

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE  
Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências

JOANA CARVALHO DIAS

**AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA DIAGNÓSTICO DE  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTES COM DOENÇA DO  
NEURÔNIO MOTOR NA PRIMEIRA CONSULTA NEUROLÓGICA**

NITERÓI  
2019

JOANA CARVALHO DIAS

**AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA DIAGNÓSTICO DE  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTES COM DOENÇA DO  
NEURÔNIO MOTOR NA PRIMEIRA CONSULTA NEUROLÓGICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Castelo Branco Pupe

NITERÓI  
2019

Ficha catalográfica automática - SDC/BFM  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

D541a Dias, Joana Carvalho  
AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA DIAGNÓSTICO DE  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTES COM DOENÇA DO  
NEURÔNIO MOTOR NA PRIMEIRA CONSULTA NEUROLÓGICA / Joana  
Carvalho Dias ; Camila Pupe, orientadora. Niterói, 2019.  
68 f. : il.

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal Fluminense,  
Niterói, 2019.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22409/PPGMN.2019.m.11408471710>

1. Doença do neurônio motor. 2. Esclerose Lateral  
amiotrófica. 3. Doenças neuromusculares. 4. Produção  
intelectual. I. Pupe, Camila, orientadora. II. Universidade  
Federal Fluminense. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDD -

JOANA CARVALHO DIAS

**AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITORES PARA DIAGNÓSTICO DE  
ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA EM PACIENTES COM DOENÇA DO  
NEURÔNIO MOTOR NA PRIMEIRA CONSULTA NEUROLÓGICA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia/Neurociências da Universidade Federal Fluminense como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Aprovado em \_\_\_/\_\_\_/2019

**BANCA EXAMINADORA**

.....  
PROF. DR. OSVALDO J.M. NASCIMENTO

.....  
PROF. DR. BRUNO MATTOS COUTINHO

.....  
PROF. DR. EDUARDO RODRIGUES DAVIDOVICH

Dedico este trabalho aos meus pais, LUIZ ALBERTO E GENILCE, e ao meu irmão LUCAS, bases do meu porto seguro primário.

E em especial ao meu marido, PIETRO, pelo amor, carinho e cumplicidade diária. Obrigada pelo apoio incansável, e por tornar os meus dias mais alegres e leves.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à DEUS pelo dom da vida, e por poder fazer de cada dia um recomeço.  
A todos os meus eternos professores com quem tive o prazer de conviver por anos,  
que me fizeram ver na neurologia uma paixão.

Ao Prof. OSVALDO NASCIMENTO pelos ensinamentos, paciência e oportunidade em  
realizar este estudo.

E em especial a Profa. CAMILA PUPE, por toda sua benevolência, perspicácia,  
sensatez e confiança, tornando essa caminhada suave e possível.

*“A verdadeira medida de um homem  
não é como ele se comporta em momentos  
de conforto e conveniência, mas como ele se  
mantém em tempos de controvérsias e desafio.”*

*(Martin Luther King)*

## RESUMO

A doença do neurônio motor (DNM) é uma doença sistêmica de amplo espectro clínico. É caracterizada por acometimento primário do neurônio motor inferior ou superior, ou ambos, simultaneamente, representado pela forma mais comum, a esclerose lateral amiotrófica (ELA). A ELA é uma doença rara e fatal, que leva o indivíduo ao óbito entre três a cinco anos, em média, após o aparecimento dos primeiros sintomas, devido falência respiratória. Outras formas da DNM já foram descritas, como esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva, assim como apresentações atípicas da doença, acometendo um único segmento como ocorre na forma bulbar pura e nas diplegias de membros inferiores ou superiores. Cada uma dessas formas se apresenta com sintomatologia e evolução próprias, o que corrobora para a importância do diagnóstico da sua forma específica. Este trabalho tem como objetivo avaliar fatores preditores para o diagnóstico de ELA na primeira consulta neurológica no ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital Universitário Antônio Pedro, além de descrever os achados epidemiológicos, clínicos e eletrofisiológicos das DNM. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, realizado a partir da análise do banco de dados deste ambulatório, de onde as variáveis foram coletadas e submetidas a análises estatísticas: teste Mann-Whitney e teste exato de Fisher. Ao correlacionar achados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológicos dos pacientes com ELA e não-ELA, evidenciou-se que as variáveis: idade de início dos sintomas ( $P=0,02$ ), presença de sintomas bulbares ( $P<0,001$ ), hiperreflexia ( $P=0,001$ ), reflexos patológicos ( $P=0,001$ ) e presença de fasciculação na eletromiografia ( $P=0,001$ ), apresentaram valor preditor significativo para o diagnóstico de ELA. Concluímos que, apesar do pequeno número amostral, nosso estudo foi capaz de demonstrar que tais variáveis são fatores preditores independentes para o diagnóstico de ELA, na primeira avaliação neurológica, em pacientes com DNM. Estes achados fortalecem a importância do exame neurológico bem feito e direcionado na primeira avaliação de pacientes com suspeita de DNM.

