P, Benito L, Pontes MJ, Esquinas G. Miopatía y zidovudina. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992;10:474-476.

85.- Chariot P, Monnet I, Mouchet M et al. Determination of the blood lactate:pyruvate ratio as a noninvasive test for the diagnosis of zidovudine myopathy. *Arthritis Rheum* 1994;37:583-586.

86.- Fernández-Solà J, Pedrol E, Masanés F, Casademont J, Grau JM, Urbano-Márquez A. Miopatías tóxicas: estudio clínico, etiológico e histológico de 74 casos. Med Clin (Barc) 1993;100:721-724.

87.- Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, Laukaitis JP, Cohen B, Griffin JL. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med 1990;322:1098-1105.

88.- Manji H, Harrison MJG, Round JM et al. Muscle disease, HIV and zidovudine: the spectrum of muscle disease in HIV-infected individuals treated with zidovudine. J Neurol 1993;240:479-488.

89.- Dalakas MC, León-Monzón ME, Bernardini I, Gahl WA, Jay ChA. Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage. Ann Neurol 1994;35:482-487.

90.- Chariot P, Benbrik E, Schaeffer A, Gherardi R. Tubular aggregates and partial cytochrome c oxidase deficiency in skeletal muscle of patients with AIDS treated with zidovudine. Acta Neuropathol 1993;85:431-436.

91.- Chariot P, Monnet I, Gherardi R. Cytochrome c oxidase reaction improves histopathological assessment of zidovudine myopathy. *Ann Neurol* 1993;34:561-565.

92.- Lane RJM, McLean KA, Moss J, Woodrow DF. Myopathy in HIV infection: the role of zidovudine and the significance of tubuloreticular inclusions. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:406-413.

93.- Schröder JM, Bertram M, Schnabel R, Pfaff U. Nuclear and mitochondrial changes of muscle fibers in AIDS after treatment with high doses of zidovudine. *Acta Neuropathol* 1992;85:39-47.

94.- Pezeshkpour G, Illa I, Dalakas MC. Ultrastructural characteristics and DNA immunocytochemistry in human immunodeficiency virus and zidovudine-associated myopathies. *Hum Pathol* 1991;22:1281-1288.

95.- Weissman JD, Constantinitis I, Hudgins P, Wallace DC. P magnetic resonance spectroscopy suggests impaired mitochondrial function in AZT-treated HIV-infected patients. *Neurology* 1992;42:519-623.

96.- Arnaudo E, Dalakas M, Shanske S, Moraes CT, DiMauro

S, Schon EA. Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet* 1991;337:508-510.

97.- Casademont J, Barrientos A, Nunes V, Grau JM, Estivill X, Urbano-Márquez A. Muscle mt-DNA analysis in HIV-1 positive ZDV-treated patients. *Muscle Nerve* 1994;(suppl 1):S145.

98.- Le Bras P, D'Oiron R, Quertainmont Y, Halfon P, Caquet R. Metabolic, hepatic and muscular changes during zidovudine therapy: a drug-induced mitochondrial disease?. *AIDS* 1994;8:716-717.

99.- McKenzie R, Fried MW, Sallie R et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995;333:1099-1105.

100.- Chalmers AC, Greco CM, Miller RG. Prognosis in AZT myopathy. *Neurology* 1991;41:1181-1184.

101.- Semino-Mora MC, Leon-Monzon ME, Dalakas MC. Effect of L-carnitine on zidovudine-induced destruction of human myotubes. Part I: L-carnitine prevents the

myotoxicity of AZT in vitro. Lab Inves 1994;71:102-112.

102.- Semino-Mora MC, Leon-Monzon ME, Dalakas MC. Effect of L-carnitine on zidovudine-induced destruction of human myotubes. Part II: Treatment with L-carnitine improves the AZT-induced changes and prevents further destruction. Lab Inves 1994;71:773-781.

103.- Faulds D, Brogden RN. Didanosine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in human immunodeficiency virus infection. Drugs 1992;44:94-116.

104.- Cooley TP, Kunches LM, Saunders CA et al. Once-daily administration of 2',3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. N Engl J Med 1990;322:1340-1345.

105.- Dalakas M, Illa I. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. N Engl J Med 1990;323:994.

106.- Jay Ch, Ropka M, Dalakas MC. The drugs 2',3'-dideoxyinosine (ddI) and 2',3'-dideoxycytidine

(ddC) are safe alternatives in people with AIDS with zidovudine-induced myopathy. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:630-631.

107.- Centre d'Estudis epidemiològics sobre la sida del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya. Vigilància epidemiològica de la SIDA a Catalunya. Situació fins al 30 de juny de 1995. Butlletí Epidemiològic de Catalunya 1995;26:125-135.

108.- World Health Organization. Cumulative AIDS cases reported to the WHO. AIDS 1995;9:1297-1298.

109.- Caylà JA, Jansà JM, Iglesias B, Artazcoz L, Plasència A. Epidemiologia del síndrome de immunodeficiència adquirida en Barcelona (1981-1991) (I). Estudio descriptivo y tendencias temporales. Med Clin (Barc) 1993;101:286-293.

110.- Caylà JA, Artazcoz L, Iglesias B, Jansà JM, Plasència A. Epidemiologia del sida en Barcelona (1981-1991) (II). Estudio de mortalidad y de supervivencia. Med Clin (Barc) 1994;102:129-135.

111.- Miller RG, Carson PJ, Mousavi RS, Green AT, Baker AJ, Weiner MW. Fatigue and myalgia in AIDS patients. *Neurology* 1991;41:1603-1607.

112.- Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system. London: Her Majesty's Stationery Office;1981:1.

113.- Grau JM, Casademont J. Miositis. *Med Clin (Barc)* 1992;99:218-220.

114.- Collvinent B, Pedrol E, Masanés F et al. Vasculitis musculares asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Estudio de 13 casos. *Neurologia* 1994;9:472.

115.- Till M, MacDonell KB. Myopathy with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine?. *Ann Intern Med* 1990;113:492-494.

116.- Simpson DM, Citak KA, Godfrey E, Godbold J, Wolfe DE. Myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine: Can their effects be distinguished?. *Neurology* 1993;43:971-976.

1994;44:360-361.

118.- Kiebertz K. HIV or zidovudine myopathy?. Neurology 1994;44:361.

119.- Grau JM, Casademont J. HIV or zidovudine myopathy?. Neurology 1994;44:361.

120.- Gherardi R, Chariot P. HIV or zidovudine myopathy?. Neurology 1994;44:361-362.

121.- Simpson DM, Godfrey E, Citak K, Godbold J, Wolfe DE. HIV or zidovudine myopathy?. Neurology 1994;44:362-364.

122.- Morgello S, Wolfe D, Hasset J, Godbold J, Godfrey E, Tagliati M, Simpson D. Pathologic analysis of myopathies associated with human immunodeficiency virus and zidovudine. Neurology 1994;44 (suppl):367.

123.- Cupler EJ, Danon MJ, Jay C, Hench K, Ropka M, Dalakas MC. Early features of zidovudine-associated myopathy: histopathological findings and clinical correlations. Acta Neuropathol 1995;90:1-6

124.- Chariot P, Ruet E, Gherardi R. Zidovudine therapy and myopathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1994;35:247.

125.- Grau JM, Casademont J, Cardellach F. Zidovudine therapy and myopathies associated with human immunodeficiency virus infection. *Ann Neurol* 1994;35:247-248.

126.- Masanés F, Miró O, Pedrol E, Collvinent B, Mallolas J, Grau JM. Reversibilitat histològica de la miopatia tòxica per AZT. *Ann Med (Barc)* 1995;81:68.

127.- Fernández-Solà J, Casademont J, Grau JM et al. Adult-onset mitochondrial myopathy. *Postgrad Med J* 1992;68:212-215.

128.- Center for Disease Control. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1987;36:3S-15S.

129.- Miró O, Pedrol E, Masanés F et al. HIV-related wasting syndrome: studies on skeletal muscle. *European Journal of Neurology* 1995;2:26. *

130.- Lau AS, Livesey JF. Endotoxin induction of tumor necrosis factor is enhanced by acid-labile interferon- α in acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Invest* 1989;84:738-743.

131.- Grunfeld C, Feingold KR. Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:329-337.

9 . APÈNDIX

9.1. Patologia neuromuscular associada a la infecció pel VIH.

Grau JM, Masanés F. Patología neuromuscular asociada a la infección por el VIH. A: Podzamczar D, Graus F, Portegies P. Sistema nervioso y SIDA. Barcelona: JR Prous SA. 1995;35-51.
(pàgines 114-122)

Patología neuromuscular asociada a infección por el VIH

J.M. Grau y F. Masanés

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por tener no sólo un efecto linfotropo contra los linfocitos CD4, sino también contra las neuronas, las cuales comparten con dichos linfocitos antígenos de superficie (1). Por ello, los aspectos neuromusculares de la infección por el VIH pueden dividirse en dos grandes grupos según se deban a la propia infección vírica y a reacciones inmunológicas o estén causados por infecciones oportunistas y/o neoplasias desarrolladas de forma secundaria a la inmunodeficiencia. Además, debe incluirse un tercer grupo constituido por los síndromes derivados del consumo de fármacos utilizados en el tratamiento de la infección viral.

