

# Neuropatía sensitiva distal periférica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): aspectos fisiopatológicos

## *Distal sensory peripheral neuropathy by the human immunodeficiency virus (HIV): pathophysiology*

Natalia Hernández-Beltrán, Sandra Forero-Nieto, Carlos Moreno B.

### RESUMEN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene una alta incidencia con 2,7 millones de casos reportados en el 2010. La Neuropatía Sensitiva Distal Periférica (NSDP) es la enfermedad del sistema nervioso periférico más común por la infección por VIH. Esta entidad característicamente dolorosa puede presentarse asociada directamente con la infección: polineuropatía distal simétrica (PDS) o de manera secundaria a la neurotoxicidad de algunos agentes antirretrovirales: neuropatía tóxica antirretroviral (NTA). Para explicar su fisiopatología se han propuesto varias hipótesis; la más recientemente aceptada sugiere que existe un grado de sinergia entre NTA y PDS, con mecanismos inflamatorios en común. Otros mecanismos propuestos son la disfunción mitocondrial por depleción de la polimerasa gamma mitocondrial, el déficit de creatina y la toxicidad directa de proteínas del virus, especialmente la glicoproteína 120. Se requieren futuras investigaciones que permitan el desarrollo de nuevas acciones terapéuticas para el manejo y tratamiento de la NSDP.

**PALABRAS CLAVES.** Antirretroviral, Dolor, Fisiopatología, Neuropatía, Virus de Inmunodeficiencia Humana (DeCS).

*(Natalia Hernández-Beltrán, Sandra Forero-Nieto, Carlos Moreno B. Neuropatía sensitiva distal periférica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): aspectos fisiopatológicos. Acta Neurol Colomb 2013;29:103-108).*

### SUMMARY

The infection by Human immunodeficiency virus (HIV) has high incidence with 2,7 millions cases reported in 2010. Sensitive distal peripheral neuropathy (SDPN) is the most common nervous system disease caused by HIV infection. This entity characteristically painful could be associated directly to infection: polyneuropathy distal symmetric (PDS) or secondary for antiretroviral agents neurotoxicity: neuropathy toxic antiretroviral (NTA). In order to explain its physiopathology many hypothesis are proposed; the most recent hypothesis accepted suggest a synergy level between NTA and DSP, with mechanisms inflammatory in common. Other mechanisms proposed are mitochondrial dysfunction mediated by mitochondrial polymerase gamma depletion, creatine deficit and direct viral protein toxicity, especially by glycoprotein 120. Future investigations are required for developing new therapeutics targets to manage and treat NSDP.

**KEY WORDS:** Antiretroviral, Pain, Physiology, Physiopathology, Neuropathy, Human Immunodeficiency Virus (MeSH).

*(Natalia Hernández-Beltrán, Sandra Forero-Nieto, Carlos Moreno B. Distal sensory peripheral neuropathy by the human immunodeficiency virus (HIV): pathophysiology. Acta Neurol Colomb 2013;29:103-108).*

Recibido: 25/02/13. Revisado: 08/03/13. Aceptado: 08/05/13.

**Natalia Hernández-Beltrán MD.** Residente de Neurología, primer año. Universidad del Rosario. Fundación Cardioinfantil. **Carlos Moreno B. MD, EdM.** Unidad de Neurociencia, Grupo de investigación Neuros, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. **Sandra Forero Nieto.** Programa de Fisioterapia, Grupo de investigación Ciencias de la Rehabilitación, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario

**Correspondencia:** hernandez.natalia12@gmail.com

---

## INTRODUCCION

El virus del VIH es responsable de la infección que para el año 2010 ocasionó 2,7 millones de casos nuevos, con una disminución del 21% del pico de la epidemia global presentado en 1997. De otro lado, se estima que 6,6 millones de personas en países de ingresos bajos recibían tratamiento para el VIH al final del 2010 con un incremento de más de 1,35 millones en relación a lo visto en 2009. El tratamiento antirretroviral ha conseguido controlar radicalmente la infección por VIH y reducir la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como la mortalidad en países occidentales (1,2).

