

Reporte de caso

Jaime Iván Castro-Macías,¹
Gabriel Santos-Vázquez,²
Marcos Oswaldo Díaz-
Campos,² Iván Quijas-
Aldana,² Ricardo García-
Cáarez.¹

¹Servicio de Neurociencias, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto. México.

²Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato, León, Gto. México.

Palabras clave

Esclerosis lateral amiotrófica, embarazo, enfermedad de neurona motora, neurodegeneración.

Esclerosis Lateral Amiotrófica y Embarazo, una asociación poco común

Amyotrophic Lateral Sclerosis during pregnancy an uncommon association

Resumen

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, con afección de las neuronas motoras superior e inferior, caracterizada por debilidad, atrofia y fasciculaciones. La asociación de ELA y embarazo tiene baja prevalencia debido a las características demográficas de la enfermedad.

Caso clínico: Mujer de 29 años, sana, la cual acude a consulta en la semana 29 de gestación manifestando debilidad progresiva, hipotrofia distal y disfagia. A la exploración signos de afección de motoneurona superior e inferior en segmentos cervical, bulbar, torácico y lumbar. El embarazo se desarrolló sin complicaciones; control prenatal adecuado, y resolución del embarazo por cesárea.

Conclusión: El embarazo podría estar asociado al desarrollo de una ELA latente debido a factores hormonales relacionados al aumento de los progestágenos, los cuales disminuirían el efecto neuroprotector de los estrógenos, siendo el gatillo de la enfermedad. El parto vaginal se ve facilitado, pero el compromiso respiratorio determinaría la vía cesárea.

Abstract

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that shows a combination of upper and lower motor neurons signs and symptoms. The association of ALS and pregnancy has low prevalence due to demographic characteristics of the disease.

Case: A 29-year-old woman, healthy, who comes to the clinic at week 29 of gestation, manifests progressive weakness, distal hypotrophy, and dysphagia. On examination signs of upper and lower motor neuron with involvement in cervical, bulbar, thoracic and lumbar segments. The pregnancy developed without complications; adequate prenatal control, and cesarean section as resolution of pregnancy.

Keywords

Amyotrophic lateral sclerosis, pregnancy, motor neuron disease, neurodegeneration.

Conclusion: Pregnancy may be associated with the development of latent ALS due to hormonal factors related to the increase of progestogens, which would decrease the neuroprotective effect of estrogens, being the trigger of the disease. Vaginal delivery is facilitated, but respiratory compromise would determine the cesarean delivery.

Correspondencia:

Dr. Jaime Iván Castro Macías
Servicio de Neurociencias, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Gto. México.
Boulevard Milenio 130, San Carlos la Roncha, 37660 León, Guanajuato
Tel: +52 477 267 2000
Correo-electrónico: JICM772003@yahoo.com.mx

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por pérdida progresiva de neuronas motoras superior e inferior manifestado por debilidad progresiva, atrofia, espasticidad, fasciculaciones y reflejos anormales con una supervivencia de 3 a 5 años posterior al diagnóstico.¹ La incidencia es mayor en hombres con relación de 1.2-1.5:1; la edad de inicio suele ser entre la quinta a sexta década de la vida.^{1,2} La ELA durante el embarazo es poco común, sólo 18 casos se han descrito a nivel mundial.³⁻¹³ En México, es el segundo caso reportado.¹⁴ La serie más grande de esta asociación se describió en la isla de Guam en 1956 con una mayor prevalencia de la variante familiar de la enfermedad.^{6,15} A continuación describimos un caso.

Reporte de caso

Mujer, diestra, primigesta, 29 años, sin historia familiar de enfermedades neuromusculares, consumo de fármacos o exposición a tóxicos, se documentó diabetes pregestacional en la semana 14. A las 29 semanas de embarazo acude a valoración por debilidad asimétrica de predominio en extremidades superiores, iniciando los síntomas 1 mes previo al diagnóstico del embarazo; involucrando las extremidades inferiores 3 meses después; además de disfagia y disartria espástica. En la exploración física abdomen globoso con producto único vivo de presentación cefálica, frecuencia cardíaca fetal de 140 latidos por minuto. A la exploración neurológica disartria espástica, disfagia, afección del fenómeno de Vernet. Fuerza muscular 3/5 proximal y 4/5 distal en extremidades superiores; inferiores 4/5 proximal y distal en la escala del Medical Research Council (MRC). Además, atrofia generalizada de predominio distal (Manos de Aran-Duchenne). Espasticidad, hiperreflexia generalizada, respuesta plantar extensora (Babinski), Hoffman y Tromner bilateral. Los estudios de laboratorios básicos, perfil tiroideo, análisis citoquímico, citológico, cultivos