Estudios retrospectivos cifran la presencia de alteraciones neuromusculares en porcentajes tan variables que oscilan entre un 5% y un 75% de los casos. Es posible que este porcentaje pueda ser mayor puesto que la afección subclínica es un hecho común en este tipo de pacientes (2, 3).

Los diversos mecanismos inmunopatogénicos involucrados en la evolución de la infección por el VIH son muy complejos, y al igual que en el resto del organismo, en la patología neuromuscular no sólo interviene la carga y replicación virales sino que parece existir una actividad inmunitaria inapropiada y una secreción inadecuada de ciertas citocinas (en especial el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 6). Estos eventos explicarían en parte la patogenia de los diversos procesos que aparecen en estos pacientes (fenómenos de autoinmunidad y tal vez el denominado síndrome constitucional). El mejor conocimiento de estos mecanismos podrá hacer que en un futuro el abordaje terapéutico sea diferente (4).

En relación cronológica con la evolución de la infección por el VIH se pueden desarrollar problemas neuromusculares en cualquier estadio de la misma, existiendo, no obstante, alguna alteración predominante en determinados estadios (2, 3, 5) (Tabla 1).

Tabla 1. Relación cronopatológica orientativa entre infección por VIH y manifestaciones neuromusculares (excepto las tóxicas).

SÍNDROME	ESTADIO		
	Precoz	Intermedio	Avanzado
Polineuropatía inflamatoria desmielinizante	Sí	Sí	No
Mononeuritis múltiple	Sí	Sí	No
Axonopatía distal	No	Sí	Sí
Disautonomía	No	No	Sí
Polirradiculopatía progresiva	No	Sí	Sí
Miositis y vasculitis	Sí	Sí	Sí
Miopatías no inflamatorias	Sí	Sí	Sí
Miopatías infecciosas/tumorales	No	No	Sí

El conocimiento de las diferentes manifestaciones neuromusculares de la infección por el VIH es importante, pues alguna de éstas puede coincidir con la fase de seroconversión, puede ser un indicador de una infección silente o puede coincidir con otros síndromes, complicando el diagnóstico de éstos y aumentando su morbilidad y mortalidad. Por otra parte, es importante reconocer estas manifestaciones ya que en un porcentaje relativamente elevado será posible instaurar una terapéutica eficaz.

CLASIFICACIÓN

La patología neuromuscular asociada al VIH puede clasificarse según las características de la infección, citadas anteriormente, y según el tipo de tejido afecto, ya sea la raíz nerviosa y/o nervio periférico o el tejido muscular (6) (Tabla 2).

El primer grupo está constituido por los síndromes derivados de la afección del sistema nervioso periférico, los cuales se pueden dividir en seis subgrupos según el tipo de célula fundamentalmente afectada y según su etiopatogenia: las polineuropatías inflamatorias desmielinizantes (aguda y crónica), la mononeuritis múltiple, la axonopatía distal, la neuropatía autonómica, la polirradiculopatía progresiva y la neuropatía tóxica por fármacos antirretrovirales (didanosina [ddl] y zalcitabina [ddC]).

Tabla 2. Patología neuromuscular asociada a la infección por el VIH.

1. RAÍCES Y NERVIOS PERIFÉRICOS
1.1. Polineuropatía inflamatoria desmielinizante (aguda y crónica)
1.2. Mononeuropatía múltiple
1.3. Axonopatía distal
1.4. Neuropatía autonómica
1.5. Polirradiculopatía progresiva
1.6. Neuropatía tóxica (ddl y ddC)
2. MÚSCULO
2.1. Miopatías con componente inflamatorio
2.1.1. Polimiositis
2.2. Vasculitis
2.2.1. Miopatías no inflamatorias
2.3. Miopatías infecciosas y tumorales
2.4. Miopatía tóxica (AZT)
3. UNIÓN NEUROMUSCULAR
3.1. Miastenia gravis
4. SÍNDROME CONSTITUCIONAL (<i>wasting syndrome</i>)

El segundo grupo está constituido por los síndromes musculares, que a su vez pueden clasificarse en cuatro subgrupos según su etiopatogenia: procesos musculares en los que existe un marcado componente inflamatorio (polimiositis y vasculitis muscular), las miopatías no inflamatorias (miopatía nemalínica, pérdida de filamentos gruesos y microvesiculación citoplasmática), las miositis infecciosas y/o tumorales y las miopatías tóxicas en relación al uso de antirretrovirales (zidovudina).

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda y crónica

Esta entidad es clínica, electrofisiológica e histológicamente similar al síndrome de Guillain-Barré o a la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica clásica. Suele presentarse en fases tempranas de la infección por el VIH e incluso se ha descrito algún caso coincidiendo con la seroconversión (2, 7-9).

Clínicamente se presenta, como en las formas clásicas de los pacientes seronegativos, en forma de debilidad progresiva y simétrica de la musculatura proximal de ambas extremidades, de forma aguda o crónica. A menudo los reflejos osteotendi-

nosos están disminuidos o abolidos. La alteraciones sensitivas suelen ser poco importantes, afectándose preferentemente la sensibilidad vibratoria. Los nervios craneales sólo se afectan con la progresión del cuadro.

De forma característica, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede encontrar pleocitosis, hecho que la diferencia de las formas clásicas. En los estudios electromiográficos se halla lentificación no uniforme de la velocidad de conducción motora y de las ondas F, estando menos afectada la sensitiva. Se pueden observar, asimismo, datos de lesión axonal. En la biopsia de nervio se puede encontrar desmielinización segmentaria e infiltrados perivasculares formados por linfocitos.

La patogenia del cuadro, al igual que en las formas clásicas, parece ser autoinmune, con implicación de mecanismos de inmunidad celular y humoral, dado que los diferentes intentos de detectar el virus en las raíces de los nervios o en las células de Schwann han sido infructuosos hasta el momento (2, 7-9).

El tratamiento se basa en la administración de corticoides, altas dosis de inmunoglobulinas o en la práctica de plasmáferesis. Aquellos pacientes que presentan formas agudas rápidamente progresivas suelen tener peor pronóstico. Se han descrito, también, casos con remisiones espontáneas (2, 7-10).

Mononeuritis múltiple

Este tipo de neuropatía se presenta en forma de déficit sensitivos y/o motores que afectan a los nervios craneales, espinales o periféricos con un inicio, por lo general, agudo. Si la afección involucra a nervios craneales o espinales debe descartarse la afección de las raíces, por una meningitis (virus de la varicela-zóster o citomegalovirus) o proceso neoplásico (linfoma).

Los estudios electromiográficos permiten evidenciar un proceso multifocal con degeneración axonal, acompañados o no de cambios sugerentes de desmielinización. En la biopsia del nervio sural se encuentran lesiones multifocales, con degeneración axonal y un infiltrado perivascular típico que recuerda las lesiones de la panarteritis nodosa (Fig. 1). Basándose en datos clínicos e histológicos se ha sugerido que la patogenia de esta multineuritis esté mediada por inmunocomplejos (2, 7-9).

El tratamiento se basa en la administración de corticoides, con una buena respuesta en algunos casos. No se conocen estudios en que se hayan ensayado tratamientos con otros inmunodepresores (2, 9, 10).

Axonopatía distal

Constituye la forma clínica más frecuente de polineuropatía en pacientes VIH positivos. Se presenta en un 15% a 45% de los mismos, por lo general en fases avanzadas de la enfermedad. Suele presentarse en forma de disestesias dolorosas en las extremidades inferiores, demostrándose en la exploración física la ausencia de reflejos osteotendinosos en dichas extremidades (2, 7-9, 11).



Figura 1. Arteritis necrotizante tipo PAN en una arteriola de mediano calibre del perineurio. Biopsia de nervio sural en un caso de mononeuritis múltiple. Hemaotoxilina-eosina sobre tejido congelado ($\times 150$).

En los estudios electromiográficos se encuentra una velocidad de conducción nerviosa poco disminuida, mientras que los potenciales sensitivos tienen una baja amplitud o están ausentes, junto a signos de denervación. En la biopsia del nervio sural se observa pérdida axonal junto a desmielinización de las fibras gruesas (2, 7, 9).

Sólo en casos aislados se ha detectado el VIH en cultivos de nervio periférico, por lo que en la patogenia de este síndrome se han implicado diversos factores, entre ellos los nutricionales y tóxicos (11).