La neuropatía sensitiva distal progresiva (NSDP) es la alteración del sistema nervioso periférico más común en la infección por VIH. Esta entidad tiene una prevalencia entre 40% y 60 % (3), y 70 a 90% de los afectados experimentan dolor. La NSDP es una polineuropatía distal simétrica axónico que afecta principalmente las fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas (4). La NSDP puede asociarse directamente con la infección por VIH: la polineuropatía distal simétrica (PDS), o relacionarse con los efectos neurotóxicos de la medicación antirretroviral: la neuropatía tóxica antirretroviral (NTA). Estas entidades pueden coexistir en los pacientes y ser difíciles de distinguir clínicamente.

Actualmente la fisiopatología de la NTA de la PDS se han explicado por mecanismos diferentes que incluyen alteración en la regulación inmune periférica, toxicidad mitocondrial (5) y factores derivados de los efectos neurotóxicos de las proteínas producidas por el VIH, como la glicoproteína 120 (gp120). Más recientemente se ha sugerido que puede existir una fisiopatología común entre la NTA y la PDS (6-8).

En este se presenta una revisión de las hipótesis que tratan de explicar la fisiopatología de la neuropatía sensitiva del VIH en sus manifestaciones de PDS y NTA y las evidencias que las apoyan.

Se realizó la búsqueda de artículos en español e inglés desde 1988 hasta 2012 en diferentes bases de datos (Web of Knowledge, Medic Latina, EBSCO Host, BVS Biblioteca Virtual de la Salud, Pubmed, Science direct, Dynamed) y búsqueda manual de las referencias de los artículos escogidos. Se usaron las

siguientes palabras clave: “Painful, physiopathology, HIV, Sensory Peripheral Neuropathy and antiretroviral neuropathy”.

## NEUROPATIA SENSITIVA DISTAL POR VIH

La prevalencia de la NSDP varía según la población objeto de estudio. Diferentes investigaciones encontraron la neuropatía clínica en aproximadamente el 30% de los pacientes con SIDA estudiados (9-10). Su incidencia se encuentra entre el 1,5% y 1.85% (11). Por su parte, la NSDP ocurre en un 34% de los pacientes que reciben terapia antirretroviral, especialmente con zalcitabina; los síntomas se presentan 6-8 semanas después del inicio de la terapia y a menudo son el primer indicador de toxicidad (12).

## Neuropatía tóxica antirretroviral (NTA) vs polineuropatía distal simétrica (PDS)

Recientemente se ha sugerido que existe un grado de sinergia entre NTA y PDS, con mecanismos inflamatorios en común (13-14). Los estudios neuropatológicos sugieren que en las dos entidades hay una degeneración axónica distal con disminución en la densidad de fibras amielínicas. Por otra parte, existen factores del paciente que ejercen un papel en el desarrollo de NTA como de PDS, en particular la edad avanzada, ciertos haplogrupos mitocondriales, la estatura mayor a 1.70m, el nivel de viremia de RNA mayor de 10000 copias/ml y el recuento bajo de CD4 (15).

## Fisiopatología de la NTA

La NTA ha sido relacionada con el uso de terapia antirretroviral en especial con estavudina, didanosina y zalcitabina (16). Los mecanismos que explican su aparición en los pacientes con VIH no son claros e incluyen la alteración de la función mitocondrial (17) y el déficit de carnitina (18).

Si bien la NTA es relevante en ciertos entornos, especialmente en países de bajos ingresos donde estavudina sigue siendo administrada, los nuevos fármacos usados en países occidentales se asocian a una muy baja tasa de neuropatía periférica. Las guías actuales recomiendan la combinación de dos inhibidores de transcriptasa reverso nucleosido/nucleótido

---

y un tercer agente de otra clase antiretroviral y los regímenes preferidos no incluyen zalcitabina (19-20).

La exposición al inhibidor de proteasa Indinavir, produce retracción de las neuritas y pérdida de las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal (GRD); estos hallazgos sugieren toxicidad neuronal (21). Los mecanismos que explican la aparición de la NTA involucran alteraciones en la homeostasis del calcio, actividad de las caspasas y disfunción del transporte de electrones en la mitocondria (17). La administración en el sitio de nocicepción de antagonistas del calcio intracelular hace una reversión de la hiperalgesia mecánica inducida por zalcitabina en animales de control (17,22).