del líquido cefalorraquídeo (LCR) fueron normales. VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) y VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) fueron negativas. No se encontraron anticuerpos antigangliósidos (GM1). La resonancia magnética (RM) de encéfalo y medula espinal fueron normales. La electromiografía (EMG) mostro un patrón neurono-neuropático con denervación aguda y crónica, así como afección indirecta de la neurona motora superior por facilitación de ondas F. Estos hallazgos apoyan el diagnóstico de ELA definida, de acuerdo con los criterios revisados de El Escorial y Airlie House, con apoyo neurofisiológico en los criterios de Awajishima.¹⁶

La resolución del embarazo fue vía cesárea, utilizando anestesia regional; obteniéndose producto único vivo. La evolución de la paciente durante el puerperio fue tórpida debido a que presentó compromiso respiratorio treinta días después del evento obstétrico; ameritó manejo avanzado de la vía aérea, sin embargo, presentó paro cardiorrespiratorio y muerte. El desarrollo del producto fue normoevolutivo desde el nacimiento hasta los primeros 6 meses de seguimiento post natal.

Discusión

A pesar de la baja prevalencia, los factores hormonales tienen un impacto en la incidencia, así como en la evolución de la enfermedad. Los estrógenos poseen un efecto neuroprotector, no sólo en ELA, también en Alzheimer y Parkinson.³ Los posibles mecanismos de neuroprotección de estas hormonas, están relacionados con la potenciación de la liberación de neurotrofinas, así como la interacción con diversos neurotransmisores.¹⁷ Recientemente, se han descrito las vías moleculares de neuroprotección mediada por los estrógenos a través de la inactivación del complejo NADPH-oxidasa y reducción del daño oxidativo en las motoneuronas.¹⁸ A pesar de esto, se ha observado que los efectos de los estrógenos son contrastantes respecto a su efecto neuroprotector. En un grupo de mujeres posmenopáusicas

quienes recibieron terapia de reemplazo hormonal se documentaron signos tempranos de la enfermedad sin un impacto en el inicio y la progresión de los síntomas relacionados con ELA.¹⁷ La teoría propuesta respecto a esta falla en la neuroprotección es atribuida a que los receptores para estrógenos se localizan en el asta dorsal de la médula espinal, mientras que los receptores para andrógenos se localizan en las neuronas motoras de la misma.¹⁷ Sin embargo, la exposición a estrógenos y progestágenos exógenos, por el uso de anticonceptivos hormonales combinados y terapia de reemplazo hormonal, disminuye el riesgo de desarrollar ELA.¹⁹

Por otro lado, también se ha observado que cada año extra del periodo reproductivo en la mujer, debido a la mayor exposición de estrógenos endógenos, disminuye el riesgo de desarrollar ELA, aumentando la sobrevivencia.²⁰ En estudios *in vitro*, el pretratamiento con estrógenos protegió las neuronas corticales de la toxicidad por glutamato.²¹ Ratones transgénicos, portadores de la mutación en el gen SOD-1, los cuales fueron ovariectomizados, se aceleró la progresión de la enfermedad y hubo una disminución en la sobrevivencia; mientras otro grupo de ratones ovariectomizados los cuales fueron tratados con 17β -estradiol, la progresión de la enfermedad disminuyó significativamente.²²

Es importante la consideración de los altos niveles de progesterona durante el embarazo, ya que en estudios *in vitro*, se observó que esta hormona disminuye la expresión del receptor de estrógenos en los cultivos neuronales, por lo tanto, decrementa los efectos neuroprotectores de los estrógenos, independiente de la concentración de estos últimos.²³ Sin embargo, en mujeres no embarazadas, se ha demostrado que los niveles endógenos de progesterona están correlacionados con un mejor pronóstico y sobrevivencia de los pacientes con ELA, ya que poseen un efecto neuroprotector y promielinizante.²⁴ El mecanismo propuesto se debe a activación de la autofagia en los astrocitos corticales. En modelos murinos la autofagia inducida por la progesterona en las neuronas medulares las protege de la neurodegeneración inducida por la mutación en el gen G93A-SOD125.