Por lo general, la sintomatología es persistente e incluso progresiva y el único tratamiento es el meramente sintomático (7, 10).

Neuropatía autonómica

Los síntomas de disfunción autonómica en los pacientes infectados por el VIH no son raros. Aunque se cree que hay múltiples factores involucrados (sistema nervioso central, efectos secundarios de fármacos), se ha constatado que existe neuropatía autonómica primaria hasta en un 60% de los pacientes VIH positivos en series no seleccionadas. Su protagonismo clínico es poco importante desde el punto de vista vital, pues no implica riesgos graves para los enfermos. Ante la aparición de síntomas sugerentes de disfunción autonómica (diarreas persistentes con exámenes bacteriológicos negativos, problemas de regulación del sudor, alteraciones deglutatorias o disfunciones genitourinarias) se pueden practicar algunas pruebas de valoración de la función cardiovascular autonómica (modificaciones de la frecuencia cardíaca y presión arterial con la bipedestación y con la respiración profunda) para confirmar el origen de estas alteraciones.

retirada del fármaco el cuadro mejora en 2 a 12 semanas (14, 15). Asimismo, la administración de ddC también se acompaña de la aparición de una neuropatía tóxica similar a la referida anteriormente (2).

MIOPATÍAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VIH

A pesar de que la afección muscular en los pacientes infectados por el VIH suele detectarse con menor frecuencia que la del sistema nervioso periférico, un elevado porcentaje de ellos desarrollan sintomatología muscular en forma de debilidad, mialgias o pérdida de masa muscular. Estos síntomas suelen ser atribuidos a la progresión de la enfermedad o a un mal definido síndrome constitucional o *wasting syndrome*. No obstante, bajo esta sintomatología poco definida, y en un porcentaje relativamente elevado (de hasta un 25%), se pueden encontrar diferentes tipos de afección muscular, algunos susceptibles de recibir tratamiento específico y eficaz (2, 3, 16).

Para su análisis se han considerado los diversos tipos de patología muscular presentes en estos pacientes en cuatro grupos: procesos musculares en que existe un evidente componente inflamatorio, miopatías no inflamatorias, miositis infecciosas y tumorales y la miopatía tóxica asociada al uso de zidovudina (AZT).

Se puede encontrar patología muscular en cualquier estadio de la infección por el VIH, sin una correlación clara con el grado de inmunodeficiencia en ninguna de las entidades descritas. En ocasiones puede ser la manifestación inicial de la enfermedad (2, 3).

Procesos musculares con marcado componente inflamatorio

Desde la descripción del SIDA en 1981 se han publicado numerosos casos de miopatía inflamatoria y/o procesos vasculíticos musculares en asociación a la infección por el VIH. La mayoría de estos procesos parece ser el resultado de una serie de alteraciones inmunológicas complejas, que desencadenadas por la infección vírica conllevan un incremento de la actividad inmunitaria que culmina con la aparición de estos fenómenos aparentemente paradójicos en situación de inmunodeficiencia.

Polimiositis

Las polimiositis en los pacientes VIH positivos cursan clínicamente de forma similar a las de los pacientes seronegativos. La mayoría de los pacientes afectados presentan debilidad muscular, de forma más o menos marcada, de inicio subagudo, y en algunos casos mialgias. En la exploración física se pone de manifiesto una pérdida

Por lo general, la aparición de este tipo de neuropatía acontece en pacientes en estadios avanzados de la infección.

El tratamiento es meramente sintomático, y no existen estudios que avalen el uso de tratamientos específicos (2, 12-13).

Polirradiculopatía progresiva

Esta entidad se da en pacientes es estadio avanzado de la enfermedad y presenta una evolución subaguda, con pérdida progresiva de fuerza y sensibilidad de inicio en las metámeras lumbares y sacras, afectando posteriormente a las dorsales. Típicamente se afectan los esfínteres anal y vesical de forma precoz, junto a una pérdida sensorial en la zona sacrogenital. Sin tratamiento el cuadro sigue progresando por las raíces lumbares, dorsales y los nervios craneales, lo que comporta un mal pronóstico (2, 7-9).

Tras valorar el cuadro clínico, y una vez descartada la existencia de lesiones ocupantes de espacio mediante pruebas de imagen, se debe proceder a un examen del LCR en el cual es típico hallar una marcada pleocitosis constituida por polimorfonucleares.

La relación entre este síndrome clínico y el citomegalovirus parece evidente, ya que éste se ha identificado en el LCR de los pacientes mediante diversas técnicas, así como inclusiones citomegálicas en centrifugados celulares del mismo. En el examen histológico de las raíces afectas se encuentran grandes zonas de necrosis multifocales con un infiltrado inflamatorio agudo, signos de vasculitis e inclusiones citomegálicas en las células inflamatorias, células de Schwann y células endoteliales (2, 7-9).

Dado que parece existir un factor etiológico claro, el tratamiento debe basarse en la administración precoz de ganciclovir o foscarnet, habiéndose comprobado en algunos casos mejorías valorables (9).

Neuropatía tóxica por didanosina (ddl) y zalcitabina (ddC)

El ddl ha demostrado tener una buena actividad antirretroviral en pacientes con SIDA o infección por el VIH con deterioro inmunológico marcado cuando no es posible utilizar AZT o su empleo no ha sido eficaz. Desde los primeros estudios realizados con el fármaco se han descrito algunos efectos secundarios, siendo la neuropatía tóxica uno de los más destacados, que se presenta hasta en un 34% de los pacientes que reciben el fármaco (2, 14-15).

Clinicamente se caracteriza por parestesias dolorosas en las extremidades inferiores, observándose en la exploración física disminución de la sensibilidad y de los reflejos osteotendinosos (2).

El desarrollo de esta neuropatía parece seguir un patrón dependiente de la dosis, apareciendo cuando los pacientes reciben más de 12 mg/kg/día de ddl. Tras la

de fuerza muscular proximal y simétrica de predominio en las extremidades inferiores; los reflejos osteotendinosos están conservados, salvo que exista algún tipo de neuropatía periférica asociada. Las diferentes enzimas musculares (creatininasa y aldolasa) pueden estar elevadas, aunque no de forma constante. Al practicar un electromiograma se observa un patrón miógeno en casi el 90% de los pacientes, si bien los hallazgos son poco específicos (2, 3, 17-22).

En el estudio histológico de la biopsia muscular se encuentra necrosis muscular, fagocitosis, regeneración muscular e infiltrados inflamatorios endomisiales. En aquellos casos en que las lesiones histológicas son menos definidas puede ayudar al diagnóstico la práctica de estudios inmunohistoquímicos, encontrando en la mayoría de las células musculares expresión de antígenos de clase I del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC). Al llevar a cabo un estudio inmunofenotípico del infiltrado inflamatorio se comprueba un predominio de los linfocitos CD8+. Con todo, el diagnóstico histológico puede ser difícil ya que en ocasiones coexisten datos de inflamación con otros cambios musculares en relación al VIH e incluso cambios producidos por el tratamiento con AZT (3, 17-19, 21, 23-24).

El mecanismo inmunopatogénico de las polimiositis no está bien definido. Hasta el momento actual no se ha podido demostrar la existencia de antígenos virales en las fibras musculares, por lo que se han involucrado mecanismos de respuesta inmunitaria frente al antígeno viral, dada la similitud existente entre las polimiositis clásicas y ciertos modelos experimentales con retrovirus que condicionan polimiositis en simios (17-19, 25).

Bajo tratamiento con esteroides algunos pacientes presentan una mejoría clínica y biológica sin que se incremente la incidencia de fenómenos infecciosos intercurrentes (3, 18, 19).

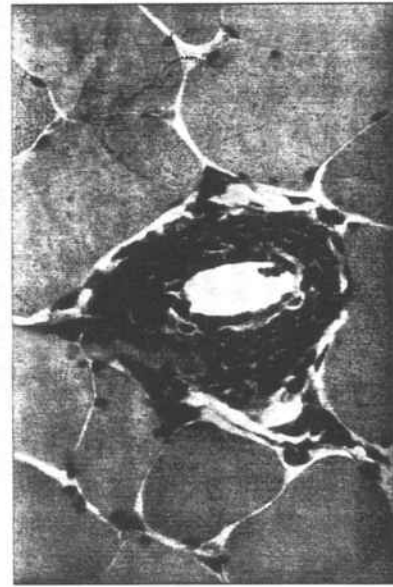


Figura 2. Microvasculitis muscular aislada en un paciente VIH positivo afectado de miopatías inespecíficas. Hematoxilina-eosina sobre tejido congelado (x370).