La inhibición de la replicación del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (DNAm<sub>t</sub>) por las drogas antirretrovirales tiene efectos de toxicidad mitocondrial (23). Estos medicamentos alteran la función de la mitocondria en la fosforilación oxidativa (24), con incremento en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (25), reducción en la producción de adenosintrifosfato (ATP), aumento de los procesos anaeróbicos y en consecuencia un incremento en los niveles de ácido láctico y en los factores apoptogénicos (26). Estos procesos patológicos secundarios a la disfunción mitocondrial contribuyen a la degeneración distal de las fibras nerviosas sensitivas con acumulación del DNAm<sub>t</sub> dañado en los segmentos nerviosos distales (27).

En estudios *in vitro* se ha evidenciado que los antirretrovirales pueden causar cambios de la diferencia del potencial transmembrana mitocondrial. Esta alteración en la mitocondria conduce a falla energética, degeneración axónica subsecuente y muerte neuronal no apoptótica en el GRD (6).

En pacientes con neuropatía relacionada con didanosina (ddI) se ha propuesto que la carnitina, implicada normalmente en la promoción de factores de crecimiento del nervio, presenta una reducción de sus niveles en esta población; por ello, se especula que podría estar relacionada con el desarrollo de la neuropatía (18). De otro lado, en modelos de ratones con toxicidad inducida por antirretrovirales, se sugiere que el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF), contribuye al desarrollo de la NTA, especialmente en la inducción de la alodinia mecánica (28). En modelos similares de neuropatía inducida por ddl en ratones transgénicos se presentó

degeneración distal de los axones sensitivos no mielinizados, similar al patrón de “Dying back” de pérdida de fibras C de los pacientes con neuropatía sensitiva por VIH (29).

## Fisiopatología de la PDS

La PDS es la neuropatía secundaria a la infección por el virus de VIH; sin embargo, se ha propuesto que el virus es incapaz de infectar la neurona, sin identificar antígenos de VIH en las células del GRD o en nervios periféricos (30); de forma contradictoria, se plantea el efecto tóxico de las proteínas del virión especialmente la gp120 (31-32) y se proponen explicaciones alternas (33-35) que incluyen las deficiencias nutricionales (36), la inflamación, la disfunción mitocondrial (37) y más recientemente, la acción de medicamentos analgésicos tipo opiodes (38). Las interacciones directas entre proteínas virales y el nervio periférico caracterizan la patología axonal, mientras que la patología del cuerpo neuronal ocurre por mecanismos indirectos secundarios a la activación de la glía y los macrófagos en GRS, mediada por el virus (39).

La PDS ha intentado explicarse por otros factores como la pérdida de peso, la edad avanzada y el déficit de vitamina B12 (36). Por su parte, el uso de medicamentos para el tratamiento de complicaciones en el VIH, como la vincristina, la isoniacida y la talidomida causan neuropatía en estos pacientes y aumentan la propia PDS (40).

En la PDS se encuentran células inflamatorias como linfocitos T y macrófagos activados de ubicación perivascular (41). Así mismo, en pacientes con VIH se ha encontrado un aumento de infiltraciones de macrófagos activados y linfocitos T CD8 de predominio sobre los CD4 en los nervios periféricos y en los axones del GRD, con liberación de citoquinas proinflamatorias como interleuquina 1 (IL1) y factor de necrosis tumoral (FNT) en el área de degeneración axónica (42, 43).

La proteína gp120, previamente relacionada con la demencia por VIH (44), se ha propuesto como inductor de lesión neuronal y causa de la PSD (31). En las células de Schwann y en células del GRD cultivadas, la gp120 estimula la sobreexpresión del FNT mediado por óxido nítrico (45) que conlleva a apoptosis (6, 46). Tras la administración unilateral de

gp120 en el nervio ciático en ratas, estas desarrollan una hiperalgesia táctil en la pata trasera en la que se ha administrado el tratamiento (31). En otro estudio se sugiere que el bloqueo de la IL6 inhibe la actividad de gp120 para inducir FNT, IL1 e IL6, que son mediadores que contribuyen al dolor en modelos animales de PSD relacionados con VIH (47).

