

# Esclerosis Lateral Amiotrófica Secundaria a Infección por VIH

Dr. Carlos Zúñiga Ramírez<sup>1</sup>, Dr. Juan Manuel Matsubara<sup>1</sup>, Dr. Jacobo Lester Nosnik<sup>1</sup>,  
Dr. Sergio Pedro Díaz<sup>1</sup>, Dra. Gabriela Beatriz Raina<sup>1</sup>, Dr. Federico Micheli<sup>1</sup>.

## Resumen

Las enfermedades de la neurona motora se asocian en forma infrecuente a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque se conocen reportes de dicha relación, sospechando que pudiese existir involucro viral dentro de la patogénesis de esta entidad. Se describe el caso de un sujeto de 43 años, con diagnóstico de VIH quien inició con cuadro de debilidad progresiva de miembros pélvicos y que mostró 6 meses más tarde, compromiso de miembros torácicos y musculatura bulbar. Los estudios de neurofisiología demostraron compromiso de neurona motora superior e inferior en las 4 extremidades y en musculatura bulbar. Se descartaron otras causas posibles. Se encontraron anticuerpos IgG positivos contra Herpesvirus tipo 8. No se encontraron anomalías en los estudios de imagen. Un cambio en el esquema antirretroviral logró frenar la progresión del cuadro clínico en forma temporal; sin embargo, la posterior suspensión farmacológica secundaria a cuadro de hepatitis tóxica trajo consigo la exacerbación y el aumento de las manifestaciones motoras. Este caso, junto a los reportes previos en la literatura mundial, sugiere que la asociación entre enfermedades de motoneurona y VIH no es accidental, y que se debe sospechar en todo sujeto con factores de riesgo para VIH que presenta un cuadro de neurona motora.

Palabras clave: Debilidad. Denervación. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Enfermedad de Neurona Motora. Hiperreflexia. Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Palabras de Cabecera: ELA secundaria a VIH

## Abstract

Motor neuron diseases are not frequently associated to Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, although some reports have mentioned this relationship, suspecting a viral involvement in the pathogenesis of this disease. A 43-years-old male with HIV diagnosis is described, who started with progressive weakness of his legs, showing further worsening 6 months later, with upper extremity and bulbar involvement. Neurophysiological studies demonstrated upper and lower motor neuron compromise in all the extremities and bulbar muscles. Other causes were ruled out. Auto-antibodies against Human Herpes Virus type 8 were positive for IgG. There were no anomalies on image studies. A change in the antiviral scheme stopped temporarily the progression of the clinical features. However, posterior withdrawal of medications due to toxic hepatitis led to worsening of signs and symptoms. This case, among the previously reported worldwide, suggests that the association between motor neuron diseases and HIV is not coincidental, this must raise suspicion in every subject with risk factors for HIV and coexistent motor neuron disease.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis. Denervation. Human Immunodeficiency Virus. Hyperreflexia. Motor Neuron Disease. Weakness.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 15, No 1, 2006

---

## Introducción

La asociación de enfermedades de neurona motora e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se conoce desde hace 20 años.<sup>1</sup> Desde entonces se cuenta con la casuística de esta asociación en diferentes regiones a nivel mundial.<sup>1-15</sup> Pese a que las enfermedades de neurona motora tienen una baja tasa tanto de incidencia como de prevalencia, en los sujetos con VIH dichas tasas se elevan en forma importante. Además de esta situación, las formas clásicas de las enfermedades de neurona motora son indistinguibles de las formas asociadas a coinfección por VIH, por lo que se ha sugerido en la actualidad que la aparición de este tipo de patologías podrían ser secundarias a la infección por algún agente viral.<sup>16</sup>