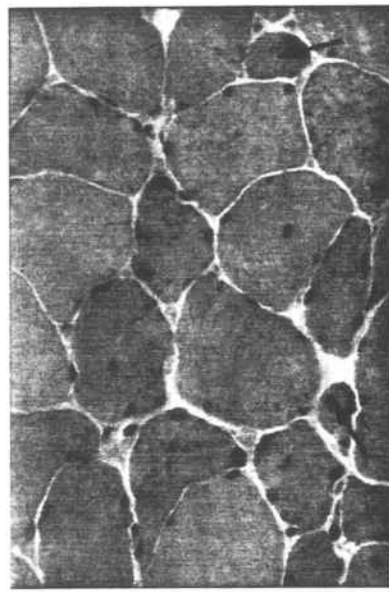


Figura 3. Cuerpos nemalínicos (rod) en algunas fibras musculares de un paciente VIH positivo afectado de debilidad proximal. Tricromico de Gomori sobre tejido congelado (x250).

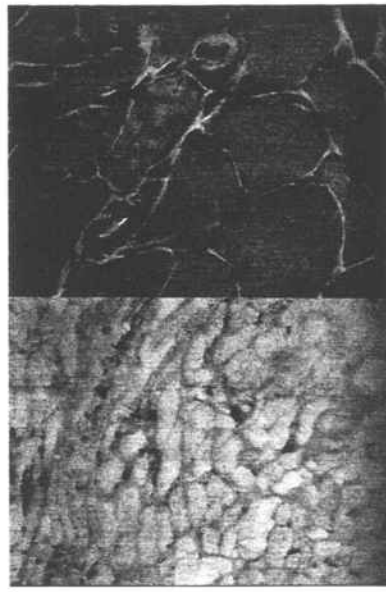


Figura 4. Fotocomposición en la que se aprecian depósitos férricos (hematoxilina-eosina x250) con positividad en la tinción de Perl's (x150). Tinciones sobre tejido congelado.

Procesos vasculíticos musculares

En asociación a la infección por el VIH se ha referido un amplio espectro de procesos vasculíticos, predominantemente musculares. Así, se han publicado casos de vasculitis necrotizante similar a la panarteritis nodosa, vasculitis por hipersensibilidad y microvasculitis (3, 18, 19, 26, 27).

La expresión clínica de estas vasculitis es muy variable, oscilando desde formas totalmente asintomáticas a formas que cursan con fiebre, malestar general, pérdida

de peso y aparición de disestesias o parestesias en las extremidades inferiores, si coexisten lesiones en los vasos de los nervios periféricos. En la exploración física pueden observarse fenómenos cutáneos de capilaritis y algún déficit sensorial, especialmente vibratorio, junto a disminución o abolición de reflejos osteotendinosos en las formas más floridas (3, 18, 19, 26, 27).

En los exámenes complementarios puede observarse una elevación de los denominados reactantes de fase aguda (VSG, proteína C reactiva) y de las creatininasas y aldolasas, y de forma ocasional leucocitosis.

En la biopsia muscular se pueden hallar diversas alteraciones, que van desde microvasculitis aisladas (Fig. 2) a vasculitis necrotizantes con necrosis fibrinoide similar a la panarteritis nodosa clásica (3, 26).

El tratamiento se basa en la corticoterapia, sin que se observe un incremento valorable en la incidencia intercurrente de procesos infecciosos (3, 26, 27).

Miopatías no inflamatorias

Además de las miopatías inflamatorias se conocen otros tipos de miopatías caracterizadas por una serie de hallazgos histológicos particulares. Aunque su patogenia no es clara, en pacientes infectados por el VIH se observan con una frecuencia superior a la esperada.

La presencia de cuerpos nemalínicos o *rod bodies*, la disolución selectiva de los filamentos gruesos o la microvesiculación citoplasmática son los hallazgos más importantes. Las miopatías nemalínicas cursan clínicamente, y a diferencia de las formas clásicas, de manera paucisintomática y sin afección extramuscular asociada. Así, sólo existe discreta debilidad muscular y ocasional elevación de las creatininasas y/o aldolasas. En la biopsia muscular se suele encontrar atrofia de las fibras de tipo 2 y escasos cuerpos nemalínicos intracitoplasmáticos (Fig. 3), sin signos inflamatorios (3, 18, 19, 24, 28, 29). Estos hallazgos, distintos a los de la miopatía nemalínica clásica, sugieren que dichas anomalías deben interpretarse más como un epifenómeno en relación a la infección por el VIH que como una miopatía con entidad propia. Aunque algunos autores recomiendan el uso de esteroides en este tipo de miopatía, la ausencia de signos inflamatorios hace que su uso sea discutible. La presencia de microvesiculación citoplasmática y la pérdida de filamentos gruesos suele ser un hallazgo histológico aislado, ya que clínicamente cursan de forma silente (18, 19, 30, 31).

Se ha descrito siderosis muscular asociada a vasculitis, es decir, depósito de pigmento férrico en células endoteliales, macrófagos e incluso en las propias células musculares (Fig. 4). El significado de esta lesión histológica es desconocido, si bien se ha asociado a estados de inmunodepresión grave sugiriendo una disfunción o incapacidad del sistema mononuclear fagocítico (18, 32).

De forma ocasional, los pacientes VIH positivos presentan cuadros compatibles con rabdomiólisis, cuya etiología no está bien definida. En los casos en que se practica biopsia muscular se pueden encontrar diversos grados de necrosis y

fenómenos de regeneración con escaso o nulo componente inflamatorio. Se han descrito episodios de rabdomiólisis incluso en la fase de seroconversión (3, 19).

Miositis infecciosas y afección tumoral muscular

Aunque *a priori* debería ser el tipo de patología muscular más frecuente en estos pacientes, sólo se han descrito algunos casos aislados de piomiositis bacterianas, miositis por protozoos (géneros *Microsporidia* y *Toxoplasma*), por micobacterias y por hongos (*Aspergillus*) (18, 19, 33-36). A diferencia del resto de las miopatías, éstas sí suelen relacionarse con el grado de deterioro de la función inmunitaria que presentan los pacientes, encontrándose generalmente en fases avanzadas de la infección. El cuadro clínico se caracteriza por presentarse en forma de dolor de gran intensidad en una región muscular determinada, junto a fiebre, escalofríos y fluctuación del estado general. En la exploración física se observa una induración o hinchazón en la región dolorosa. Los exámenes complementarios muestran leucocitosis y elevación de las enzimas musculares (creatininasas y aldolasas). La práctica de una ecografía, TC o RM puede contribuir al diagnóstico. En los casos con sintomatología menos marcada puede ser útil la biopsia muscular, en la que, con la aplicación de técnicas microbiológicas específicas, pueden detectarse los gérmenes causales. El tratamiento debe basarse en la administración de antibióticos específicos, según el microorganismo identificado, junto al desbridamiento quirúrgico de la lesión si es necesario.

Por lo que se refiere a la vertiente tumoral, se ha descrito algún caso de afección muscular por linfoma del tipo T, entidad poco frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Clínicamente puede remedar una piomiositis infecciosa, basándose el diagnóstico diferencial en la práctica de diversas técnicas de imagen (ecografía, TC y RM) y de forma concluyente en la biopsia muscular (19, 37).

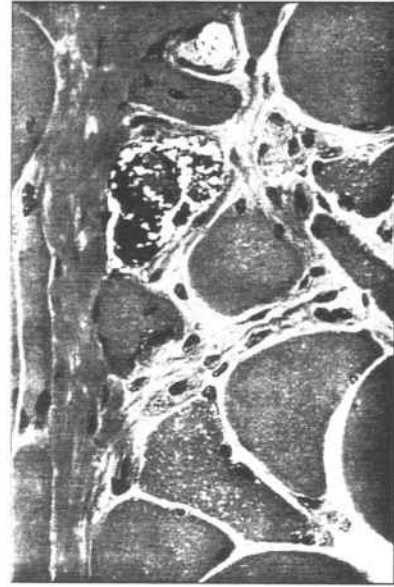


Figura 5. Fibra muscular de tipo AZT o ragged-red (ver texto) en un caso de miopatía lítica por zidovudina. Tinción de tricrómico de Gomori sobre tejido congelado (x250).

Miopatía tóxica por AZT

Desde que en 1986 se iniciaron los primeros estudios piloto sobre el empleo de zidovudina (AZT) en el tratamiento de la infección por el VIH, como antirretroviral de primera línea, se han descrito diversos efectos secundarios, siendo la miopatía tóxica uno de los más característicos. El cuadro clínico se caracteriza por debilidad en la musculatura proximal que afecta fundamentalmente a las extremidades inferiores. Dicha debilidad puede acompañarse de mialgias y/o atrofia muscular de forma ocasional. Las cifras de creatinina y aldolasa se hallan elevadas sólo en algunos casos, por lo que su normalidad no excluye esta eventualidad. Asimismo, una elevación de la relación lactato/piruvato en sangre es útil para el diagnóstico precoz de esta miopatía. El electromiograma pone de manifiesto un patrón miógeno. La aparición de esta miopatía está relacionada con la dosis recibida de AZT y con la duración del tratamiento, de tal forma que se observa en pacientes que han recibido el fármaco por un periodo superior a 12 meses y con una dosis total acumulada superior a 200 gramos. Tras la recomendación de utilizar dosis más bajas de AZT, la incidencia de esta miopatía tóxica parece haber disminuido en los últimos años (18, 19, 24, 38-40).

