

Tetraplegia flácida em doente com SIDA

Flaccid quadriplegia in an AIDS patient

H. Costa *, R. Matos *, E. Teófilo **,
C. Aguiar ***, J. A. Poole da Costa ****

Resumo

Os autores descrevem o caso clínico de um doente de 29 anos, sexo masculino, heterossexual toxicodependente EV a opiáceos, com o diagnóstico de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) efectuado 10 meses antes. Foi internado pela primeira vez no Serviço por intoxicação voluntária com isoniazida (13,5 g) e rifampicina (27 g), sem complicações, tratada com megadoses de piridoxina (5 g). Um mês depois, desenvolveu-se, em quatro dias, tetraplegia flácida ascendente e progressiva com nível de sensibilidade em D4 e insuficiência respiratória.

O exame do liquor revelou pleocitose com predomínio de polimorfonucleares (PMN), aumento da concentração de proteínas e padrão francamente inflamatório com síntese intratecal de imunoglobulinas (Igs).

Os estudos complementares efectuados inicialmente não permitiram identificar nenhum agente patogénico associado, embora se tenha verificado tardiamente (3 meses) o aparecimento de IgM + para citomegalovírus (CMV).

O estudo tomográfico computadorizado da coluna cervical revelou aumento das dimensões dos segmentos médio/alto da medula cervical com obliteração parcial do espaço subaracnóide a nível de C3.

Os potenciais evocados somato-sensitivos e o estudo electromiográfico mostraram um bloqueio de condução medular e a existência de uma polineuropatia periférica sensitivo-motora com componente desmielinizante.

São discutidos os principais diagnósticos diferenciais a colocar perante este quadro clínico, concluindo-se como provável a existência de mielorradiculopatia a CMV com polineuropatia periférica

associada, em contexto de infecção avançada pelo VIH.

Palavras chave: tetraplegia, SIDA, mielorradiculopatia, polineuropatia periférica, CMV.

Abstract

A 29 years old heterosexual caucasian male, former intravenous drug users, HIV 1+, with AIDS diagnosed 10 months before (pulmonary tuberculosis - CDC C3) was admitted in our ward for the first time in November 93 with a voluntary intoxication with isoniazid (13,5 gr) and rifampin (27 gr). He was treated with high doses of pyridoxine (5 gr) without any immediate complications.

One month later an ascending progressive flaccid quadriplegia requiring mechanical ventilation was developed in four days. He had fever, meningeal irritation signs, no cognitive impairment and sensory anaesthesia below T4 level. CSF showed pleocytosis with predominant polymorphonuclear leukocytes, elevated protein, and IgA intrathecal synthesis. The immunological serum and CSF examination gave no evidence of recent infection with herpes virus, *Toxoplasma gondii* or *Cryptococcus neoformans* direct and cultural CSF examination revealed no acid-fast bacilli.

The CT scan revealed cervical spinal cord enlargement with partial subarachnoidal space obliteration at C3 level. The somatosensory evoked responses suggested spinal cord blocking. The electromyography revealed a peripheral polyneuropathy with a demyelinating component.

The patient was initially treated with gancyclovir without clinical improvement and, in face of the results mentioned above, corticoid therapy was instituted.

Four months later there was a partial recovery (upper limbs muscular strenght grade 3, lower limbs grade 1, autonomous breathing and T10 sensory level). At this time, repeated immunological serum examination revealed IgM positive for CMV in two determinations.

The authors admit, on the basis of the clinical and CSF pathern, a cytomegalovirus radiculomyelopathy with associated peripheral polyneuropathy in the context of advanced stage HIV infection (AIDS CDC C3).

Key words: quadriparesia, AIDS, radiculomyelopathy, peripheral polyneuropathy, CMV.

Introdução

As complicações neurológicas são frequentes nos doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana

* Assistente Eventual de Medicina Interna
** Interno do Internato Complementar Medicina Interna
*** Interno do Internato Geral
**** Chefe de Serviço de Medicina Interna
Serviço 3 de Medicina Interna do Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

(VIH) e constituem uma causa importante de mortalidade e morbidade.