## Caso Clínico

Masculino de 43 años, homosexual, con múltiples parejas sexuales. Antecedente de psoriasis infecciosa en 1990, y diagnóstico de VIH detectado con ELISA y confirmado por Western Blot en 1991. Comenzó en forma insidiosa en Septiembre de 2002 con debilidad progresiva en miembros pélvicos, de predominio izquierdo, con rigidez y torpeza al deambular. En Marzo de 2003 el cuadro empeoró, con inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes, disfagia y disfonía. Desde Diciembre de 2003 presentó debilidad progresiva en miembros torácicos, predominando el lado izquierdo. El cuadro evolucionó de manera rápida, no se acompañaba de sintomatología sensitiva o trastornos esfinterianos. Durante este tiempo el sujeto notó pérdida de peso aproximada de 10-15 Kg. En abril de 2004 fue valorado, encontrándose en el examen neurológico: funciones mentales conservadas; nervios craneales con reflejo maseterino +++, paresia facial

periférica derecha, disfagia, hipofonía, disartria flácida, reflejo nauseoso hiperexcitable, debilidad bilateral de músculos esternocleidomastoideos, atrofia y fasciculaciones linguales; sistema motor con fuerza 4/5 en miembros torácicos, 4-/5 en miembros pélvicos, ROT's +++ en miembros superiores, ++++ en miembros inferiores, fasciculaciones presentes en deltoides, bíceps y gastrocnemios en forma bilateral; atrofia de interóseos en ambas manos; signos de Babinski y Trömner presentes bilateralmente, reflejos cutaneoabdominales ausentes; sistema sensitivo conservado en todas sus modalidades, marcha espástica a pasos cortos. Se realizó electromiografía (EMG) que mostró pérdida de reclutamiento de unidades motoras, con datos de denervación crónica en las 4 extremidades y lengua (Figuras 1 y 2). Los Potenciales Evocados Motores (PEM) en miembros torácicos con respuestas de muy larga amplitud y aumento en latencias al estímulo cortical, así como incremento marcado del tiempo de conducción motora central bilateral. En miembros pélvicos, ausencia de respuestas del lado izquierdo y respuestas de muy baja amplitud con latencias prolongadas del lado derecho. Las velocidades de conducción nerviosa (VCN) sensitivas y motoras, así como los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) resultaron normales. Un estudio previo de líquido cefalorraquídeo (LCR) no mostró anomalías. La carga viral resultó menor a 50 copias/ml, CD4 de 562 células/mm<sup>3</sup>, CD8 de 1102 células/mm<sup>3</sup>, VSG 9 mm/hora. Resonancia magnética nuclear cerebral y de médula cervical y dorsal sin alteraciones. Anticuerpos para Herpesvirus tipo 8 con IgG positivo. HTLV I, II y VDRL negativos. Vitamina B12 y ácido fólico con niveles séricos normales.

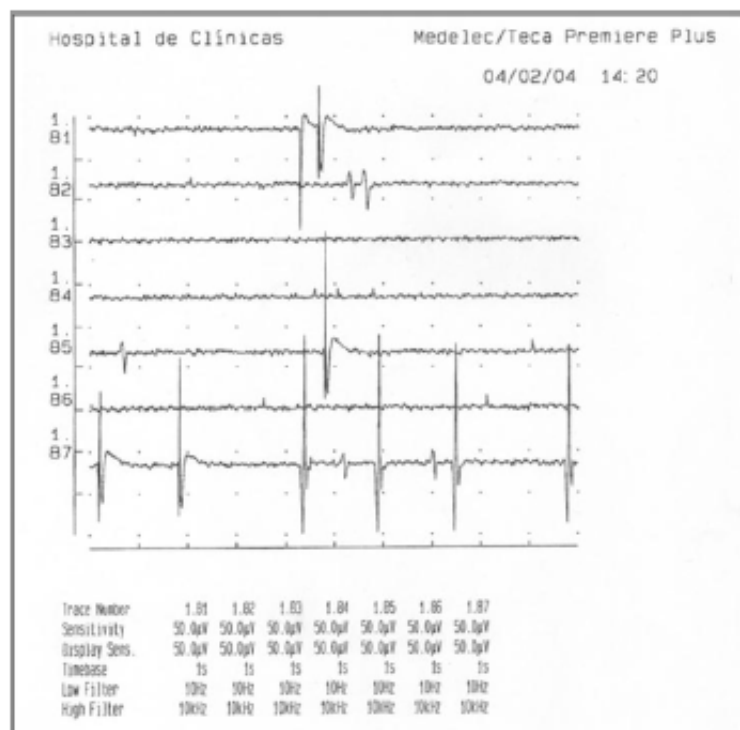


Figura 1: Registro electromiográfico durante el reposo.