En el estudio de la biopsia muscular de estos pacientes se puede observar de forma distintiva y característica la presencia de fibras rojo-desestructuradas (*ragged red fibers*, RRF) (Fig. 5). Estas fibras parecen agrietadas y son de menor tamaño que las clásicas RRF de las miopatías mitocondriales (18, 24, 38, 39, 41). Esto es cierto hasta el punto de que algunos autores han propuesto el calificativo de "fibras musculares-AZT" (19). En éstas y en otras células musculares se pueden encontrar, además, cúmulos lipídicos identificables con la tinción *oil red* o sudán negro. Estos cúmulos parecen ser consecuencia del compromiso de la beta-oxidación para metabolizar de forma adecuada los ácidos grasos (42). Mediante técnicas histoquímicas para detectar la actividad de la citocromo c oxidasa se puede diagnosticar precozmente esta miopatía tóxica al identificar células musculares sin positividad alguna con la reacción mencionada (43, 44). En los estudios ultraestructurales se pueden encontrar mitocondrias anormales, con tamaños variables, desorganización de sus crestas, vacuolización, e incluso inclusiones paracrísticas. Molecularmente se ha comprobado disminución del contenido de DNA mitocondrial muscular (45, 46). Es importante reseñar que junto a las alteraciones específicas de esta miopatía tóxica pueden coexistir otras alteraciones musculares típicas de la infección por el VIH (24).

El AZT actúa inhibiendo la gammapolimerasa vírica y alterando la formación de las cadenas de RNA, las cuales quedan incompletas. A diferencia del DNA nuclear, el DNA mitocondrial requiere la presencia de gammapolimerasa, por lo que no es de extrañar que este fármaco pueda interferir la duplicación no sólo del virus sino también del DNA mitocondrial, y condicionar así una disfunción de esta organela muscular que se traduzca en la aparición de miopatía mitocondrial.

Otros presuntos efectos de la inhibición de la gammapolimerasa derivada del empleo de AZT son la aparición de cuadros extremadamente graves de acidosis

metabólica láctica y de esteatosis hepática que simula clínica e histológicamente un síndrome de Reye (47, 48).

Hasta hace poco tiempo el tratamiento lógico de la miopatía tóxica por AZT se basaba en la retirada del fármaco, lo cual conducía a una mejoría clínica tras un cierto periodo de tiempo. Recientemente se ha demostrado en estudios *in vitro* que la administración de L-carnitina previene e incluso retrograda la lesión celular muscular inducida por AZT. Se cree que ello se debe a la acción de la L-carnitina al facilitar el paso metabólico de la beta-oxidación (49).

A diferencia de lo que ocurre con el empleo de AZT, no se han descrito miopatías tóxicas con el uso de ddI ni ddC, a pesar de que el mecanismo de acción de ambos es parecido al del AZT (50).

Miastenia gravis

Se han descrito algunos casos de miastenia gravis en pacientes VIH positivos, si bien es difícil establecer una relación causal entre ambas circunstancias. En cualquier caso los pacientes suelen desarrollar debilidad proximal generalizada y ptosis palpebral junto a datos exploratorios, electrofisiológicos e incluso inmunológicos diagnósticos de miastenia gravis. En algún caso se ha observado mejoría del cuadro con el deterioro inmunológico propio de la infección por el VIH, dado que los fenómenos que involucran a los receptores de acetilcolina parecen estar relacionados con la actividad de los linfocitos T (19, 51).

Síndrome constitucional o *wasting syndrome*

El síndrome constitucional implica, según la definición del CDC, la existencia de pérdida no voluntaria de más de un 10% del peso corporal basal junto a diarreas o debilidad muscular de más de un mes de evolución y fiebre también de más de un mes de evolución (52).

A nuestro entender existe un vacío de definición del síndrome, ya que por un lado es poco específico y por otro parece englobar al menos dos colectivos distintos. Uno de ellos sería el paciente VIH positivo cuyo principal o único motivo de consulta es la pérdida ponderal y el otro estaría constituido por aquellos pacientes con una historia prolongada, con múltiples episodios infecciosos y tratamientos intercurrentes y que, junto a todo ello, presentan una progresiva emaciación. Considerar a uno y otro como afectos de un mismo síndrome es probablemente una frivolidad, por lo que las diferentes estadísticas sobre prevalencia del *wasting syndrome* pueden estar fácilmente artefactuadas (3, 18).

El sustrato morfológico muscular, si lo hay, no es bien conocido, aunque en estudios recientes se ha demostrado que bajo esta clínica podemos encontrar verdaderas miopatías. En nuestra experiencia, un cierto porcentaje de pacientes correspondientes al primer grupo presentan alteraciones histológicas específicas (pérdida de filamentos gruesos, cuerpos nemalínicos o microvasculitis), mientras que en los pacientes correspondientes al segundo grupo los hallazgos musculares

suelen ser más inespecíficos, como la atrofia de fibras musculares de tipo 2 (3, 18, 53, 54). La etiopatogenia del síndrome tampoco se conoce, aunque en algunos estudios se ha demostrado que estos pacientes presentan una elevación de ciertas citocinas (en especial del factor de necrosis tumoral y de la interleucina 1), hecho que podría estar implicado en la génesis del síndrome (55).

A modo de resumen del capítulo podríamos decir que la posibilidad de que un paciente VIH positivo presente una complicación neuromuscular es una realidad creciente. Su correcto diagnóstico va a depender del conocimiento de estas entidades y de mantener un elevado índice de sospecha de las mismas. El uso apropiado de las técnicas diagnósticas complementarias (pruebas de imagen, electrofisiológicas y biopsia muscular y/o de nervio) ha de permitir clarificar la naturaleza del problema, ya sea en relación al propio virus, a fenómenos inmunológicos o al tratamiento antirretroviral. De ello dependerá que se pueda aplicar un tratamiento específico y eficaz, al menos en un cierto porcentaje de estos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