A disfunção do sistema nervoso periférico (SNP) tem sido descrita em 9 a 16% dos doentes com SIDA ^{1,2}. De entre os quadros descritos, a polirradiculomielopatia constitui uma entidade rara, ocorrendo em menos de 1 % dos casos ³.

Das várias séries referidas na literatura têm sido sistematicamente excluídos os doentes com outras potenciais causas de envolvimento do SNP, nomeadamente a exposição a substâncias com acção reconhecidamente neurotóxica, como a isoniazida ^{3,4}.

Em cerca de um terço dos casos, estas complicações são causadas por patogénios secundários, tais como os vírus do grupo herpes ^{1,2}. O CMV, em particular, tem sido frequentemente apontado como responsável por quadros neurológicos em doentes imunocomprometidos ⁵.

Descrevemos o caso de um doente com SIDA que apresenta um quadro de mielorradiculite cervical de instalação aguda e polineuropatia periférica associada em que o padrão clínico é muito sugestivo de infecção a CMV. O interesse desta apresentação é devido não só à raridade deste tipo de situações, mas também ao envolvimento medular alto (cervical), dado que na esmagadora maioria dos casos descritos há um envolvimento preferencial da região lombossagrada, embora o exame necrópsico revele, com certa frequência, o envolvimento torácico e cervical ⁵.

Caso clínico

J.F.P.R., 29 anos, sexo masculino, raça eurocaucasiana, toxicod dependente E.V. a opiáceos (heroína), heterossexual com múltiplos contactos não protegidos.

Em Fevereiro de 1993, foi detectada seropositividade para VIH1, na sequência de diagnóstico de tuberculose pulmonar, sendo submetido a terapêutica específica quádrupla (INZ + RMP + ETB + PZN), durante quatro meses, e dupla (INZ + RMP) durante cinco meses. Negava história anterior de outras infecções oportunistas e não fazia terapêutica anti-retroviral ou profiláctica.

Foi admitido pela primeira vez no nosso Serviço a 26/11/1993, por intoxicação voluntária com isoniazida (13,5 g) e rifampicina (27 g). Não houve complicações imediatas (convulsões, depressão do estado de consciência ou respiratória) nem alterações da função hepática. Foi submetido a terapêutica com megadoses de piridoxina (5 g) e às 48 horas teve alta, a pedido, clinicamente bem.

A 26/12/1993, recorreu ao Serviço de Urgência do nosso hospital por quadro de febre (38º C) e paraparesia flácida de instalação súbita (\pm 12 horas) com compromisso de esfíncteres.

Negava sintomatologia sugestiva de infecções recentes (em particular respiratórias ou gastrintestinais) ou erupções cutâneas.

À observação, apresentava-se febril, com sinais de irritação meníngea (rigidez da nuca e Kernig) e funções nervosas superiores conservadas. Era evidente a existência de uma tetraparesia (força muscular grau 2 nos MI e grau 4 nos MS) com hiporreflexia e nível de sensibilidade em D8 (hipostesia à picada). O exame dos fundos oculares revelava papilas de bordos esfumados, sobretudo o lado nasal. Não se detectaram outras alterações, nomeadamente aspectos sugestivos de retinite a CMV. Do restante exame objectivo, havia a referir a existência de candidíase oral extensa, onicomucose generalizada e poliadenopatias cervicais, axilares e inguinais, de pequenas dimensões e com características inflamatórias.