Al sujeto se le inició manejo con zidovudina al poco tiempo de ser diagnosticado con VIH, continuó con dicho régimen hasta mayo de 2004, donde se cambió esquema antirretroviral a LAMIVUDINA 150 mg, ABACAVIR 300 mg, ZIDOVUDINA 300 mg cada 12 horas y LOPINAVIR 133.3 mg, RITONAVIR 33.3 mg cada 12 horas. Con dicho cambio en el esquema antirretroviral se observó mejoría de la fuerza durante 3 meses. En Septiembre de 2004 se detectó hepatitis tóxica secundaria a antirretrovirales, suspendiendo todos los fármacos durante 1 mes, con empeoramiento subsecuente de la motricidad. A finales de Octubre de 2004 se reinició el esquema antirretroviral a base de Zidovudina solamente, sin encontrar en esta ocasión, mejoría del cuadro motor. Se inició Meprednisona 60 mg/día y Baclofeno hasta 70 mg/día, con ligera mejoría en la espasticidad, sin encontrar mejoría en otros aspectos. Se realizaron nuevamente paraclínicos, encontrando: carga viral de 1010 copias/ml, CD4 de 796 células/mm<sup>3</sup>, CD8 de 1478 células/mm<sup>3</sup>, VSG de 52 mm/hora. En febrero de 2005 empeoró la deglución y articulación del lenguaje, aumentó la discapacidad para deambular, por lo que requirió silla de ruedas. El cuadro desde entonces progresa en forma rápida, en la actualidad presenta un cuadro de tetraparesia con severa afección bulbar.

### Discusión

En base a lo descrito, este caso se cataloga como una Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) definida de acuerdo a los criterios establecidos en la actualidad.<sup>17,18</sup> Estos logran discriminar adecuadamente a la enfermedad, sin embargo, no sirven para evaluar pronóstico e incluso existen críticas hacia los mismos por su exceso de restricciones para definir un cuadro de ELA.<sup>19</sup>