- Weber, J.N., Weiss, R.A. *Infección por VIH: Cuadro celular*. Investigación y Ciencia 1988; 147: 92-99.
- Simpson, D.M., Wolfe, D.E. *Neuromuscular complications of HIV infection and its treatment*. AIDS 1991; 5: 917-926.
- Masanés, F., Pedrol, E., Grau, J.M., Coll-Vinent, B., Casademont, J., Miró, O., Urbano-Márquez, A. *Symptomatic myopathies in HIV-1 infected patients untreated with antiretrovirals*. *Clinicopathological study of 30 consecutive patients*. AIDS (submitted).
- Fauci, A.S. *Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: Implications for therapy*. Science 1993; 262: 1011-1018.
- Brew, B.J. *Medical management of AIDS patients. Central and peripheral nervous system abnormalities*. Med Clinics North Am 1992; 76: 63-81.
- Rao, Ch., Anzil, A.P., Hollenberg, J. *The neuropathology of AIDS: a review*. Advances in Neuroimmunology 1993; 3: 1-15.
- Dalakas, M.C., Pezeshkpour, G.H. *Neuromuscular diseases associated with human immunodeficiency virus infection*. Ann Neurol 1988; 23 (Suppl): S38-S48.
- Parry, G.J. *Peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection*. Ann Neurol 1988; 23 (Suppl): S49-S53.
- Miller, R.G. *Management of neuropathies and myopathies complicating HIV infection and antiretroviral therapy*. Annual Meeting of American Academy of Neurology 1991.
- Cornblath, D.R. *Treatment of the neuromuscular complications of human immunodeficiency virus infection*. Ann Neurol 1988; 23 (Suppl): S88-S91.
- Hall, C.D., Snyder, C.R., Messenheimer, J.A. y cols. *Peripheral neuropathy in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients*. Arch Neurol 1991; 48: 1273-1274.
- Rüttimann, S., Hilli, P., Spinas, G.A., Dubach, U.C. *High frequency of human immunodeficiency virus-associated autonomic neuropathy and more severe involvement in advanced stages of human immunodeficiency virus disease*. Arch Intern Med; 1991: 2441-2443.
- Welby, S.B., Rogerson, S.J., Beeching, N.J. *Autonomic neuropathy is common in human immunodeficiency virus infection*. J Infect 1991; 23: 123-128.
- Cooley, T.P., Kunches, L.M., Saunders, C.A. y cols. *Once-daily administration of 2'3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex*. N Engl J Med 1990; 322: 1340-1345.
- Faulds, D., Brogden, R.N. *Didanosine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in human immunodeficiency virus infection*. Drugs 1992; 44: 94-116.
- Miller, R.G., Carson, P.J., Mousavi, R.S., Green, A.T., Baker, A.J., Weiner, M.W. *Fatigue and myalgia in AIDS patients*. Neurology 1991; 41: 1603-1607.
- Nordsröm, D.M., Petropoulos, A.A., Giorno, R., Gates, R.H., Reddy, V.B. *Inflammatory myopathy and acquired immunodeficiency syndrome*. Arthritis Rheum 1989; 32: 475-479.
- Gherardi, R.K. *Skeletal muscle involvement in HIV-infected patients*. Neuropathology and Applied Neurobiology 1994; 20: 232-237.
- Dalakas, M.C. *Retrovirus-related muscle diseases*. En: Engel, A.G., Franzini-Armstrong, C. (Eds.). *Myology*. McGraw-Hill, Inc., New York 1994; 1419-1437.
- De Luis, A., Montalbán, J., Fernández, J.M. y cols. *Polimiositis como primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida*. Rev Clin Esp 1991; 188: 249-251.
- Dalakas, M.C., Pezeshkpour, G.H., Gravell, M., Sever, J.L. *Polymyositis associated with AIDS retrovirus*. JAMA 1986; 256: 2381-2383.
- Wiley, C.A., Nerenberg, M., Cros, D., Soto-Aguilar, M.C. *HTLV-I polymyositis in a patient also infected with the human immunodeficiency virus*. N Engl J Med 1989; 320: 992-995.
- Illa, I., Nath, A., Dalakas, M. *Immunocytochemical and virological characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis*. Ann Neurol 1991; 29: 474-481.
- Grau, J.M., Masanés, F., Pedrol, E., Casademont, J., Fernández-Sola, J., Urbano-Márquez, A. *HIV-1 infection and myopathy. Clinical relevance of zidovudine therapy*. Ann Neurol 1993; 34: 206-211.
- Dalakas, M.C., London, W.T., Gravell, M., Sever, J.L. *Polymyositis in an immunodeficiency disease in monkeys induced by a type D retrovirus*. Neurology 1986; 36: 569-572.
- Calabresse, L.H., Estes, M., Yen-Lieberman, B. y cols. *Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection*. Arthritis Rheum 1989; 32: 569-576.
- Kaye, B.R. *Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV)*. Ann Int Med 1989; 111: 158-167.
- Maytal, J., Horowitz, S., Lipper, S., Poiesz, B., Wang, Ch.Y., Siegal, F.P. *Progressive nemaline rod myopathy in a woman coinfecting with HIV-1 and HTLV-2*. Mount Sinai J Med 1993; 60: 242-246.
- Dalakas, M.C., Pezeshkpour, G.H., Flaherty, M. *Progressive nemaline (rod) myopathy associated with HIV infection*. N Engl J Med 1987; 317: 1602-1603.
- Panegyres, P.K., Papadimitrou, J.M., Hollingsworth, P.N., Armstrong, J.A., Kakulas, B.A. *Vesicular changes in the myopathies of AIDS. Ultrastructural observations and their relationship to zidovudine treatment*. J Neurol Neurosurg Psych 1990; 53: 649-655.
- Kostianovsky, M., Orenstein, J.M., Schaff, Z., Grimley, P.M. *Cytoplasmic inclusions observed in acquired immunodeficiency syndrome*. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 218-223.
- Lacroix, C., Said, G. *Muscle siderosis in AIDS: A marker for macrophage dysfunction?* J Neurol 1992; 239: 46-48.
- Wrzolek, M.A., Sher, J.H., Kozlowski, P.B., Rao, Ch. *Skeletal muscle pathology in AIDS: An autopsy study*. Muscle Nerve 1990; 13: 508-515.
- Ledford, D.K., Overman, M.D., Gonzalvo, A., Cali, A., Mester, S.W., Lockey, R.F. *Microsporidiosis myositis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med 1985; 102: 628-630.

35. Gherardi, R., Baudrimont, M., Lionnet, F. y cols. *Skeletal muscle toxoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A clinical and pathological study.* Ann Neurol 1992; 32: 535-542.
36. Chupp, G.L., Alroy, J., Adelman, L.S., Breen, J.C., Skolnik, P.R. *Myositis due to pleistopborra (microsporidia) in a patient with AIDS.* Clin Inf Diseases 1993; 16: 15-21.
37. Lun, G.H., Cosgriff, T.M., Byrne, R., Reddy, V. *Primary lymphoma of muscle in a patient infected with human immunodeficiency virus.* Am J Med 1993; 95: 545-546.
38. Peters, B.S., Winer, J., Landon, D.N., Stotter, A., Pinching, A.J. *Mitochondrial myopathy associated with chronic zidovudine therapy in AIDS.* Quar J Med 1993; 86: 5-15.
39. Manji, H., Harrison, M.J.G., Round, J.M. y cols. *Muscle disease, HIV and zidovudine: The spectrum of muscle disease in HIV-infected individuals treated with zidovudine.* J Neurol 1993; 240: 479-488.
40. Chariot, P., Monnet, I., Mouchet, M. y cols. *Determination of lbe blood lactate: Pyruvate ratio as a noninvasive test for the diagnosis of zidovudine myopathy.* Arthritis Rheum 1994; 37: 583-586.
41. Lane, R.J.M., McLean, K.A., Moss, J., Woodrow, D.F. *Myopathy in HIV infection: The role of zidovudine and the significance of tubuloreticular inclusions.* Neuropathol App Neurobiol 1993; 45: 1084-1088.
42. Dalakas, M.C., León-Monzón, M.E., Bernardini, I., Galh, W.A., Jay, Ch.A. *Zidovudine-induced mitochondrial myopathy is associated with muscle carnitine deficiency and lipid storage.* Ann Neurol 1994; 35: 482-487.
43. Chariot, P., Monnet, I., Gherardi, R. *Cytochrome c oxidase reaction improves histopathological assessment of zidovudine myopathy.* Ann Neurol 1993; 16: 15-21.
44. Chariot, P., Nenbrick, E., Schaeffer, A., Gherardi, R. *Tubular aggregates and partial cytochrome c oxidase deficiency in skeletal muscle of patients with AIDS treated with zidovudine.* Acta Neuropathol 1993; 85: 431-436.
45. Arnaudo, E., Dalakas, M., Shanske, S., Moraes, C.T., DiMauro, S., Schon, E.A. *Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy.* Lancet 1991; 337: 508-510.
46. Casademont, J., Barrientos, A., Nunes, V., Grau, J.M., Estivill, X., Urbano-Márquez, A. *Muscle mt-DNA analysis in HIV-1 positive ZDV-treated patients.* Muscle Nerve 1994; (Suppl. 1): S145.
47. Le Bras, P., D'Orion, R., Quartainmont, Y., Hallon, P., Caquet, R. *Metabolic, hepatic and muscular changes during zidovudine therapy: A drug-induced mitochondrial disease? AIDS 1994; 8: 716-717.*
48. Chautha, G., Arief, A.I., Cummings, C., Tierney, L.M. *Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome.* Ann Intern Med 1993; 118: 37-39.
49. Semino-Mora, M.C., León-Monzón, M., Dalakas, M.C. *L-carnitine (LC) prevents the destructive effect of zidovudine (AZT) on human muscle mitochondria and myotubes in culture.* Neurology 1994; 44 (Suppl.): 132.
50. Jay, Ch., Ropka, M., Dalakas, M.C. *The drugs 2',3'-dideoxynosine (ddI) and 2',3'-dideoxycytidine (ddC) are safe alternatives in people with AIDS with zidovudine-induced myopathy.* J Acquired Immune Deficiency Syndromes 1994; 7: 630-631.
51. Nath, A., Kerman, R.H., Novak, I.S., Wolinsky, J.S. *Immune studies in human immunodeficiency virus infection with myasthenia gravis: A case report.* Neurology 1990; 40: 581-583.
52. Center for Disease Control. *Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome.* MMWR 1987; 36: 38-158.
53. Simpson, D.M., Bender, A.N., Farraye, J., Mendelson, S.G., Wolfe, D.E. *Human immunodeficiency virus wasting syndrome may represent a treatable myopathy.* Neurology 1990; 40: 535-538.

54. Belec, L., Mhiri, Ch., Di Constanzo, B., Gherardi, R. *The HIV wasting syndrome. Muscle Nerve 1993; 15: 856-857.*
55. Grunfeld, C., Feingold, K.R. *Metabolic disturbances and wasting in the acquired immunodeficiency syndrome.* N Eng J Med 1992; 327: 329-337.