**Palavras-chave:** Doença do neurônio motor. Esclerose lateral amiotrófica. Doenças neuromusculares.



## ABSTRACT

Motor neuron disease (MND) is a systemic disease of broad clinical spectrum. It is characterized by primary involvement of the lower or upper motor neuron, or both simultaneously represented by the most common form, amyotrophic lateral sclerosis (ALS). ALS is a rare and fatal disease that causes the individual death between three and five years, on average, after the onset of symptoms, due to respiratory failure. Other forms of MND have already been described, such as primary lateral sclerosis, progressive muscle atrophy, progressive bulbar paralysis, as well as atypical presentations of the disease, affecting a single segment as it occurs in pure bulbar form and brachial and leg amyotrophic diplegia. Each of these forms presents with symptomatology and evolution own, which corroborates the importance of the diagnosis of each specific form. This study has as objective to evaluate predictors factors for the diagnosis of ALS in the first neurological consultation in the ambulatory of neuromuscular diseases at Antônio Pedro Hospital University, as well as to describe the epidemiological, clinical and electrophysiological findings of MND. This is an observational, descriptive and retrospective study conducted from the analysis of the database, of this ambulatory, from which the variables were collected and submitted to statistical analysis: Mann-Whitney test and Fisher's exact test. Correlating clinical, epidemiological and electrophysiological findings of patients with ALS and non-ALS showed that the variables: age at onset of symptoms ( $P=0,02$ ), presence of bulbar symptoms ( $P<0,001$ ), hyperreflexia ( $P=0,001$ ), pathological reflexes ( $P=0,001$ ) and presence of fasciculation on electromyography ( $P=0,001$ ), presented significant predictor value for the diagnosis of ALS. We conclude that, despite the small sample size, our study was able to demonstrate that these variables are independent predictors for the diagnosis of ALS in the first neurological evaluation in patients with NDM. These findings reinforce the importance of a well-done and directed neurological examination in the first evaluation of patients with suspected NDM.

**Key-words:** Motor neuron diseases. Amyotrophic lateral sclerosis. Neuromuscular disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Classificação das DNM.....	18
<b>Figura 2</b> - Fluxograma de triagem dos pacientes.....	46

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Critérios diagnósticos El Escorial.....	28
<b>Quadro 2</b> - Critérios diagnósticos Airlie House.....	29
<b>Quadro 3</b> - Critérios de Awaji-Shima.....	30
<b>Quadro 4</b> - Achados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológico relevantes na diferenciação de pacientes ELA e não-ELA.....	47
<b>Quadro 5</b> - Achados clínicos e eletrofisiológicos dos pacientes do grupo ELA....	50

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Variáveis qualitativas da população geral estudada.....	48
<b>Tabela 2</b> - Variáveis quantitativas da população geral estudada.....	48
<b>Tabela 3</b> - Valor-p das variáveis quantitativas para diagnóstico de ELA na população estudada.....	53
<b>Tabela 4</b> - Valor-p, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo das variáveis: sintoma bulbar, presença de hiperreflexia, reflexos patológicos e fasciculação na eletromiografia, para diagnóstico de ELA na população estudada.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD	Autossômica dominante
AMBE	Atrofia muscular bulbo espinhal
AME	Atrofia muscular espinhal
AMP	Atrofia muscular progressiva
AR	Autossômica recessiva
CAG	C=citosina, A= adenina, G= guanina
CAME	Corno anterior da medula espinhal
C9orf72	Estrutura de cadeia aberta 72 do cromossomo 9
DAB	Diplegia amiotrófica braquial
DFL	Doença de Fazio Londe
DFT	Demência frontotemporal
DH	Doença de Hirayama
DMI	Diplegia dos membros inferiores
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNM	Doença do neurônio motor
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ELAe	Esclerose lateral amiotrófica esporádica
ELAf	Esclerose lateral amiotrófica familiar
ELP	Esclerose lateral primária
EN	Estresse nitrativo
ENMG	Eletroneuromiografia
EO	Estresse oxidativo
FBP	Forma bulbar pura
FUS	Proteína de ligação do RNA fundida em sarcoma
HA	Hipoventilação alveolar
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HUAP	Hospital Universitário Antônio Pedro
IL	Interleucina
LCR	Líquor
NM	Neurônio motor
NMI	Neurônio motor inferior
NMS	Neurônio motor superior