El virus del VIH puede inducir disfunción mitocondrial secundaria a la pérdida de CD4 y anticiparse a la que se genera por la inducción con la terapia antirretroviral (48). Los medicamentos análogos de nucleósido y las proteínas del VIH especialmente gp120 causan una disminución de la longitud axónica con retracción axónica asociada secundaria a la disfunción mitocondrial y al daño de los microtúbulos (49) con mayor susceptibilidad a la lesión en los axones no mielinizados (48). La alteración mitocondrial produce depleción de ATP, falla de la bomba de sodio/potasio ATPasa y degeneración secundaria (50).

Recientemente, los analgésicos de tipo opioide se han considerado paradójicamente como agentes implicados en la PDS. Su acción promueve la neurotoxicidad, que puede ocurrir por acción directa o mediada por productos tóxicos como citoquinas, glutamato, ácido araquidónico, ROS, óxido nítrico y por incremento de la citotoxicidad de la proteína gp120 (38).

Es necesario continuar la investigación de los mecanismos causales de la neuropatía sensitiva en el VIH tanto en su presentación de PDS como de NTA; de esta forma, estudios posteriores abrirán campo a la posibilidad de encontrar blancos terapéuticos y, así, poder mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH.

## CONCLUSION

La fisiopatología de la PDS y de la NTA no es clara aún. Se han propuesto varias hipótesis; la más recientemente aceptada sugiere que existe un grado de sinergia entre NTA y PDS, con mecanismos inflamatorios en común. Existe una polémica sobre si el mecanismo de disfunción mitocondrial es el único capaz de explicar la NTA. Por su parte, en la PDS no es claro si el mismo virus puede lesionar el nervio de forma directa o a través de mecanismos indirectos como proteínas del virus que inducen

daños que pueden terminar en apoptosis y en degeneración axónica.

Es necesario continuar la investigación de los mecanismos causales de la neuropatía sensitiva en el VIH tanto en su presentación de PDS como de NTA; de esta forma, estudios posteriores abrirán campo a la posibilidad de encontrar blancos terapéuticos y poder mejorar la calidad de vida de los pacientes con VIH.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Joint United Nations Programme on HIV/ AIDSNAIDS. AIDS epidemic update; WHO Library 2006.
2. World Health Organization (WHO). Hacia el acceso universal, Expansión de las intervenciones prioritarias contra el VIH/SIDA en el sector de la salud. WHO library 2008.
3. **ELLIS RJ, ROSARIO D, CLIFFORD DB, MCARTHUR JC, SIMPSON D, ALEXANDER T, ET AL.** Continued high prevalence and adverse clinical impact of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy in the era of combination antiretroviral therapy: The CHARTER Study. *Arch Neurol* 2010; 67: 552-8.
4. **SCHIFITTO G, MCDERMOTT MP, MCARTHUR JC, MARDER K, SACKTOR N, EPSTEIN L, ET AL.** Incidence of and risk factors for HIV associated distal sensory polyneuropathy. *Neurology* 2002; 58: 1764-8.
5. **SIMPSON DM, KITCH D, EVANS SR, MCARTHUR JC, ASMUTH DM, COHEN B, ET AL.** HIV neuropathy natural history cohort study: Assessment measures and risk factors. *Neurology* 2006; 66: 1679-87.
6. **KESWANI SC, POLLEY M, PARDO CA, GRIFFIN JW, MCARTHUR JC, HOKE A.** Schwann cell chemokine receptors mediate HIV-1 gp120 toxicity to sensory neurons. *Ann Neurol* 2003; 54: 287-96.
7. **KESWANI SC, PARDO CA, CHERRY CL, HOKE A, MCARTHUR JC.** HIV-associated sensory neuropathies. *AIDS* 2002; 16:2105-2117.
8. **FERRARI S, VENTO S, MONACO S, CAVALARO T, CAINELLI F, RIZZUTO N, ET AL.** Human immunodeficiency virus associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:213-219.
9. **SO YT, HOLTZMAN DM, ABRAMS DI, OLNEY RK.** Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome: prevalence and clinical features from a population-based study. *Arch Neurol* 1988; 45: 945-8.
10. **DE LA MONTE SM, GABUZDA DH, HO DD, BROWN RH JR, HEDLEY-WHYTE ET, SCHOOLEY RT, ET AL.** Peripheral neuropathy

in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Neurol* 1988; 23: 485-92.