9.2 **Miopatia relacionada amb la infecció pel VIH i amb la terapia amb AZT. Estudi morfològic.**

Grau JM, Casademont J, Masanés F, Pedrol E, Fernández-Solà J, Urbano-Márquez A. Myopathy related to HIV infection and to AZT therapy. Morphologic study. A: Serratrice G, Pellissier JF, Pouget J, Blin O, Branger D, Turc F, Azlay JP. Système nerveux, muscles et maladies systémiques (acquisitions récents). Paris: Expansion Scientifique Française. 1993;141-145.
(pàgines 124-125)

tronic device, a myometer. When present, a total lifetime dose of AZT was calculated and recorded in each case. In addition, and after informed consent all the patients underwent an open muscle biopsy, that was routinely processed for histochemistry and for semithin sections in resin embedded tissue.

We admitted the existence of an HIV-related myopathy when anyone of the following conditions (polymyositis, necrotizing myopathy, selective loss of thick filaments, cytoplasmic microvesiculation, microvasculitis, or nemaline myopathy) either alone or in combination was clearly present. In turn we admitted the existence of an AZT-related myopathy when ragged-red fibers (RRF) were present in any percentage. The possibility of the coexistence of HIV- and AZT-related myopathies was also regarded. All biopsies were blindly and independently examined by two well trained observers.

The median age for the group was 32 (range 21-50), with a high predominance of male sex (38 M/5 F). The disease's stage was also recorded and the majority of people was in stage IV C (35 patients), while 3 were in IV D stage and the remaining 5 in stage II. Mean CD4 cells count was 150.

When specifically asked, only a minority of patients referred mild myalgia (6 out of 43), the majority of them in the AZT-group. When looking to the muscle power, the majority of patients (30/43) was evaluated as 4+ or 5 on MRC scale, but when testing the muscle power on myometry the average was of 160 newtons. We have a control group of healthy individuals matched for age and sex with a value around 240 newtons. Serum CK levels were of 180 IU/l on average. These clinical data are referred to the whole group. Although there are differences between the group and the normal control group when looking to the myometry power, these differences did not occur when comparing the different subgroups of patients between them, that is those ones with HIV-related myopathy, those with AZT-related myopathy and those without myopathy.

HIV-related myopathy could be identified in more than a quarter of the patients (12 out of 43), with the distribution that can be seen in figure 1. There was in some cases the coexistence of more than one pathological reaction.

AZT-related myopathy was detected in 15/34 patients which were on AZT (fig. 2). The cumulative lifetime dose of the drug was 290 g on average with a range between 40 and 624. All but one of the 15 patients with RRF has a lifetime dose of AZT superior to 200 g. The percentage of RRF ranged from 1-15 %. These RRF were more ragged and smaller than the normal ones, and they were located mainly in the perifascicular region. We do not have a satisfactory explanation for this particular localization, but it was common in the present series.

In figure 3 there is the statistical representation of the expected but, as far as we know, the non previously demonstrated relationship between AZT intake and the percentage of RRF. Of interest is, nevertheless to see the af-

Myopathy related to HIV infection and to AZT therapy Morphologic study

J.M. GRAU, J. CASADEMONT, F. MASANÉS, E. PEDROL,
J. FERNANDEZ-SOLA, A. URBANO-MARQUEZ

There's a lot of myopathies currently known to be associated with HIV infection [1]. Besides the well documented polymyositis [2] and even a necrotizing myopathy without inflammation, there are some unexpected infectious myopathies in muscle pathology such as those ones due to mycobacterium or candida species. In addition it seems to be a myopathy well described by Dalakas *et al.* [3] in relation to AZT treatment, that has been called acquired mitochondrial myopathy.

With regard to the development of the neurologic complications in the course on HIV infection, it seems that myopathy, in general terms, may occur in any moment in the course of the infection. Although some of these cases probably represent the «wasting syndrome» [7] it is important to note that even during the seroconversion some kind of myopathies with or without rhabdomyolysis have been described, and also there are the well known infectious and non-infectious myopathies that can be detected in late state of the disease. Thus, in general terms, «myopathy» could be detected in any moment in the course of infection.

Our aim in the present study was to analyze the morphological data of muscle biopsies in a group of HIV-infected patients in order to assess the frequency and the role of infection itself and/or the AZT-treatment in the expected muscle changes.

Forty-three consecutive HIV infected patients independently of their present complaint who attended the hospital were included in the study. There were some patients on AZT and other ones who never received the drug. All patients were asked for specific muscular complaints and their muscle power was evaluated both by means of MRC scale and by means of an elec-

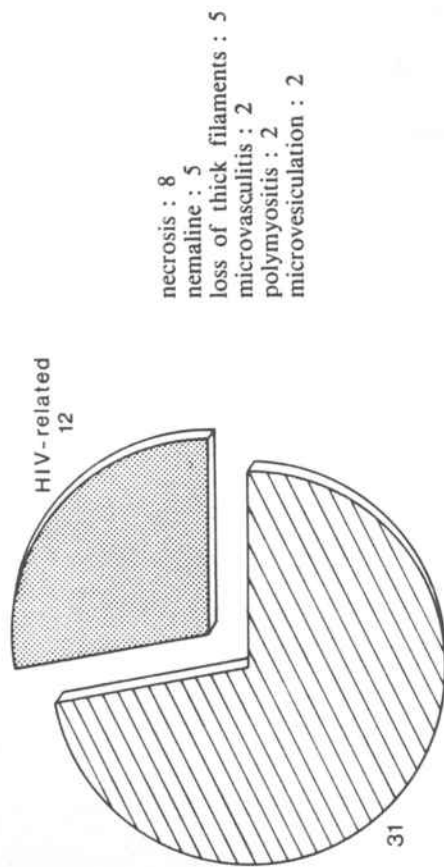


FIG. 1. — HIV-related myopathies : 12/43 (27 %)

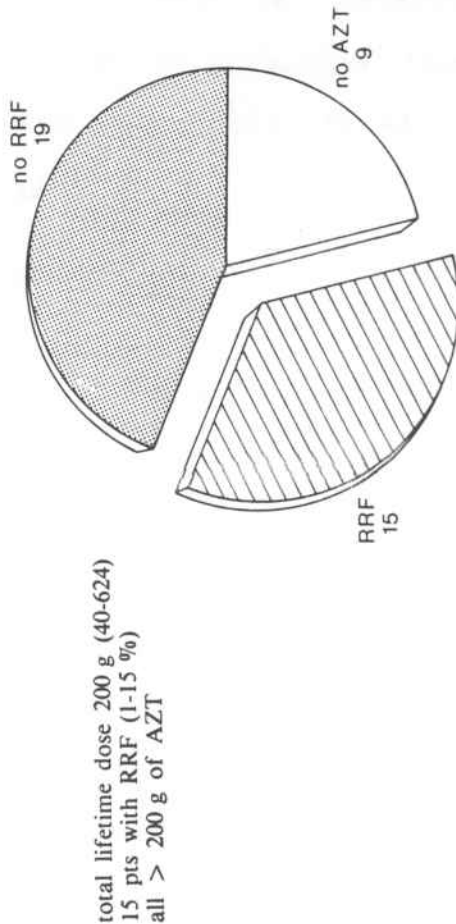


FIG. 2. — Results (II). AZT-related myopathy : 15/34 (44 %)

rementioned patient with a total intake less than 200 g and the unequivocal presence of RRF, and in turn the existence of some cases with high intake of the drug and the absence of RRF.

In 5 cases the coexistence of HIV-related and the AZT-related myopathy was clearly assessed. In other 5 additional patients with large intake of AZT and the unequivocal presence of RRF in their muscle biopsies, any clinical muscular involvement could be detected. Nevertheless these data do not allow to extract any conclusion because of the small number of cases.

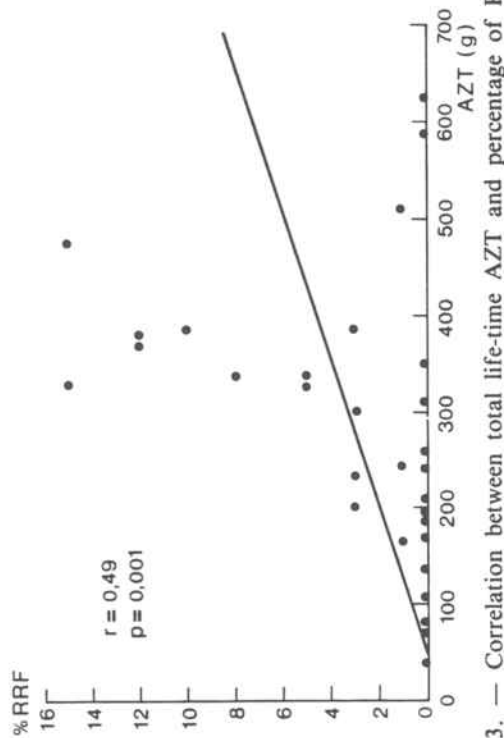


FIG. 3. — Correlation between total life-time AZT and percentage of RRF

CONCLUSIONS

- More than 25 % of unselected consecutive HIV-infected patients presented muscle pathological changes in relation to viral infection.
- Nearly half of the patients on AZT exhibited mitochondrial abnormalities in muscle tissue and these changes were related to total lifetime dose of the drug.
- The clinical importance of an HIV- and/or AZT-related myopathy remains controversial and needs further investigations.