PAA	Poliomielite anterior aguda
PAMC	Potencial de ação muscular composto
PAUM	Potencial de ação da unidade motora
PBP	Paralisia bulbar progressiva
PEH	Paraplegia espástica hereditária
PF	Potencial de fasciculação
RA	Receptor de androgênio
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
SBVVL	Síndrome de Brown Vialetto Van Laere
SMN	Sobrevivência do neurônio motor
SMN1	Gene 1 de sobrevivência do neurônio motor
SMN2	Gene 2 de sobrevivência do neurônio motor
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Sistema nervoso periférico
SOD1	Cobre zinco superóxido dismutase 1
SPP	Síndrome pós poliomielite
TARDBP	Proteína de ligação de DNA TAR 43
TE	Tronco encefálico
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
U/l	Unidade por litro
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\cong$	Aproximadamente
Ca <sup>2+</sup>	Cálcio
Na <sup>+</sup>	Sódio
%	Por cento
>	Maior que
<	Menor que

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	15
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	16
3.1 GERAL.....	16
3.2 ESPECÍFICO.....	16
<b>4 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
4.2 NEURÔNIO MOTOR.....	17
4.3 A DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR – CLASSIFICAÇÃO.....	17
4.2.1 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR E INFERIOR.....	18
4.2.1.1 Esclerose lateral amiotrófica.....	18
4.2.1.1.1 <i>Fisiopatogenia e fatores de risco</i> .....	19
4.2.1.1.2 <i>Formas de apresentação e achados clínicos</i> .....	26
4.2.1.1.3 <i>Diagnóstico</i> .....	27
4.2.1.2 Paralisia bulbar progressiva.....	31
4.2.2 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR.....	32
4.2.2.1 Atrofia muscular espinhal.....	32
4.2.2.2 Atrofia muscular progressiva.....	34
4.2.2.3 Atrofia muscular bulbo espinhal.....	35
4.2.2.4 Poliomielite anterior aguda e Síndrome pós-poliomielite.....	36
4.2.3 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR.....	37
4.2.3.1 Esclerose lateral primária.....	37
4.2.3.2 Paraplegia espástica hereditária.....	38
4.2.4 VARIANTES ATÍPICAS SEGMENTARES.....	39
4.2.4.1 Doença de Hirayama.....	39
4.2.4.2 Diplegia amiotrófica braquial.....	40
4.2.4.3 Diplegia dos membros inferiores.....	42
4.2.4.4 Forma Bulbar Pura.....	43
<b>5 METODOLOGIA</b> .....	45
<b>6 RESULTADOS</b> .....	46
6.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO GERAL ESTUDADA.....	46
6.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO ELA.....	49
6.3 DESCRIÇÃO DO GRUPO NÃO-ELA.....	52

6.4 CORRELAÇÃO ENTRE GRUPO ELA E NÃO-ELA.....	53
7. <b>DISCUSSÃO</b> .....	55
8. <b>CONCLUSÃO</b> .....	60
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	61

## 1 INTRODUÇÃO

As desordens neuromusculares podem ser divididas em distúrbios que afetam os corpos celulares dos neurônios motores (NM), sensitivos ou autonômicos (neuronopatia), o nervo periférico (neuropatia), a placa motora ou o músculo (miopatias).<sup>1</sup>

A doença do neurônio motor (DNM), é uma neuronopatia de amplo espectro clínico, que pode acometer o neurônio motor superior (NMS) e/ou o neurônio motor inferior (NMI).<sup>1</sup>

Lesões do NMS, ou primeiro neurônio, causam sintomas como paresia, espasticidade, hiperreflexia e/ou presença de reflexos patológicos, além de riso ou choro imotivados. Já as lesões do NMI, ou segundo neurônio, causam paresia, atrofia, hipo/arreflexia, câimbras e miofasciculações.<sup>2</sup>

As DNM podem evoluir com tais sintomas em diferentes segmentos isoladamente ou simultaneamente (bulbar, cervical, torácico, lombossacro), associados ou não a sintomas não motores dependendo do fenótipo apresentado.<sup>1</sup> Cada variante da DNM apresenta peculiaridades próprias com evolução e prognóstico distintos.<sup>1</sup>

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a forma esporádica mais comum da DNM, onde geralmente há sinais do NMS e NMI.<sup>2</sup> Mecanismos fisiopatogênicos estão em estudos há anos, porém ainda permanece um enigma para medicina contemporânea, não existindo ainda biomarcadores e cura para a doença até a presente data, o que nos atenta para o diagnóstico precoce e correto da doença..<sup>2</sup>

Por ser um grupo de doenças relativamente raras, poucos estudos clínicos epidemiológicos são encontrados na literatura brasileira. Nosso estudo tem por objetivo avaliar fatores preditores para o diagnóstico de ELA e descrever a prevalência, características clínicas, epidemiológicas e neurofisiológicas de um centro de referência em doenças neuromusculares no Brasil.