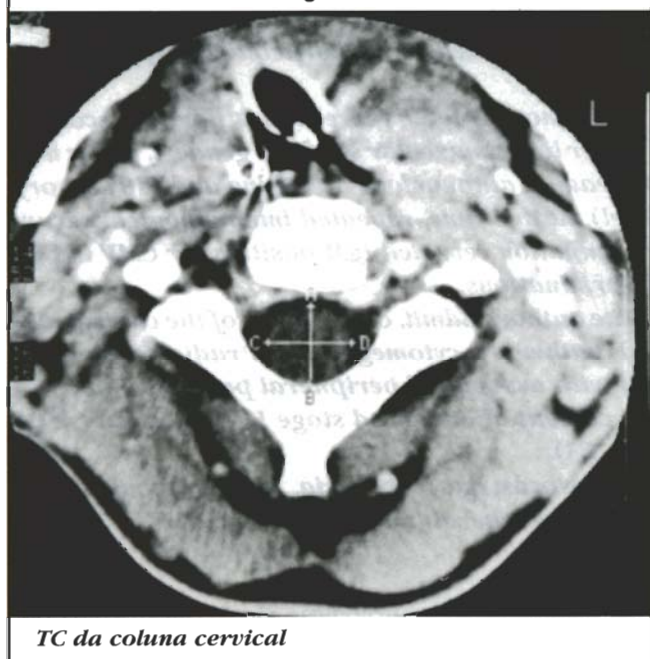
Em relação aos exames complementares efectuados, havia a referir leucócitos 5400/mm³ com 77,9% de neutrófilos e 16,2% de linfócitos; hemoglobina, 13,5 g/dl, V.S. 75 mm na 1ª hora; no LCR havia 99,6 células, com predomínio de PMN, proteínas de 253 mg/dl e glucose 53 mg/dl (glicemia, 159 mg/dl).

O estudo tomográfico computadorizado (TC) crânio-encefálico e da coluna dorsal, bem como a ressonância magnética nuclear da coluna dorsal (com gadolinium) não revelaram alterações.

O quadro evoluiu de forma rápida ascendente e progressiva, culminando, ao quarto dia (30/12), em tetraplegia flácida com arreflexia osteotendinosa, nível de sensibilidade em D4, disfagia e insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica.

Concomitantemente, constatou-se: a) quadro de miosite sem tradução clínica, com elevação das enzimas musculares, sendo os valores máximos de CPK 1719 U/L, TGO 104 U/L, LDH 697 U/L e aldolase 16,9 U/L (valores de referência 1,2 - 7,6); b) quadro de miocardite traduzido

Figura 1



por taquicardia persistente, alteração do ritmo cardíaco com extrasístolia supraventricular frequente e ritmo auricular esquerdo baixo, apagamento do 1º som cardíaco, aumento da fracção MB do CPK e alargamento da silhueta cardíaca. O estudo ecocardiográfico revelou hipocinesia da porção basal e mediana do septo, com cavidades cardíacas no limite superior do normal e de contractibilidade diminuída. Não havia envolvimento valvular ou pericárdico.

Dos estudos complementares realizava-se hemoglobina 13,5 g/dl com hematócrito 37,6%; leucócitos 6000/mm³ com 88,5% de neutrófilos e 6,4% de linfócitos (384/mm³); plaquetas 111000/mm³.

O exame do liquor revelou 75 células sem predomínio, proteínas 217 mg/dl, glucose 46 mg/dl (glicemia 110), ADA 2,5 U/L. O exame bacteriológico directo e cultural, a pesquisa de BAAR e Lowenstein, a pesquisa de antigénio (Ag) para *Cryptococcus*, VDRL e TPHA foram negativos. O estudo imunolectroforético das proteínas no sangue e liquor apresentava um padrão francamente inflamatório, com presença de bandas oligoclonais, profunda lesão da barreira hemato-encefálica e síntese intratecal de Igs dominante para IgA. As pesquisas de anticorpos (Ac) para os vírus do grupo herpes (HSV 1 e 2, CMV, EBV e VZV) e para toxoplasma foram negativas no sangue e liquor, em duas determinações seriadas. O Ac para o vírus da hepatite C era positivo e havia cicatriz imunológica de infecção pelo vírus da hepatite B (AcHBs+ e AcHbc+). No que diz respeito ao estadiamento da infecção a VIH, apresentava anergia cutânea, β 2-microglobulina 4.9 mg/dl no soro (VR: 0,7 / 3,4) e contagem de CD4 de 103 cél / mm³ e CD4 / CD8 de 0,22. Foi repetida a TC crânio-encefálica, que se manteve sem alterações. A TC da coluna cervical (30.12.93) revelou aumento das dimensões da medula nos segmentos alto / médio, especialmente no sentido sagital, com obliteração parcial do espaço subaracnóide a nível de C3. Não havia sinais de compressão extrínseca (Fig. 1).