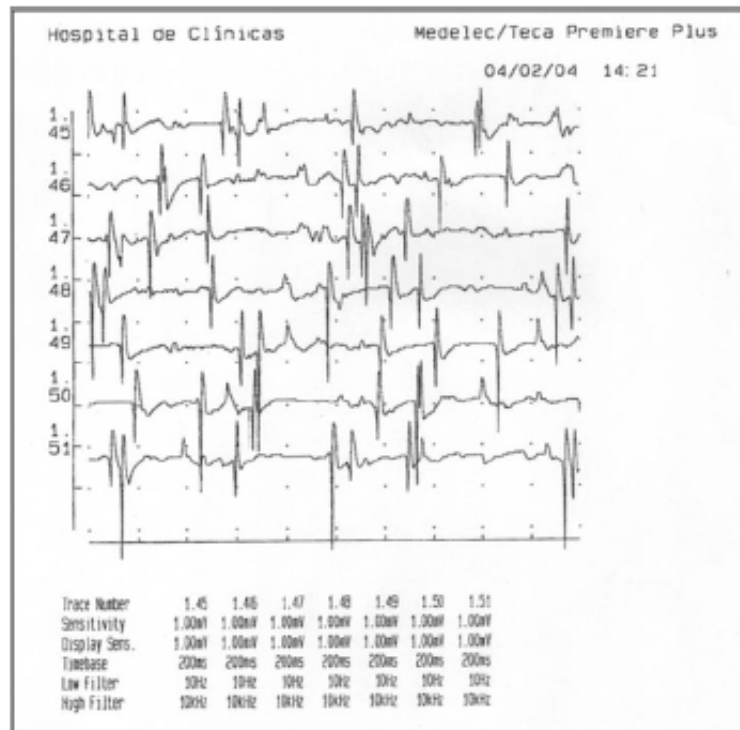


Figura 2: Registro electromiográfico durante la actividad muscular

Se plantea que la infección por VIH puede ocasionar enfermedades de neurona motora a través de varios mecanismos: daño directo a las motoneuronas por el VIH u otros organismos oportunistas, proteínas virales neurotóxicas, elevación de citocinas y quimocinas en respuesta a la afección viral, activación de la cascada inflamatoria y consecuente apoptosis a través de la caspasa 1, entre otras. Como se mencionó con anterioridad, no existe forma alguna de lograr distinguir las formas puras de enfermedades de neurona motora de las asociadas a VIH, sin embargo, el inicio del cuadro a una edad más temprana, la rápida progresión del mismo y la posible estabilización e inclusive mejoría de las manifestaciones motoras con la terapia antirretroviral, pueden llegar a sugerir que se trate de un caso vinculado a esta infección viral.<sup>16</sup> Más aún, existen teorías que postulan la participación del herpes virus tipo 8 como un posible causante de las enfermedades de motoneurona en aquellos infectados por el VIH.<sup>20</sup> En nuestro caso, el encontrar anticuerpos IgG positivos para dicho virus podría ser un argumento más a favor de esta hipótesis. Otras hipótesis, más difíciles de explicar, relacionan inclusive a factores ambientales no identificados hasta la fecha, como posibles detonantes en el desarrollo de enfermedades de neurona motora.<sup>21</sup>

Existen otras patologías que pueden imitar la presencia de un cuadro de ELA u otras enfermedades de neurona motora, tales como el hiperparatiroidismo, la intoxicación por metales pesados, la deficiencia de hexosaminidasa, los síndromes paraneoplásicos, las enfermedades mediadas por anticuerpos antigangliósidos y la mielopatía secundaria a un canal cervical estrecho. Otras patologías identificadas en estudios poblacionales son la neuropatía multifocal motora, enfermedad de Kennedy, neuropatías motoras, atrofia espinomusculares, mielopatías no compresivas, paraparesia espástica hereditaria, síndrome post-polio, esclerosis múltiple, hipertiroidismo y síndrome de Pancoast.<sup>22</sup>

Múltiples estudios epidemiológicos en ELA mostraron tasas de incidencia de 1 a 2.5 casos por 100,000 habitantes y de prevalencia de 0.8 a 8.4 casos por 100,000 habitantes.<sup>19, 23-26</sup> En los sujetos con infección por VIH se cree que estas tasas aumentan en forma considerable y sugieren que todo sujeto que padece dicha infección tiene un riesgo 27 veces mayor de presentar ELA en algún momento de su vida en comparación al resto de la población.<sup>10,16</sup>

Si bien se ha descrito la mejoría o incluso la remisión de la afección de motoneurona con el uso de antirretrovirales, también se menciona la falta de respuesta a dicho tratamiento, con empeoramiento progresivo de los síntomas. En nuestro caso, se logró observar una respuesta favorable con estabilización del cuadro clínico por espacio de 3 meses, sin embargo, la hepatopatía que observamos en el sujeto nos obligó a la suspensión de dicho esquema, con ulterior empeoramiento del cuadro motor.

Finalmente, y en base a éste y otros reportes, creemos que las enfermedades de neurona motora asociadas a infección por VIH no son una simple coincidencia, y que la presencia de éstas 2 apoya a la teoría viral dentro de la génesis de esta patología. Deberán formularse estudios epidemiológicos en el

futuro que tengan en cuenta la identificación de agentes infecciosos tales como el VIH dentro de las enfermedades de motoneurona con el fin de tener una mejor aproximación a la relación entre estas 2 enfermedades y su posible interacción en la génesis de las patologías de neurona motora.

