

ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA E HERPES VIRUS

RELATO DE UM CASO CURIOSO: UMA ASSOCIAÇÃO CASUAL OU CAUSAL?

JOÃO ELIEZER FERRI-DE-BARROS*, MARINA MOREIRA**

RESUMO - Objetivo: Apresentar o relato de um caso curioso de esclerose lateral amiotrófica (ELA). *Caso:* Homem de 47 anos que apresentava déficit de força nos membros superiores evoluindo há 4 anos. A eletroneuromiografia era compatível a ELA, forma de Vulpian-Bernardt. O estudo do líquido cefalorraqueano (LCR) mostrava processo inflamatório e positividade das reações para Herpes vírus I e II. O estudo do LCR, do soro sanguíneo e da barreira hemato-encefálica sugeria imunoprodução local para Herpes vírus tipo I. A ressonância nuclear magnética sugeria mielopatia cística ou seringomielia em medula cervical estendendo-se nos espaços C2 a C4. O paciente foi tratado com aciclovir endovenoso por 21 dias. Até dois meses após, o paciente não foi submetido a novos exames subsidiários para controle. *Discussão:* Até o momento atual, a doença ELA não tem tratamento medicamentoso específico. A noção da existência de “síndrome esclerose lateral amiotrófica” associada a etiologias diversas pode contribuir para o tratamento de alguns doentes.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose lateral amiotrófica, herpes vírus, tratamento medicamentoso.

Amyotrophic lateral sclerosis and herpes virus. A curious case report: a cause or casual association?

ABSTRACT - Objective: To present a curious case of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Case:* A forty-seven year old man claimed of paresis in the arms since four years. The electrical study of the muscles and nerves diagnosis was ALS, type Vulpian-Bernardt. The cerebrospinal fluid study revealed an inflammatory process and the positivity of immunological reactions for Herpes simplex I. The blood-brain barrier study showed the possibility that immunological response for Herpes simplex I was produced in the spinal fluid space. A magnetic resonance suggested cystic myelopathy of cervical spinal cord expanding from C2 to C4. The patient received endovenous acyclovir for 21 days. Until two months after the medication we did not submit the patient to other subsidiary examinations. *Discussion:* Until now there is no specific drug treatment for ALS. The notion that there is a “syndrome of ALS” related with various causes may help to treat some patients.

KEY WORDS: amyotrophic lateral sclerosis, herpes virus, drug therapy.

A noção da existência de síndrome de esclerose lateral amiotrófica (ELA) associada a etiologias diversas pode contribuir para o tratamento de alguns doentes. Nós identificamos um paciente com ELA, no qual houve o encontro de reações positivas para Herpes vírus tipo I e a possibilidade de que esses anticorpos fossem de síntese no sistema nervoso central. O objetivo do relato do caso é enfatizar a síndrome de ELA e aventar a possibilidade de etiologia viral.

RELATO DO CASO

CRS, 47 anos, masculino, branco, natural de Jacareí-SP e procedente de Taubaté-SP, vendedor, registro na Clínica Neurológica de São José dos Campos 17260 e no Hospital Escola da UNITAU 206504. O paciente

Estudo realizado na Disciplina de Clínica Médica e na Disciplina de Neurologia do Departamento de Medicina da Universidade de Taubaté (UNITAU): *Doutor em Neurologia pela FMUSP, Professor Colaborador Titular da UNITAU, Neurologista da Clínica Neurológica de São José dos Campos; **Mestra em Infectologia pela EPM-UNIFESP, Professora Colaboradora Assistente da UNITAU. Aceite: 22-janeiro-1998.

Dr. João Eliezer Ferri-de-Barros - Av. São João 1770 - 12242-000 São José dos Campos SP - Brasil.

relata que há cerca de 4 anos vem notando perda de força e atrofia na região proximal de ambos os braços. Não há fenômenos sensitivos, esfinterianos ou quaisquer outros comemorativos dignos de nota. Refere tremor fino de mãos há mais de 20 anos; este tremor diminuiu um pouco nos últimos 4 anos.

Ao exame geral o paciente apresenta-se um pouco obeso; no demais, nada digno de nota. O exame neurológico revela fraqueza proximal nos membros superiores e atrofia de cintura escapular. Os reflexos bicipitais são diminuídos; os demais reflexos de membros superiores são normais e todos os dos membros inferiores são nitidamente vivos. Os reflexos cutâneos plantares são em flexão. Há um tremor vibratório de mãos.