## 2 JUSTIFICATIVA

As DNM constituem um grupo de doenças raras, que determinam um elevado grau de incapacidade aos pacientes, sendo a ELA a forma esporádica mais comum e de prognóstico mais reservado. É essencial um melhor conhecimento das diferentes formas da DNM, já que as apresentações clínicas e os mecanismos fisiopatogênicos são diferentes entre si, e por isso apresentam prognósticos e evoluções tão distintos. A heterogeneidade das apresentações clínicas da ELA, associado ao fato de não haver marcadores confiáveis induz ao atraso no diagnóstico da doença. É necessário um exame físico mais direcionado que possa prever com mais acurácia a probabilidade do diagnóstico mais precoce da doença ainda na primeira consulta. No Brasil, poucos estudos são destinados a essas enfermidades, não tendo sido encontrado nesta revisão bibliográfica, nenhum artigo correlacionando os achados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológicos dos pacientes ELA e não-ELA, afim de estabelecer fatores preditores para diagnóstico dessa enfermidade. Esse fato corrobora que ainda é fundamental a realização de pesquisas para melhor compreensão das DNM.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 GERAL**

Este estudo tem como objetivo descrever e correlacionar os achados clínicos, epidemiológicos e neurofisiológicos de pacientes com DNM na primeira avaliação em um centro de referência para doenças neuromusculares da área metropolitana 2 do Rio de Janeiro, no Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP).

#### **3.2 ESPECÍFICO**

- A. Determinar a prevalência da DNM (ELA e não-ELA) no ambulatório de neuromuscular do HUAP.
- B. Verificar os fatores preditores para o diagnóstico de ELA na primeira avaliação.
- C. Avaliar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo dos fatores preditores para o diagnóstico de ELA.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 NEURÔNIO MOTOR

O neurônio é uma célula do sistema nervoso especializada em funções especiais.<sup>3</sup> O NM é responsável por funções como processar e enviar informações para realização da contração e relaxamento da musculatura esquelética.<sup>3</sup> Para entender este funcionamento é necessário entender as vias deste neurônio.<sup>3</sup>

O NM é dividido em NMS e NMI. O corpo celular do NMS origina-se no córtex motor primário no giro pré-central, e seus axônios seguem pela coroa radiada, e pela alça posterior da cápsula interna, onde se fundem formando duas vias: trato corticoespinal e trato corticobulbar.<sup>3</sup> Os feixes nervosos do trato corticoespinal então cruzam para o outro lado, na decussação das pirâmides no bulbo, e forma o trato corticoespinal lateral que segue até o corno anterior da medula espinhal (CAME).<sup>3</sup> Os axônios dos tratos corticobulbar terminam nos núcleos motores dos nervos cranianos no tronco encefálico (TE).<sup>3</sup> No TE e no CAME estão localizados o corpo celular dos NMI, onde recebe sinapse do NMS, e seus axônios seguem então para raiz, nervo periférico e músculo, realizando assim a contração muscular.<sup>3</sup>

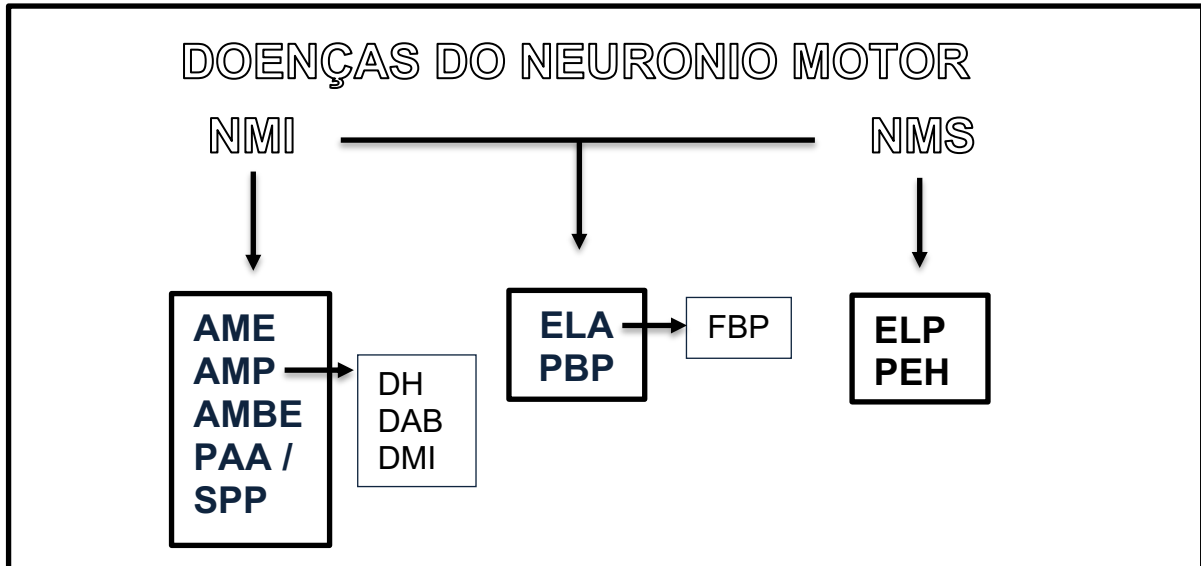
### 4.2 A DOENÇA DO NEURONIO MOTOR – CLASSIFICAÇÃO