Las concentraciones relativamente mayores de progesterona respecto las de estrógeno durante el embarazo, pudieran estar relacionadas con los mecanismos propuestos previamente para desencadenar ELA durante la gestación, ya que en los modelos más desarrollados se ha descrito que las vías moleculares de neuroprotección en esta enfermedad son mediadas principalmente por estrógenos.¹⁸

Además del potencial efecto hormonal, la activación de citocinas y la neuroinflamación mediada por otras vías puede incrementar la susceptibilidad a desarrollar ELA durante el embarazo, ya que, durante este estado, se produce un aumento en la concentración de citocinas que tienen un efecto tóxico en las neuronas motoras en pacientes susceptibles.²⁶ Estas neuronas pueden degenerar si además poseen mutaciones en el gen SOD-1 u otras moléculas neuroprotectoras como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), ya que polimorfismos en el gen de esta molécula se encuentran relacionados con el desarrollo de ELA durante el embarazo.²⁷ Basados en estos hallazgos, se podría especular que el embarazo pudiera actuar como gatillo para una ELA preexistente, pero clínicamente silente en pacientes susceptibles genéticamente. Además de factores epigenéticos involucrados.^{28,29}

Se han reportado diferencias fenotípicas, en los hombres predominan las variantes espinales, mientras que en la mujer lo hacen las variantes bulbares.³⁰ Una posible explicación se debe a la vulnerabilidad de los nervios craneales bulbares, relacionado al incremento de la expresión del receptor para N-metil-D-aspartato (NMDA), el cual es promovido por actividad estrogénica, lo que favorece la toxicidad por glutamato.³¹

Durante el embarazo, hay un aumento fisiológico en los requerimientos ventilatorios del 40%. Debido a que el embarazo produce un deterioro de la función respiratoria relacionado al crecimiento uterino.⁴ Por lo tanto, en pacientes con esta asociación, se requiere soporte ventilatorio durante el periodo gestacional y parto;¹² especialmente en casos avanzados de la enfermedad, ya que hay una

limitación en la reserva respiratoria con respecto a la función diafragmática.⁴

El tratamiento durante estadios avanzados representa un problema serio. El compromiso bulbar además de afectar la respiración afecta la deglución, adicionado al hipermetabolismo fisiológico, lo cual induce malnutrición y caquexia en estadios finales.⁴ El tratamiento con riluzole es considerado clase C durante el embarazo, debido a efectos teratogénicos reportados en pruebas con animales. Sin embargo, el riesgo en humanos no ha sido evaluado en estudios clínicos apropiados. Se tiene el reporte de una mujer con ELA durante el embarazo, la cual recibió este tratamiento sin efectos deletéreos en el producto.³²

La anestesia regional ofrece ventajas respecto a la general, ya que disminuye la intensidad del dolor, mientras que preserva la función bulbar.¹⁰

No hay un consenso respecto a la resolución del embarazo vía vaginal o cesárea. Debido a que la musculatura uterina no está afectada, pero sí la del piso pélvico, la cual carece de tono, esto podría facilitar el parto vía vaginal. Debido a que la sensibilidad está preservada en la ELA, la paciente no tendría dificultad en percibir las contracciones uterinas.³² El compromiso bulbar y de la musculatura respiratoria determinaría la resolución del embarazo vía cesárea.^{3,15}

Respecto a la asociación de ELA y embarazo, la frecuencia de malformaciones congénitas sólo se han reportado dos casos, anencefalia y paladar hendido, sin embargo, no ha sido determinado si poseen una relación directa con la ELA.^{6,15}

Conclusiones

La asociación de ELA y embarazo es poco común, la sospecha diagnóstica es importante, sin embargo, ante datos de afección de neurona motora superior e inferior se debe tener en consideración, ya que impacta en el cuidado gestacional de la madre y el producto, así como en la resolución del mismo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que en este artículo no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico.