Exame eletroencefalográfico (EMG) em 22-janeiro-1997 - 1. Sinais de afecção crônica de ponta anterior da medula, acometendo os quatro membros e musculatura paravertebral cervical, torácica e lombossacral, com nítido predomínio em membros superiores na região proximal. 2. Não há anomalias no território do XII nervo craniano. 3. Não há indícios de mononeurite múltipla, polineuropatia e/ou neuropatia desmielinizante multifocal crônica. 4. Comentários: os achados são compatíveis com afecção degenerativa crônica da ponta anterior da medula, de lenta evolução: esclerose lateral amiotrófica, de nítido predomínio proximal nos membros superiores (“pseudomiopática”) - forma de Vulpian-Bernardt.

Exames de líquido cefalorraqueano (LCR), soro sanguíneo

LCR lombar em 19-fevereiro-1997 - límpido e levemente xantocrômico (índice de cor = 4); 4,3 células por mm³: 59% linfócitos; 36% monócitos; 2% plasmócitos; 3% macrófagos (Classe II); proteínas totais 108 mg/dL; lactato 23 mg/dL (referência 11 a 19); TGO 14 (referência até 10); DHL 31 (referência até 16,5); *reação para vírus Herpes simples tipo I*: ELISA - IgG reagente (45 unidades), IgM não reagente; *reação para vírus Herpes simples tipo II*: ELISA - IgG reagente (55 unidades), IgM não reagente.

LCR sub-occipital em 12-março-1997 - límpido e levemente xantocrômico (índice de cor = 4); 4,0 células por mm³: 57% linfócitos; 37% monócitos; 2% plasmócitos; 4% macrófagos (Classe II); proteínas totais 62 mg/dL; TGO 10; DHL 23; *reação para vírus Herpes simples tipo I*: ELISA - IgG reagente (63 unidades), IgM não reagente; *reação para vírus Herpes simples tipo II*: ELISA - IgG reagente (49 unidades), IgM não reagente; reação para vírus HIV-1/HIV-2: ELISA - IgG não reagente; reação para vírus HTLV-1/HTLV-2: ELISA - IgG não reagente.

Soro sanguíneo em 12-março-1997 - *reação para vírus Herpes simples tipo I*: ELISA - IgG reagente (98 unidades), IgM não reagente; *reação para vírus Herpes simples tipo II*: ELISA - IgG reagente (110 unidades), IgM não reagente; reação para citomegalovírus: ELISA - IgG reagente (214 unidades), IgM não reagente; reação para vírus varicela-zóster: ELISA - IgG reagente (70 unidades), IgM não reagente.

Função barreira hemato-encefálica em 12-março-1997

Comentários: Índice de IgG de Link, determinação de síntese de IgG de Tourtellotte e nomograma de Thompson em conformidade com os valores de referência, *não sugerindo vigência de imunoliberação local no sistema LCR, no momento* (grifo nosso).

Índice de anticorpos específicos para Herpes simples tipo I: 2,14 (referência até 1,5) - Índice de anticorpos específicos para herpes simples tipo I elevado. Este resultado indica que os anticorpos detectados, significativamente mais elevados no LCR do que no soro sanguíneo, *podem estar relacionados a processo inflamatório específico a nível do sistema nervoso* (grifo nosso).

Índice de anticorpos específicos para Herpes simples tipo II: 1,48 (referência até 1,5) - Índice de anticorpos específicos para herpes simples tipo II dentro dos limites normais. Este resultado sugere que os anticorpos detectados, são de origem sistêmica, tendo atingido o sistema LCR por passagem passiva através das barreiras hemato-encefálica e hemato-LCR.

Ressonância nuclear magnética (RNM) em 16-abril-1997 (Figs 1 e 2) - Conclusão: alteração de sinal caracterizada por hiperintensidade em T2 e hipointensidade em T1 no interior da medula cervical estendendo-se nos espaços C2 a C4 (seringomielia? mielopatia cística?).

Conduta - Foram explicadas claramente ao paciente as peculiaridades de sua doença. Informado a respeito de que os achados nos exames subsidiários não podiam ser interpretados como se sua doença fosse causada pelo Herpes vírus (HV) tipo I, mas sim como o encontro de um “fato novo”, optamos por fazer uma tentativa de tratamento. O paciente foi internado no Hospital Escola da UNITAU e submetido a tratamento endovenoso com aciclovir (30 mg/Kg/dia durante 21 dias).

Evolução - Até dois meses após o tratamento não temos alterações clínicas e o paciente não foi submetido a novos exames subsidiários para controle.



Fig 1. RNM de região cervical em T_2 (corte sagital) mostrando hiperintensidade de sinal no interior da medula cervical estendendo-se nos espaços C2 a C4.



Fig 2. RNM de região cervical em T_2 (corte transversal) mostrando hiperintensidade de sinal no interior da medula cervical estendendo-se nos espaços C2 a C4.