Os potenciais evocados somatossensitivos mostraram a existência de bloqueio medular alto (cervical) e atraso da condução nervosa a nível das raízes e dos nervos periféricos, com condução cortical normal. O electromiograma (EMG) foi sugestivo de polineuropatia periférica sensitivo-motora predominante nos membros inferiores, com evidente componente desmielinizante.

Dada a forte suspeita de infecção a CMV, foi iniciada de imediato terapêutica com ganciclovir na dose de 10 mg/Kg/dia, que se manteve durante 14 dias, sendo então suspensa após conhecimento da inexistência de Ac+ para o CMV. Ao sétimo dia de evolução (03.01.94), foi igualmente iniciada corticoterapia sistémica (prednisona 90 mg / dia). Em termos de evolução clínica, o doente manteve inicialmente alguma instabilidade hemodinâmica, verificando-se aos 8-10 dias normalização das enzimas musculares e regressão da miocardite. A ventilação mecânica foi

prolongada até 06.02.94 devido a várias infecções nosocomiais e colonização da árvore brônquica por *P. aeruginosa* multirresistente. O quadro neurológico continuou a progredir com subida do nível de sensibilidade para D2 - D3, registando-se compromisso da sensibilidade postural e vibratória nos quatro membros. Nunca se verificou alteração das funções nervosas superiores e os exames fundoscópicos seriados foram sempre negativos para retinite a CMV. Às 3/4 semanas de evolução, surgiram parestesias dolorosas e disestesias a nível dos membros superiores, região cervical e terço superior do tronco (acima da linha mamilar) com fraca resposta à terapêutica com amitriptilina e carbamazepina. No início da 3ª semana, verificou-se melhoria lenta e progressiva, com recuperação de alguma força muscular nos membros superiores, reaparecimento dos reflexos osteotendinosos (ROT), primeiro nos membros superiores e depois nos inferiores, com Babinsky bilateral e descida do nível de sensibilidade para D5 - D6. Após primeira tentativa de "desmame" de corticoterapia, houve agravamento neurológico, o que leva à administração de pulsos de metilprednisolona com retorno à dose inicial, que mais tarde foi lentamente reduzida, prolongando-se a sua duração 3 meses. A TC da coluna cervical de controlo, efectuada um mês após o início do quadro, foi normal.

Em Abril de 94 (4º mês), o doente mantinha tetraparesia flácida (F. musc. grau 3 MS grau 1 MI) com amiotrofia predominante nos membros inferiores, ROT praticamente normais, mantendo Babinsky bilateral e nível de sensibilidade em D10. Nesta altura, foi repetida a pesquisa de Ac para os vírus do grupo herpes, sendo o IgM positivo para o CMV no soro, em duas determinações seriadas, mantendo-se negativo no liquor. Pouco tempo depois, o doente tem alta, passando a regime ambulatorio, não sendo infelizmente possível manter terapêutica de reabilitação que efectuava desde o início, por dificuldades várias. Ao oitavo mês de evolução, o doente continuava tetraparético, agora com marcada espasticidade dos membros inferiores, amiotrofia generalizada e o mesmo nível de sensibilidade.

Discussão

O doente apresentava um quadro de tetraplegia flácida arreflexica de evolução rápida, ascendente e progressiva, acompanhada, no início, de febre e sinais meníngeos. A presença de um nível de sensibilidade e o compromisso precoce de esfínteres exclui logo à partida a síndrome de Guillain-Barré, sugerindo a existência de uma lesão medular que os exames complementares de diagnóstico localizam a nível da coluna cervical alta/média (C3).

O padrão de alterações encontradas no liquor (pleocitose com predomínio de PMN e aumento das proteínas), a exclusão da existência de compressão medular extrínseca, bem como as manifestações associadas (elevação

das enzimas musculares e miocardite) apontam para uma etiologia sistémica inflamatória/infecciosa do quadro. Uma vez excluídas a infecção bacteriana, tuberculose, sífilis, toxoplasmose e criptococose, restava a etiologia viral como mais provável. Os vírus mais frequentemente associados a este tipo de manifestações, em contexto de infecção a VIH, são os vírus do grupo herpes ^{6 a 9}. A infecção a herpes zoster era pouco provável, do ponto de vista clínico, dada a inexistência de erupção cutânea característica. Apesar de as observações seriadas dos fundos oculares serem negativas para retinite a CMV, tal facto não contraria a existência de infecção por este agente. Embora inicialmente a serologia fosse negativa, verificou-se uma viragem tardia (3 meses) com IgM+ para CMV em duas determinações seriadas, o que poderá estar relacionado com o início precoce de corticoterapia e a sua prolongada duração. A persistência de negatividade no liquor não contraria esta hipótese. Dada a frequência de infecção a CMV nos doentes imunocomprometidos e o padrão de alterações encontradas no liquor, consideramos esta etiologia como a mais provável ^{3, 10, 11}.