Supported in part by grant FISS 92/107.

REFERENCES

1. Snider W.D., Simpson D.M., Nielsen S., Gold J.W., Metroka C.E., Posner J.B. — Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome : analysis of 50 Patients. *Ann. Neurol.*, 1983, 14, 403-418.
2. Dalakas M.C., Pezeshkpour G.H., Gravel M., Sever J.L. — Polymyositis associated with AIDS retrovirus. *JAMA*, 1986, 256, 2381-2383.
3. Dalakas M.C., Illa I., Pezeshkpour G.H., Laukaitis J.P., Cohen B., Griffin J.L. — Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1098-1105.
4. Gorard D.A., Henry K., Guilloff R.J. — Necrotizing myopathy and zidovudine. *Lancet*, 1988, 1, 1050.
5. Helbert M., Fletcher T., Peddle B., Harris J.R.W., Pinching A.J. — Necrotizing myopathy and zidovudine. *Lancet*, 1988, 2, 689-690.
6. Panegyres P.K., Tan N., Kakulas B.A., Armstrong J.A., Hollingsworth P. — Necrotizing myopathy and zidovudine. *Lancet*, 1988, 1, 1050-1051.
7. Simpson D.M., Bender A.N., Farraye J., Wolfe D.E. — AIDS wasting syndrome : a treatable myopathy. *Neurology*, 1989, 39, 152.

9.3 Reversibilitat histològica de la miopatia tòxica per AZT.

Masanés F, Miró O, Pedrol E, Collvinent B, Mallolas J, Grau JM. Reversibilitat histològica de la miopatia tòxica per AZT. Ann Med (Barc) 1995;81:68-69.
(pàgines 127-128)

**Reversibilitat histològica de la miopatia tòxica
per AZT**

F. Masanés, O. Miró, E. Pedrol, B. Coll-Vinent,
J. Mallolas* i J.M. Grau

Grup d'Investigació Muscular. Servei de Medicina Interna.
*Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

Fonaments. L'existència de miopatia tòxica relacionada amb l'ús de zidovudina (AZT) és un fet conegut. Sembla ser dosidepenent i

reversible després de la interrupció del tractament antiretroviral, però no hi ha treballs que confirmen aquesta reversibilitat en l'aspecte histològic.

Objectius. Avaluar la reversibilitat histològica de l'anomenada miopatia tòxica en relació amb l'ús d'AZT.

Material i mètode. Tres malalts biopsiats prèviament al nostre servei i que mostraven una miopatia tòxica per AZT van ser controlats i rebiopsiats després de suspendre el tractament amb AZT. El període de temps lliure entre la supressió del tractament i la nova biòpsia va ser de 6, 14 i 15 mesos. S'ha fet un seguiment clínic i s'han avaluat i comparat les biòpsies prèvies i les actuals.

Resultats. Els 3 malalts estudiats eren homes, amb una edat mitjana de 41 anys (29-63). Tots estaven a l'estadi IV-C de la infecció pel VIH i presentaven pèrdua de força muscular i miàlgies de predomini proximal en el moment de la primera biòpsia. La dosi acumulada d'AZT era de 200 ± 90 g. Les xifres de CK van ser normals. Morfològicament es va trobar presència de les peculiars fibres vermelles esfilagarçades ("fibres AZT") a les 3 biòpsies inicials (3, 5 i 10%) junt amb altres alteracions inespecífiques (atròfia tipus 2). En el moment de ser rebiopsiats els malalts no presentaven alteracions clíniques. A les 3 biòpsies practicades es va poder observar una desaparició total de les "fibres AZT".

Conclusions. Es confirma la reversibilitat histològica de la miopatia tòxica en relació amb l'ús d'AZT després de suspendre aquest tractament antiretroviral durant un període mínim de 6 mesos.

El Dr. Masanés ha estat becat per l'Hospital Clínic i Provincial per l'any 1994. FIS 95/0554.

9.4 Vasculitis musculars associades a la infecció pel VIH. Estudi de 13 casos.

Collvinent B, Pedrol E, Masanés F, Miró O, Cid MC, Casademont J, Grau JM. Vasculitis musculares asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). estudio de 13 casos. Neurologia 1994;9:472.
(pàgina 130)

VASCULITIS MUSCULARES ASOCIADAS A LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH). ESTUDIO DE 13 CASOS.

B. Coll-Vinent, E. Pedrol, F. Masanés, O. Miró, M^oC Cid, J. Casademont, JM^o Grau. Grupo de Investigación Muscular, Servicio de Medicina Interna General, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

Introducción: Es conocido que en el curso de la infección por el VIH se producen alteraciones inmunológicas tales como vasculitis. A nivel muscular se han descrito microvasculitis linfocitarias y arteritis necrotizantes tipo PAN.

Objetivo: Caracterizar el perfil clínico de los pacientes VIH + con vasculitis muscular.

Pacientes y método: 8 pacientes VIH+ diagnosticados de microvasculitis y 5 de arteritis tipo PAN mediante biopsia muscular. Se recogen sus características clínicas, analíticas e histológicas.

Resultados: 11 hombres y 2 mujeres. Edad media: 36 años. Nueve eran antiguos drogadictos, 2 homosexuales y 2 sin factores de riesgo. Los estadios (CDC) eran: IVC2: 5 pacientes, IVCl: 4, III: 3 y II: 1. Tres pacientes referían mialgias y 9 pérdida de fuerza. Cinco tenían atrofia muscular y 6 polineuropatía periférica. La creatinina sérica fue normal. El HBSAg fue positivo en 1 caso. Un paciente presentó afección renal discreta. Valor medio de linfocitos Cd4: 214/mm³ y el de Beta2-microglobulina: 4,5 mg/ml. Cuatro pacientes habían recibido antirretrovirales. Seis pacientes con corticoterapia evolucionaron favorablemente y 7 no acudieron a controles.

Conclusiones: Las vasculitis que afectan al músculo en los pacientes VIH + se caracterizan por ser paucisintomáticas, aparentemente localizadas, presentarse en estadios precoces de la infección y responder a la corticoterapia.

9.5 "Wasting syndrome" associat al VIH:
estudis del múscul esquelètic.

Miró O, Pedrol E, Masanés F, Collvinent
B, Cebrian M, Casademont J, Grau JM. HIV-
related wasting syndrome: studies on
skeletal muscle. European Journal of
Neurology 1995;2:26

(pagina 132)

MD7

HIV-related wasting syndrome: studies on skeletal muscle

MIRÓ O, PEDROL E, MASANÉS F, COLL-VINENT B, CEBRIÁN M, CASADEMONT M AND GRAU JM

Grup d'Investigació Muscular, Servei de Medicina Interna, Hospital Clínic i Provincial, Villarroel 170, 08036-Barcelona, Catalonia, Spain

Background. The pathophysiology of HIV-related wasting syndrome is unknown. While in some cases this syndrome is the AIDS-defining illness, in others it appears in late stages of the disease. Several authors have suggested that wasting syndrome could be a form of myopathy (even treatable), but large studies are lacking.

Objective. To assess histological findings of muscle from HIV patients with wasting syndrome.

Patients and methods. HIV patients suffering from wasting syndrome by CDC criteria were prospectively included. They were divided into two groups: group A was constituted of patients in whom wasting syndrome was the AIDS diagnostic criterium and group B included patients with advanced disease. Clinical and biological data were recorded, and an open muscle biopsy was performed in all cases. Muscle samples were processed by conventional methods for histochemical reactions.

Results. Thirty patients were included (A: 11, B: 19). Clinical and biological data did not differ between the two groups. Histological findings were: unspecific changes (type II fiber atrophy, isolated necrosis, oxidative pattern alterations and/or denervation signs) in 40%, HIV-related myopathy (myositis, microvasculitis, rod bodies and/or loss of myofilament) in 37%, AZT-related myopathy in 6%, and normal biopsy in 17%. There were no statistical differences between the two groups except for HIV-related myopathy, which was more frequently seen in group A.

Conclusions. Muscle pathological findings in HIV-related wasting syndrome are heterogeneous. Although unspecific changes were the pattern more frequently seen, it is important to note that 17% of patients had an underlying myopathy which was potentially treatable (myositis and/or vasculitis).

FIS 92/0107 and FIS 95/0554.