DISCUSSÃO

Quando examinamos o paciente pela primeira vez, a progressão lenta dos sintomas associada à falta de alterações sensitivas e à relativa simetria dos achados propedêuticos, nos fez suspeitar que pudesse tratar-se de uma forma de ELA. Por essa razão optamos por escolher a eletroneuromiografia como o primeiro exame. A EMG confirmou a suspeita, mostrando acometimento dos quatro membros e musculatura paravertebral cervical, torácica e lombossacral.

Entretanto a ELA é doença rara e esta forma de Vulpian-Bernardt é ainda mais rara; e se tal fosse o diagnóstico estaríamos frente a doença sem tratamento etiológico e com característica piora progressiva. A maior parte dos neurólogos já teve o dissabor de enfrentar situação análoga, de estar frente a um paciente com prognóstico sombrio; nessas ocasiões buscamos um melhor suporte para o diagnóstico. No nosso meio, Godoy e col.¹ relatam os aspectos da “síndrome ELA” e propõem critérios diagnósticos; mais recentemente identificamos essa mesma preocupação em comentários gerais sobre a ELA registrados por Bromberg². Foi por essas razões que resolvemos continuar a investigação.

O exame de LCR-lombar mostrava evidente aumento de proteínas e o surpreendente encontro de reações positivas para HV I e II. Procuramos então avaliar a função da barreira hemato-encefálica, com a colheita de LCR-suboccipital (topografia mais próxima das disfunções clinicamente detectáveis e que posteriormente foi demonstrada na RNM) e análise concomitante do soro sanguíneo. A análise dessa amostra de LCR identificava também aumento de proteínas e positividade das reações para HV I e II; o título para HV I era mais elevado (63 U) do que no LCR-lombar (45 U) e o para HV II mais baixo (49 U contra 55 U). Havia a sugestão que as reações positivas para HV II eram decorrentes de passagem passiva de anticorpos de origem sistêmica, contrariamente às reações para HV I que podiam estar relacionados a processo inflamatório específico a nível do sistema nervoso central. O HV tipicamente causa quadro cutâneo, meningite e encefalite agudas. Entretanto Chin e col.³ descrevem, num paciente de 35 anos previamente saudável, meningite crônica por HV II; o paciente restabeleceu-se após uso de corticóides e aciclovir endovenosos. Também recentemente Cornford e McCormick⁴ descrevem um caso de epilepsia temporal de início aos 40 anos, num homem com herpes genital recidivante. A piora do quadro levou ao tratamento cirúrgico e identificou-se HV II no exame anátomo-patológico; a piora das crises no pós-operatório levou a instituição de aciclovir endovenoso com redução substancial das crises, mantida até dois anos e meio após.

Mas a respeito da relação entre HV ou outros vírus com a ELA o que se conhece? Em 1989 Irkek e col.⁵ publicam um artigo sobre o assunto, com o curioso título “The viral etiology of amyotrophic lateral sclerosis”. Neste artigo os autores mostram um aumento significativo dos títulos para poliovírus e HV I no soro de pacientes com ELA, comparados com casos controles e com pacientes com outros problemas neurológicos. Sharief e col.⁶ avaliam a resposta imune intratecal em pacientes com ELA pós-pólio. Estudam 36 pacientes com ELA pós-pólio e 67 controles (incluindo 13 que tiveram pólio e não desenvolveram ELA e 18 pacientes com ELA que não haviam tido pólio); bandas oligoclonais de IgM específicas de poliovírus foram encontradas em 21/36 pacientes com ELA pós-pólio, mas em nenhum do grupo controle; não havia aumento de títulos para sarampo, caxumba, herpes ou varicela.

A RNM mostrava alteração de sinal caracterizada por hiperintensidade em T2 e hipointensidade em T1 no interior da medula cervical estendendo-se nos espaços C2 a C4. O que se conhece de RNM em ELA? Alguns autores descrevem hipossinal em T2 no córtex motor⁷⁻¹¹. Encontramos também o relato de hipersinal em T2 na capsula interna^{7,11-15}. Mais raramente verificamos referências de hipersinal em T2 no tracto corticospinal medular^{11, 14, 16, 17}, como o encontrado no nosso paciente. Waragai e col.¹¹ descrevem hipersinal pronunciado em T1 no tracto corticospinal medular em 8/14 e na cápsula interna em 2/14 pacientes com ELA.; Segawa¹³ descreve o mesmo hipersinal em T1 na cápsula interna em 62% dos casos estudados. Não encontramos referências de hipossinal em T1 na medula espinal, como verificado no nosso paciente. Para nós parece claro que as alterações da RNM na ELA devem correlacionar-se com o tempo de evolução e o grau de destruição dos motoneurônios.