A DNM é uma doença sistêmica heterogênea neurodegenerativa formada por um grande espectro clínico.<sup>1,4,5</sup> Embora por muitas vezes seja usado o termo DNM como sinônimo da ELA, já é sabido que a DNM vai muito além dela.<sup>4</sup>

A DNM pode ser dividida conforme o acometimento simultâneo do NMS e NMI ou isoladamente de cada um deles, e pode ser classificada dependendo do segmento preferencialmente acometido.<sup>4,6</sup> Dessa forma, classificamos a DNM, em nosso estudo, como: DNM superior e inferior representado pela ELA e atrofia bulbar progressiva (ABP).<sup>5</sup> DNM inferior: atrofia muscular espinhal (AME), atrofia muscular progressiva (AMP), atrofia muscular bulbo espinhal (AMBE), poliomielite aguda anterior (PAA) e síndrome pós-pólio (SPP).<sup>1</sup> DNM superior: esclerose lateral primária (ELP) e paraparesia espástica hereditária (PEH).<sup>1,5</sup> Variantes segmentares atípicas que comumente afetam o NMI e ficam restritas em um segmento espinhal por longo

período, como: doença de Hirayama (DH), diplegia amiotrófica braquial (DAB), diplegia de membros inferiores (DMI) e forma bulbar pura (FBP) - (Figura 1).<sup>1,4,6</sup>

**Figura 1** - Classificação das DNM



Fonte: Adaptado de Statland *et al.* (2015), Wijesekera *et al.* (2009), Ludolph *et al.* (2015) e Jawdat *et al.* (2015).

Notas: ABP Atrofia bulbar progressiva, AMBE Atrofia muscular bulbo espinhal, AME Atrofia muscular espinhal, DAB Diplegia amiotrófica braquial, DH Doença de Hirayama, DMI Diplegia de membros inferiores, ELA Esclerose lateral amiotrófica, ELP Esclerose lateral primária, FBP Forma bulbar pura, NMI Neurônio motor inferior, NMS Neurônio motor superior, PAA Poliomielite aguda anterior, PEH Paraplegia espástica hereditária, SPP Síndrome pós-pólio.

#### 4.2.1 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR E INFERIOR

##### 4.2.1.1 Esclerose lateral amiotrófica

A forma clássica e mais comum da DNM esporádica é representada pela ELA.<sup>7,8</sup> A ELA é uma doença neurodegenerativa, rapidamente progressiva, rara e fatal que acomete simultaneamente o NMS - células de Betz no córtex motor frontal, e o NMI - no CAME e TE.<sup>4,9-11</sup> O envolvimento do NMI leva a desnervação e perda muscular resultando na amiotrofia, e a degeneração do trato corticoespinhal lateral resulta em rigidez (esclerose lateral).<sup>4,11</sup>

A incidência anual da doença é 1-3/100.000, e prevalência de 3-5/100.0000, com maior acometimento na sexta década de vida e leve predomínio no gênero masculino (1,5 para 1).<sup>4,8,12</sup>

#### 4.2.1.1.1 *Fisiopatogenia e fatores de risco*

A ELA é uma doença sistêmica multifatorial de causa ainda desconhecida.<sup>8,13</sup> É classificada em duas formas clinicamente semelhantes: esporádica (ELAe) e familiar (ELAf).<sup>13,14</sup>

A ELA é tipicamente uma doença esporádica em 90-95% dos casos, a qual não há qualquer herança genética, e resulta provavelmente de uma pré-disposição genética associada a fatores ambientais os quais o indivíduo foi exposto.<sup>13-17</sup> Os outros 5-10%, é formado pela ELAf, em que há história clínica na família, e mais comumente ocorre herança genética autossômica dominante (AD) com mutações de vários genes, embora outras formas de hereditariedade possam ocorrer.<sup>14,17-19</sup>

Alterações em mais de 25 loci genéticos já foram relatados ligadas a ELA, sendo os quatro genes mais comumente mutados: cobre zinco superóxido dismutase 1 (SOD1), estrutura de cadeia aberta 72 do cromossomo 9 (C9orf72), proteína de ligação de DNA TAR 43 (TARDBP) e proteína de ligação do RNA fundida em sarcoma (FUS).<sup>13,14,18</sup>