11. VILLELABEITIA-JAUREGUIZAR K, RIVAS-GONZÁLEZ P, IBARRA-LUZAR JI, FERNÁNDEZ-GARCÍA C, GOYENECHEA-HERRERO A, BRAVO-RUEDA AF, ET AL. Neuropatía clínica y subclínica de pacientes con virus de inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Rev Neurol* 2006; 42(9): 513-20.

12. PETIT F, FROMENTY B, OWEN A, ESTAQUIER J. Mitochondria are sensors for HIV drugs. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 258-64.

13. WALLACE VCJ, BLACKBEARD J, PHEBY T, SEGERDAHL AR, DAVIES M, HASNIE F, ET AL. Pharmacological, behavioural and mechanistic analysis of HIV-1 gp120 induced painful neuropathy. *Pain* 2007; 133: 47-63.

14. HULGAN T, HAAS DW, HAINES JL, RITCHIE MD, ROBBINS GK, SHAFER RW, ET AL. Mitochondrial haplogroups and peripheral neuropathy during antiretroviral therapy: An adult AIDS clinical trials group study. *AIDS* 2005; 19: 1341-49.

15. ARASHO BD, JACOB SB, ZENEBE G. Distal symmetric polyneuropathy and toxic neuropathy in HIV patients. *Ann Trop Med Public Health* 2010; 3(1): 8-13.

16. MOYLE G. Clinical manifestations and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000; 22: 911-36.

17. JOSEPH EK, CHEN X, KHASAR SG, LEVINE JD. Novel mechanism of enhanced nociception in a model of AIDS therapy-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Pain* 2004; 107 (1-2):147-58.

18. FUMALARO G, MORETTI S, MARCELLINI S. Acetylcarnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiviral nucleoside analogues. *AIDS* 1997; 11: 185-90.

19. AKAMBI MO, SCARCI K, TAIWO B, MURPHY RL. Combination nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors for treatment of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (1):65-79.

20. BOYD SD. Management of HIV infection in treatment-naïve patients: a review of the most current recommendations. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68(11): 991-1001.

21. ELLIS R, MARQUIE J. HIV Protease inhibitors and risk of peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2008; 64(5): 566-72.

22. JOSEPH EK, LEVINE JD. Mitochondrial electron transport in models of neuropathic and inflammatory pain. *Pain* 2006; 121: 105-14.

23. LEE H. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry* 2003; 42: 14711-19.

24. BENBRIK E, CHARRIOT P, BONAUAUD S, AMMI-SAÏD M, FRISDAL E, REY C, ET AL. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT)

didanosine (ddl) y zalcitabine (ddc) on cultured human muscle cell. *J Neurol Sci* 1997; 149: 19-25.

25. GREENSPAN HC, ARUOMA OI. Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunol Today* 1995; 15: 209-13.

26. MACHO A. Mitochondrial dysfunctions in circulating T lymphocytes from human immunodeficiency virus-1 carriers. *Blood* 1995; 86: 2481-7.

27. LEHMANN HC, CHEN W, BORZAN J, MANKOWSKI JL, HÖKE A. Mitochondrial dysfunction in distal axons contributes to human immunodeficiency virus sensory neuropathy. *Ann Neurol* 2011; 69: 100-10.

28. RENN C, LEITCH C, LESSANS S. Brain-Derived Neurotrophic Factor modulates antiretroviral-induced mechanical allodynia in the mouse. *J Neurosci Res* 2011; 89(10): 1551-65.

29. KESWANI SC, JACK C, ZHOU C, HÖKE A. Establishment of a rodent model of HIV-associated sensory neuropathy. *J Neurosci* 2006; 4;26(40):10299-304.

30. BERGER AR, AREZZO JC, SCHAUMBURG HH, SKOWRON G, MERIGAN T, BOZZETTE S, ET AL. 2', 3'-dideoxycytidine (ddC) toxic neuropathy: a study of 52 patients. *Neurology* 1993; 43: 358-62.