### **Bibliografía**

1. Hoffman PM, Festoff BW, Giron LT Jr, Hollenbeck LC, Garruto RM, Ruscetti FW. Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 1985;313:324-325.
2. Sher J, Wrzolek M, Shnuter Z. Motor neuron disease with AIDS. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988;47:303.
3. Verma RK, Ziegler DK, Kepes JJ. HIV-related neuromuscular syndrome simulating motor neuron disease. *Neurology*. 1990;40:544-546.
4. Huang PP, Chin R, Song S, Lasoff S. Lower motor neuron dysfunction associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1993;50:1328-1330.
5. Simpson D, Morgello S, Citak K, Corbo M, Latov N. Motor neuron disease associated with HIV-1 and anti- $\alpha$ -sialo GM1 antibody. *Muscle Nerve*. 1994;17:1091.
6. Casado I, Gomez M, Carmona C, Garcia-Castanon I, Martin C, Sanchez JF. Motor neuron disease and HIV. *Rev Neurol*. 1997;25:552-554.
7. Galassi G, Gentilini M, Ferrari S, Ficarra G, Zonari P, Mongiardo N, et al. Motor neuron disease and HIV-1 infection in a 30-year-old HIV-positive heroin abuser: a causal relationship? *Clin Neuropathol*. 1998;17(3):131-135.
8. Sastre-Garriga J, Tintoré M, Ragner N, Montalban X, Codina A. Lower motor neuron disease in an HIV-2 infected woman. *J Neurol*. 2000;247:718-719.
9. Nishio M, Koizumi K, Moriwaka F, Koike T, Sawada K. Reversal of HIV associated motor neuron syndrome after highly active antiretroviral therapy. *J Neurol*. 2001;248:233-234.
10. Moulignier A, Moulounguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology*. 2001;57:995-1001.
11. MacGowan DJ, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2001;57:1094-1097.
12. Zoccolella S, Carbonara S, Minerva D, Palagano G, Bruno F, Ferrannini E, et al. A case of concomitant amyotrophic lateral sclerosis and HIV infection. *Eur J Neurol*. 2002;9:180-182.
13. Pearl D, Noursadeghi M, Manji H, Edwards S, Miller R. Lower motor neuron syndrome and HIV infection. *Sex Transm Infect*. 2003;79:351.
14. Sinha S, Mathews T, Arunodaya GR, Siddappa NB, Ranga U, Desai A, et al. HIV-1 clade-C-associated bALSQ-like disorder: first report from India. *J Neurol Sci*. 2004; 224:97– 100.
15. Berger JR, Espinosa PS, Kissel J. Brachial amyotrophic diplegia in a patient with Human Immunodeficiency Virus infection. *Arch Neurol*. 2005;62:817-823.
16. Jubelt B, Berger JR. Does viral disease underlie ALS? Lessons from the AIDS pandemic. *Neurology*. 2001 Sep 25;57(6):945-946.
17. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994;124 (Suppl):96-107.
18. Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR, for the World Federation of Neurology Committee on Research. Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. *J Neurol Sci*. 1999; 169: 2-12.
19. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol*. 2000 Aug;57(8):1171-6.

20. Cone LA, Nazemi R, Cone MO. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2002; 59: 474-475.
21. Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):750-756.
22. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population based study. *Arch Neurol*. 2000 Jan;57(1):109-13.
23. Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V, Serlenga L; SLAP Registry. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug;76(8):1094-8.
24. Mandrioli J, Faglioni P, Merelli E, Sola P. The epidemiology of ALS in Modena, Italy. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):683-9.
25. Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology*. 2001 Jan 23;56(2): 239-44.
26. Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JM, Oliveira AS. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000 Sep;58(3A): 607-15.