O primeiro gene identificado associado à doença foi o SOD1, e mais de 180 mutações deste gene já foram relatadas.<sup>13,20</sup> A enzima SOD1 é um antioxidante encontrado na mitocôndria e espaço citoplasmático, que converte radicais de superóxido tóxico em oxigênio e peróxido de hidrogênio.<sup>13,21</sup>

Uma mutação AD localizada no gene da enzima SOD1 representa  $\cong$  12% da ELAf, e  $\cong$  1% de ELAe.<sup>13</sup> Estudos em modelos animais mostraram que a expressão de SOD1 mutante causa a DNM, enquanto que a deleção genética de SOD1, assim como uma perda da função enzimática, não se correlacionam a doença.<sup>21</sup> As mutações no gene SOD1 estão comumente envolvidas com aumento da toxicidade na doença.<sup>20</sup>

A principal causa genética da ELA é a expansão do gene C9orf72.<sup>20</sup> Embora a mutação no gene C9orf72 esteja principalmente relacionada à ELAf ( $\cong$  40%), esta

mutação também foi descrita na ELAe ( $\cong 7\%$ ).<sup>13</sup> Além disso, as expansões anormais repetidas do hexanucleotídeo (GGGGCC) em uma região não codificante no gene C9orf72 se apresentam em  $\cong 50\%$  dos pacientes com ELA correlacionados a demência frontotemporal (DFT).<sup>20,21,23</sup> O mecanismo exato pelo qual a expansão anormal do GGGGCC induz a patogênese da doença permanece obscuro, mas há hipóteses que sustentam a anormalidade da função do gene C9orf72, toxicidade de RNA e proteínas, e autofagia.<sup>13,21</sup>

Os genes TARDBP e FUS, codificam duas proteínas de ligação ao RNA (TDP-43 e FUS), que em condições normais estão localizados no núcleo, mas em pacientes com ELA apresentam-se em grânulos do citoplasma dos neurônios do CAME e cérebro, onde o RNAm é inativo.<sup>13,18,24</sup> As mutações nesses dois genes representam  $\cong 4\%$  da ELAf e  $\cong 1\%$  dos pacientes com ELAe.<sup>13</sup>

O envolvimento da desregulamentação do RNA codificante na ELA em genes mutados como SOD1 e TARDBP, tem sido demonstrado, enfatizando a relevância deste mecanismo.<sup>24</sup> Gagliardi *et al.* (2018), avaliaram em seu estudo o perfil de RNA codificantes e não codificantes em pacientes com ELAe e com mutação nos genes FUS, SOD1 e TARDBP, sendo detectadas diferentes expressões de RNA nos grupos estudados, mas suas características ainda não são completamente conhecidas.<sup>24</sup>

Waller *et al.* (2017) relataram em seu estudo a importância da investigação de microRNA no líquido (LCR) como biomarcadores da ELA.<sup>25</sup> Os microRNA são pequenos RNA não codificantes que controlam a regulação da expressão gênica, e tem sido pesquisado no LCR para fins prognósticos e diagnósticos de diversas doenças neurodegenerativas.<sup>25</sup> Waller *et al.* (2017) relataram ter identificado vários microRNA diferencialmente expressos em amostras esporádicas de LCR de pacientes com ELAe mas que ainda são necessários mais experiências para melhor compreensão da doença.<sup>25</sup>

Esta variabilidade genética explica a complexidade da doença e o fato de ocorrerem mecanismos heterogêneos para uma patogênese comum.<sup>17</sup>

A fisiopatologia proposta para a doença inclui mecanismos que sugerem múltiplas hipóteses para neurodegeneração, como: neuroinflamação, excitotoxicidade, estresse oxidativo (EO) e nitrativo (EN), defeitos na estabilidade da

proteína, disfunção da mitocôndria, prejuízo no transporte axonal, defeitos de fatores neurotróficos, apoptose, agregação anormal da proteína, defeito no transporte núcleo citoplasmático e alteração no metabolismo do RNA/DNA.<sup>14- 17,26-29</sup>

A neuroinflamação é uma característica importante da ELA, e pode ser encontrada no sangue, LCR, e sistema nervoso central (SNC) e periférico (SNP), assim como no sistema neuromuscular e imune através da elevação dos níveis sistêmicos de citocinas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL)-6 e IL-8.<sup>14,17,22</sup>

O TNF $\alpha$  é uma glicoproteína, com papel central na iniciação e mediação da imunidade e inflamação, local e sistêmica, exercendo funções pró e anti-inflamatórias.<sup>17</sup> É uma citocina de membrana secretada por macrófagos ativados, monócitos, linfócitos, micróglia e células *natural killers*, e também por astrócitos, células endoteliais, fibroblastos e neurônios.<sup>17</sup>

O TNF $\alpha$  foi detectado como um dos causadores de coexpressão de genes nos fibroblastos de pacientes com ELA com mutação no C9orf72.<sup>17</sup> Embora seja considerada uma das principais citocinas pró-inflamatórias relacionada a DNM, drogas anti-TNF $\alpha$  não mostraram ser eficazes.<sup>17</sup>