Os estudos neurofisiológicos efectuados confirmam a existência de lesão medular cervical e evidenciam uma polineuropatia periférica associada, com carácter desmielinizante, que não constitui um factor dominante no quadro clínico, dada a evolução verificada, com aparecimento de espasticidade tardia. Poderá ser devida à própria infecção a CMV, tendo sido descrita a sua elevada prevalência nas polirradiculomielopatias a CMV ^{4, 10 e 11}.

Não podemos, no entanto, esquecer o próprio neuropatismo do VIH ou mesmo o efeito tóxico cumula-

tivo da isoniazida e piridoxina. Apesar disso, não há, neste caso, quaisquer queixas sensitivas a nível dos membros inferiores ou um componente axonal no EMG, o que é considerado típico destas situações. Para o diagnóstico definitivo seria necessário o critério histopatológico que aqui é impossível, visto que não foram efectuadas biópsias ³.

A instituição precoce de terapêutica com ganciclovir está de acordo com a maioria dos autores que defendem este tipo de abordagem neste contexto clínico. A sua curta duração é questionável, uma vez que é frequentemente referida a persistência de agravamento neurológico até às 2 semanas ^{9 a 11}. A corticoterapia tem sido utilizada como alternativa terapêutica, quando existe um franco componente inflamatório, com bons resultados. Neste doente, a reduzida melhoria do quadro neurológico leva-nos a questionar se estará relacionada com a corticoterapia ou com a própria evolução natural do processo patológico de base.

Conclusões

1. Apesar da ausência do critério histopatológico, consideramos que o quadro clínico é muito sugestivo de radiculomielopatia a CMV.

2. O diagnóstico rápido e a instituição precoce de terapêutica são importantes para impedir a progressão do défice neurológico.

3. A terapêutica de suporte, em particular a reabilitação, constitui um factor adjuvante fundamental para promover a recuperação neurológica e evitar o aparecimento de sequelas, melhorando, assim, a qualidade de vida do doente.

Bibliografia

1. McArthur JC. Neurologic manifestations of AIDS. *Medicine* 1987; 66 (6): 407 - 437
2. Miller RG. Neuropathies and myopathies complicating HIV Infection. *J Clin Aphresis* 1991; 6 (2): 110 - 121.
3. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff R. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 372 - 381.
4. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988; 38: 794 - 796.
5. Tucker T, Dix RD, Katzen C, Daves RL, Schmidley JW. Cytomegalovirus and Herpes Simplex virus ascending myelitis in a patient with Acquired immune deficiency Syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 74 - 79.
6. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefeld J, Crumacker III CS. Progressive polyradiculopathy in Acquired immune deficiency Syndrome. *Neurology* 1986; 36: 912 - 916.
7. Farkkila M, Koskiniemi M, Vaheri A. Clinical spectrum of neurological herpes simplex infection. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 325 - 328.
8. Marbert G, Pfister J, Gerber H. Síndrome lomboradicular na infecção por HIV. *Rheuma* 1993; 6: 17 - 23.
9. Cohen BA, McArthur JC, Grahmans S, Patterson B, Glass JD. Neurologic prognosis of Cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS. *Neurology* 1993; 43: 493 - 499.
10. So YT, Olney RK. Acute lumbosacral polyradiculopathy in Acquired immune deficiency Syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol* 1994; 35: 53 - 58.
11. Said G, Lacroix C, Chemouilli P, Goulon-Goeau C et al. Cytomegalovirus neuropathy in acquired immune deficiency syndrome : a clinical and pathological study. *Ann Neurol* 1991; 29: 139 - 146