O que fazer a partir do momento em que estamos frente a um paciente com uma apresentação clínica no mínimo incomum, o surpreendente encontro de provável imunoprodução intratecal contra o HV I e achados de RNM não esclarecedores? O emérito professor Décourt¹⁸ afirma: “É sabido que na atividade clínica há um indivíduo que se entrega, quase sem reservas, a quem credita capacidade de apoio, e outro que deve atuar sempre com todas as suas armas de auxílio. E o objetivo fundamental é a qualidade de vida do primeiro”. Nossa opção de administrar aciclovir para o paciente foi embasada na mais singela prática da medicina: devemos sempre tratar, algumas vezes diagnosticar e jamais prognosticar. O tratamento da ELA com o riluzole é apenas mais uma possibilidade que parece não ser das mais animadoras^{2,19}. O uso de ceftriaxona, como era de se esperar, mostrou-se absolutamente desprovido de benefícios²⁰.

Não pretendemos ser estudiosos do assunto e muito menos pretendemos estar descobrindo uma doença nova. Tivemos sim a intenção de tentar ajudar nosso paciente. O relato do caso passou a ser uma obrigação para com os colegas e estamos assumindo o compromisso de uma comunicação posterior da evolução do paciente.

Agradecimentos - Ao Dr. Mário Wilson Iervolino Brotto, que realizou a eletroneuromiografia. À equipe do Laboratório de Neurodiagnóstico, que realizou os exames de LCR e o estudo da função da barreira hemato-encefálica. À equipe da PLANI que realizou a RNM. E finalmente aos dois assessores (“Referees”) anônimos do Arquivos de Neuro-Psiquiatria, que tão criteriosamente analisaram o presente estudo e apresentaram sugestões valiosas.

REFERÊNCIAS

1. Godoy JM, Oliveira MA, Moraes JB Neto, et al. Esclerose amiotrófica esporádica: critérios diagnósticos. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:236-242.
2. Bromberg MB. Inclusionary diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *World Neurol* 1997;12:11-13.
3. Chin RH, Ross BC, Taylor KI, Yung AP, Johnson PD. Chronic meningitis due to herpes simplex virus in an immunocompetent host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:650-653.
4. Cornford ME, McCormick GF. Adult-onset temporal epilepsy associated with smoldering herpes simplex 2 infection. *Neurology* 1997;48:425-430.
5. Irkec C, Ustacelebi S, Ozalp K, Ozdemir C, Idriso HA. The viral etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Mikrobiyol Bul* 1989;23:102-109.
6. Sharief MK, Hentges R, Ciardi M. Intrathecal immune response in patients with the post-polio syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:749-755.
7. Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, Farb RI, Ang LC, Gawal MJ. Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology* 1995;194:263-270.
8. Imon Y, Yamaguchi S, Yamamura Y, Tsuji S, Kajima T, Ito K. Low intensity areas observed on T2-weighted magnetic resonance imaging of the cerebral cortex in various neurological diseases. *J Neurol Sci* 1995;134(Suppl):27-32.
9. Ishikawa K, Nagura H, Yokota T, Yamanouchi H. Signal loss in the motor cortex on magnetic resonance images in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1993;33:218-222.
10. Iwasaki Y, Ikeda K, Shiojima T, Tagaya M, Kurihara T, Kinoshita M. Clinical significance of hypointensity in the motor cortex on T2-weighted images. *Neurology* 1994;44:1881.
11. Waragai M, Shinotoh H, Hayashi M, Hattori T. High signal intensity on T1 weighted MRI of the anterolateral column of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:88-91.
12. Abe K, Yorifuji S, Nishikawa Y. Reduced isotope uptake restricted to the motor area in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroradiology* 1993;35:410-411.
13. Segawa F. MR findings of the pyramidal tract in amyotrophic lateral sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:835-844.
14. Terao S, Sobue G, Yasuda T, Kachi T, Mitsuma T. The corticospinal tract lesion of amyotrophic lateral sclerosis: magnetic resonance imaging of the spinal cord. *Rinsho Shinkeigaku* 1994;34:865-869.
15. Yagishita A. MR imaging of the brain of amyotrophic lateral sclerosis. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35:1554-1556.
16. Terao S, Sobue G, Yasuda T, Kachi T, Takahashi M, Mitsuma T. Magnetic resonance imaging of the corticospinal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;133:66-72.
17. Carella F, Grisoli M, Savoiaro M, Testa D. Magnetic resonance signal abnormalities along the pyramidal tracts in amyotrophic lateral sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:511-515.
18. Décourt LV. O doente e a técnica na medicina atual. Ponto e Vírgula (Boletim FMUSP) 1995;33:2-3.
19. Bensinon G, Lacomblez L, Meininger V, and The ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1994;330:585-591.
20. Carod Artal FJ, Perez Lopez-Fraile I, Gracia Naya M, Giron Mombiola JA. Fracaso del tratamiento empirico con ceftriaxona em la enfermedad de la motoneurona. *Neurologia* 1994;9:29-31.