A IL-6 é uma proteína multifuncional com efeitos anti-inflamatórios, pró-inflamatórios e de regulação dos processos celulares metabólicos e regenerativos.<sup>22</sup> É secretada por várias células como, neutrófilos, monócitos ativados, linfócitos T e células endoteliais.<sup>22</sup> Os níveis elevados de citocina IL-6 no sangue permitem a ligação dela ao receptor solúvel. Após esta ligação à glicoproteína 130 na membrana celular, uma resposta celular pró-inflamatória é induzida pela ativação da via de sinalização trans.<sup>22</sup>

Garbuzova-Davis *et al.* (2018) relataram em seu estudo a hipótese de que a inflamação mediada pela IL-6 humoral pode ser um efector extrínseco precoce que leva à degeneração da célula endotelial contribuindo para o dano da barreira hematoencefálica na ELA.<sup>22</sup> Além disso, demonstrou que a IL-6 pode estar aumentada devido à hipóxia e não ter relação com o estado inflamatório, e que o próprio neurônio também podem ser uma fonte de produção de IL-6 no cérebro, o que nos mostra que mais estudos são necessários para elucidação do papel das citocinas na ELA.<sup>22</sup>

Outra proteína que mostrou aumento significativo em pacientes com ELA foi a IL-8.<sup>22</sup> A IL-8 é uma quimiocina que apresenta importante atividade pró-inflamatória e angiogênica.<sup>22</sup> A IL-8 é produzida por macrófagos, linfócitos T e células endoteliais.<sup>22</sup> Garbuzova-Davis *et al.* (2018) mostraram em seu estudo que apesar do aumento significativo da IL-8, essa alteração não se manteve com a progressão da doença.<sup>22</sup>

Morello *et al.* (2017) relataram que a neuroinflamação que ocorre na ELA pode ser causa ou consequência da doença, podendo ter valor de neuroproteção e neurotoxicidade dependendo do estágio da doença.<sup>14,27</sup> Durante a progressão lenta, o sistema imune reage com neuroproteção, porém quando há aceleração da doença ocorreria neurotoxicidade.<sup>14,27</sup>

Na fisiopatogenia da ELA também ocorre respostas imunológicas adaptivas.<sup>17</sup> Infiltrados de macrófagos e linfócitos T tem sido relatado no SNC e SNP em pacientes de ELA e em modelos de animais, comprovando o envolvimento direto do sistema imune.<sup>17</sup>

O linfócito T CD4+ libera e produz citocinas, e estimula a resposta imune humoral através da ligação com linfócito B.<sup>22</sup> O linfócito T CD8+ são citotóxicos, e induzem a célula a apoptose, e diferem das células *natural killers*.<sup>22</sup> As células T reguladoras são capazes de coordenar todas as funções dos linfócitos, e são de suma importância para controle da imunidade.<sup>22</sup>

Alguns estudos em pacientes com ELA mostraram alterações dessas repostas no sangue, em que houve aumento de linfócitos T CD4+ e diminuição dos níveis de células CD8 + e células T reguladoras.<sup>22</sup> Outro estudo, mostrou aumento significativo de células T citotóxicas (CD8+) e células *natural killers*.<sup>22</sup> A diminuição do número de linfócitos T reguladores foi correlacionado com a progressão rápida da doença.<sup>22</sup>

A excitotoxicidade é um dos processos de degeneração neuronal causado por superestimulação dos receptores do glutamato.<sup>18</sup>

Já é reconhecido que os astrócitos e a micróglia são ativados durante o processo da doença, os quais liberam fatores tóxicos para os NM.<sup>18</sup> Os astrócitos podem aumentar a excitabilidade e o influxo de Ca<sup>2+</sup>, aumentando a corrente de Na<sup>+</sup>



ou diminuindo a expressão do receptor de glutamato, o que leva ao aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  para receptor de glutamato transmembrana, induzindo a excitotoxicidade neuronal.<sup>18</sup>

Este mecanismo corrobora para o fato do riluzole, que o foi o único neuroprotetor aprovado por anos, ter propriedade anti-excitotoxicidade e agir no metabolismo do glutamato.<sup>18</sup>

O EO e EN ocorre por desequilíbrio da produção e remoção de radicais reativos do oxigênio e nitrogênio, respectivamente.<sup>30</sup> Hata *et al.* (2018) mostraram em seu estudo que o EO/EN podem ser extremamente tóxicos para os neurônios e estão envolvidos no mecanismo patogênico da ELA.<sup>30</sup> Durante a neurodegeneração, que ocorre ao longo de muitos anos, o EO e o EN intenso e contínuo podem alterar a conformação das proteínas e induzir a morte das células neuronais.<sup>30</sup> Além disso, alteração fisiológica devido envelhecimento podem facilitar o acúmulo de proteínas anormais através do EO/EN.<sup>30</sup>