Referencias

1. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377(9769):942-55.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1182-94.
3. Chiò A, Calvo A, Di Vito N, Vercellino M, Ghiglione P, Terreni AA, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis associated with pregnancy: report of four new cases and review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord*. 2003;4(1):45-48.
4. Sarafov S, Doitchinova M, Karagiozova Z, Slancheva B, Dengler R, Petri S, *et al.* Two consecutive pregnancies in early and late stage of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(5-6):483-6.
5. Scalco RS, Vieira MC, da Cunha Filho EV, Lago EG, da Silva IG, Becker J. Amyotrophic lateral sclerosis and riluzole use during pregnancy: A case report. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13(5):471-2.
6. Huston J, Lingenfelder J, Mulder D, Kurland L. Pregnancy complicated by amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1956;72(1):93-9.
7. Levine MC, Michels RM. Pregnancy and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1977;1(4):408.
8. Lupo VR, Rusterholz JH, Reichert JA, Hanson SA. Amyotrophic lateral sclerosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1993;82(4):682-5.
9. Vincent O, Rodriguez-Ithurralde D. Amyotrophic lateral sclerosis and pregnancy. *J Neurol Sci*. 1995;129:42-3.
10. Jacka MJ, Sanderson F. Amyotrophic lateral sclerosis presenting during pregnancy. *Anesth Analg*. 1998;86(3):542-3.
11. Sobrino-bonilla Y. Caring for a Laboring Women With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A CASE REPORT. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2004;29(4):243-7.
12. Leveck DE, Davies GA. Rapid progression of amyotrophic lateral sclerosis presenting during pregnancy: a case report. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27(4):360-2.
13. Ahmed WA, Morsy A, Hunter A. Motor neurone disease in pregnancy: A case report. *SCU-MJ*. 2008:137-9.
14. Martínez HR, Marioni SS, Ocañas CEE, Garza MTG, Moreno-Cuevas JE. Amyotrophic lateral sclerosis in pregnancy: clinical outcome during the post-partum period after stem cell transplantation into the frontal motor cortex. *Cytotherapy*. 2014;16(3):402-5.
15. Tyagi A, Sweeney B, Connolly S. Amyotrophic lateral sclerosis associated with pregnancy. *Neurol India*. 2001;49(4):413.
16. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr E, Logroscino G, Robberecht W, *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17071.
17. Rudnicki SA. Estrogen replacement therapy in women with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999;169(1):126-7.
18. Klemann CJHM, Visser JE, Van Den Bosch L, Martens GJM, Poelmans G. Integrated molecular landscape of amyotrophic lateral sclerosis provides insights into disease etiology. *Brain Pathol*. 2017; 28(2): 203-211.
19. Rooney JPK, Visser AE, D'Ovidio F, Vermeulen R, Beghi E, Chio A, *et al.* A case-control study of hormonal exposures as etiologic factors for ALS in women. *Neurology*. 2017;89(12):1283-1290.
20. de Jong S, Huisman M, Sutudja N, van der Kooi A, de Visser M, Schelhaas J, *et al.* Endogenous female reproductive hormones and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(2):507-12.
21. Singer CA, Figueroa-Masot XA, Batchelor RH, Dorsa DM. The mitogen-activated protein kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *J Neurosci*. 1999;19(7):2455-63.
22. Groeneveld G, Van Muiswinkel F, Sturkenboom J, Wokke J, Bär P, Van den Berg L. Ovariectomy and 17 β -estradiol modulate disease progression of a mouse model of ALS. *Brain Res*. 2004;1021(1):128-31.
23. Jayaraman A, Pike CJ. Progesterone attenuates oestrogen neuroprotection via downregulation of oestrogen receptor expression in cultured neurones. *J Neuroendocrinol*. 2009;21(1):77-81.
24. Monachelli GG, Meyer M, Rodríguez G, Garay L, Sica RE, De Nicola AF, *et al.* Progesterone and cortisol levels in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS): correlation with prognostic factors. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;6(1):167-173.

25. Kim J, Kim TY, Cho KS, Kim HN, Koh JY. Autophagy activation and neuroprotection by progesterone in the G93A-SOD1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis.* 2013;59:80-85.
26. Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol.* 2011;10(3):253-63.
27. Lunetta C, Sansone V, Penco S, Mosca L, Tarlarini C, Avemaria F, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in pregnancy is associated with a vascular endothelial growth factor promoter genotype. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):594-8.
28. Paez-Colasante X, Figueroa-Romero C, Sakowski SA, Goutman SA, Feldman EL. Amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and therapeutics in the epigenomic era. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(5):266-279.
29. Jimenez-Pacheco A, Franco JM, Lopez S, Gomez-Zumaquero JM, Leal-Lasarte MM, Caballero-Hernandez DE et al. Epigenetic mechanisms of gene regulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepigenomics in Aging and Disease.* 2017:255-275.
30. McCombe PA, Henderson RD. Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Genet Med.* 2010;7(6):557-70.
31. Fuller PI, Reddrop C, Rodger J, Bellingham MC, Phillips JK. Differential expression of the NMDA NR2B receptor subunit in motoneuron populations susceptible and resistant to amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 2006;399(1):157-61.
32. Kawamichi Y, Makino Y, Matsuda Y, Miyazaki K, Uchiyama S, Ohta H. Riluzole use during pregnancy in a patient with amyotrophic lateral sclerosis: a case report. *J Int Med Res.* 2010;38(2):720-6.