31. BHANGOO SK, RIPSCH MS, BUCHANAN DJ, MILLER RJ, WHITE FA. Increased chemokine signaling in a model of HIV1-associated peripheral neuropathy. *Mol Pain* 2009; 5:48.

32. SCHIFITTO G, MCDERMOTT MP, MCARTHUR JC, MARDER K, SACKTOR N, MCCLERNON DR, ET AL. Markers of immune activation and viral load in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2005; 64(5):842-8.

33. DALAKAS MC. Peripheral neuropathy and retroviral drugs. *J Peripher Nerv Syst* 2001; 6: 14-20.

34. ACHARJEE S, NOORBAKHSH F, STEMKOWSKI PL, OLECHOWSKI C, COHEN EA, BALLANYI K, ET AL. HIV-1 viral protein R causes peripheral nervous system injury associated with in vivo neuropathic pain. *EASEBJ* 2010; 24:4343-4353.

35. AHMED F, MACARTHUR L, DE BERNARDI MA, MOCCHETTI I. Retrograde and anterograde transport of HIV protein gp120 in the nervous system. *Brain Behav Immun* 2009; 23:355-364.

36. KIEBURTZ KD, GIANG DW, SCHIFFER RB, VAKIL N. Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection: association with neurological dysfunction. *Arch Neurol* 1991; 48: 312-4.

37. CHERRY C, LALA L, WESSELINGH SL. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues: mechanism, monitoring, and management. *Sex Health* 2005; 2: 1-11.

- 
38. BANERJEE A, STRAZZA M, WIGDAHL B, PIR-RONE V, MEUCCI O, NONNEMACHER MR. Role of mu-opioids as cofactors in human immunodeficiency virus type 1 disease progression and neuropathogenesis. *J Neurovirol* 2011; 17: 291-302.
39. KAMERMAN PR, MOSS PJ, WEBER J, WALLACE VCJ, RICE ASC, WANG W. Pathogenesis of HIV-associated sensory neuropathy: evidence from in vivo and in vitro experimental models. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17(1):19-31. .
40. OCHONISKY S, VERRONST J, BASTUJI-GARIN S, GHERARDI R, REVUZ J. Thalidomide neuropathy incidence and clinico-electrophysiologic findings in 42 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 66-9.
41. WULFF EA, WANG KA, SIMPSON DM. HIV-associated peripheral neuropathy. Epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2000; 59: 1251.
42. GRIFFIN JW, WESSELINGH S, OAKLANDER AL, KUNCL RW, GRIFFIN DE. mRNA fingerprinting of cytokines and growth factors: a new means of characterizing nerve biopsies. *Neurology* 1993; 43 (4):A232.
43. PARDO CA, MCARTHUR JC, GRIFIN JW. HIV neuropathy: insights in the pathology of HIV peripheral nerve disease. *J Peripher Nerv Sys* 2001 6(1):21-7.
44. BALLANTYNE C, COUSINS M, GIAMBERARDINO M. Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. IASP Pain clinical updates 2010; XVIII (3): 2-8.
45. SMITH S. Treatment Considerations in Painful HIV-Related Neuropathy. *Pain Physician* 2011; 14: E505-24.
46. ZHENG W, OUYANG H, ZHENG X, LIU S, MATA M, FINK DJ. ET AL. Glial TNFalpha in the spinal cord regulates neuropathic pain induced by HIV gp120 application in rats. *Mol Pain* 2011; 7:40.
47. SCHOENIGER-SKINNER DK, LEDEBOER A, FRANK MG, MILLIGAN ED, POOLE S, MARTIN D, ET AL. Interleukin-6 mediates low-threshold mechanical allodynia induced by intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp 120. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 660-7.
48. WANG SS, SHULTZ JR, BURISH MJ. Functional trade-offs in white matter axonal scaling. *J Neurosci* 2008; 28: 4047-56.
49. ROBINSON B, LI Z, NATH A. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors and human immunodeficiency virus proteins cause axonal injury in human dorsal root ganglia cultures. *J Neurovirol* 2007; 13: 160-7.
50. STYS PK, WAXMAN SG, RANSOM BR. Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na<sub>v</sub> channels and Na<sup>(b)</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Neurosci* 1992; 12: 430-9.