O EO pode ser induzido por predisposição genética, fatores ambientais como desnutrição, estresse psicológico e hipóxia.<sup>18</sup>

Hata *et al.* (2018), relataram ainda a correlação entre proteína tau e o EO/EN.<sup>30</sup> Relataram que EO e EN aumentam a oligomerização e hiperfosforilação de tau, o que pode facilitar o acúmulo de tau no corpo celular e dendritos, o que aceleraria o processo de neurodegeneração.<sup>30</sup>

O ácido úrico (AU) é considerado um antioxidante natural, e há evidências que ele tem a capacidade de reduzir o EO pela eliminação de radicais reativos de oxigênio.<sup>31</sup> Zhang *et al.* (2018) relataram que embora ainda sejam necessários mais ensaios para melhor avaliação do efeito do AU, há fundamentos que apoiam um possível papel protetor dele em relação a ELA, e mostrou em seu estudo que existe uma associação inversa entre os níveis séricos de AU e o risco de morte entre pacientes com ELA.<sup>31</sup>

Há evidências de que espécies reativas de oxigênio e nitrogênio podem ser produzidas devido anormalidade mitocondrial, o que pode induzir ao EO e logo à autofagia.<sup>15,30</sup> A patogênese das doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e ELA, pode estar relacionada a este fato.<sup>30</sup>

A mitocôndria é uma organela citoplasmática membranosa com várias funções essenciais como a produção de energia através da síntese do trifosfato

adenosina, homeostase do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, indução de apoptose e aumento de espécies reativas de oxigênio.<sup>15,18,30</sup> Devido a isso, qualquer anormalidade funcional da mitocôndria pode induzir a morte celular.<sup>18</sup>

Outro tema importante na patogênese é a agregação anormal de proteínas.<sup>11,15</sup> As vias de degradação das proteínas desempenham um papel crucial na remoção de proteínas e na prevenção da agregação de proteínas.<sup>32</sup> O sistema ubiquitina-proteossoma e a autofagia são as duas principais vias de degradação de proteínas.<sup>15,32</sup> Os dois mecanismos são vitais para a sobrevivência celular, e é possível que esses sistemas estejam sobrecarregados na ELA, seja por uma sobrecarga de proteína agregadora ou por disfunção primária da degradação de proteínas, ocorrendo acúmulo de proteínas ubiquinadas.<sup>11</sup>

O comprometimento da barreira hematoencefálica também foi relatado na ELA sugerindo que possa ocorrer degeneração de células endoteliais de microvasos como fator contribuinte para progressão da doença.<sup>22</sup>

O fato da ELAe e ELAf serem clinicamente iguais, corroborado pelas diversas apresentações clínicas de uma mesma doença com evolução e sobrevida diferentes, em pacientes com a mesma mutação genética, reafirma a importância de exposição de fatores externos para o desenvolvimento da doença em diferentes graus.<sup>4,11</sup>

O mecanismo para desencadear a doença ainda é desconhecido, mas já se sabe que a ELA é uma doença multifatorial em que o sistema imune e inflamatório, e células não neuronais são responsáveis pelo seu desenvolvimento e progressão.<sup>14,20</sup>

Algumas condições ambientais já foram relacionadas com o início da doença como: infecção viral e bacteriana, atividade física intensa, Influência de metais pesados e toxinas, tabagismo, lesões cerebrais graves e fenômenos auto-imunes.<sup>9,16,20</sup> Estas condições são importantes fatores desencadeadores da doença, especialmente para indivíduos geneticamente suscetíveis.<sup>9,16,20</sup>

Diversas funções também foram relacionadas ao maior risco da ELA como: atletas, militares, carpinteiros, fazendeiros, cabeleireiros, pintores, técnicos de laboratório, veterinários, soldados, enfermeiros, montadores de máquinas, trabalhadores nas seguintes áreas: construção civil, elétrica, agrícola, produção de energia, metalúrgica, ou com seguintes materiais: borracha, couro e tabaco.<sup>33</sup> Estudos

sugerem que a maior predisposição a doença nessas ocupações pode ser devido a exposição à produtos químicos, pesticidas, metais e campos eletromagnéticos.<sup>33</sup>

Vários estudos demonstraram um risco aumentado da ELA entre jogadores de futebol profissionais e indivíduos que se envolvem em atividade física vigorosa, mas não se sabe se é por uma relação direta pela atividade.<sup>33</sup> Ingre *et al.* (2015) relataram que os militares estão expostos a fatores como esforço físico, estresse psicológico, trauma, substâncias tóxicas e agentes transmissíveis, o que aumentaria risco para a doença.<sup>33</sup>

A encefalopatia traumática crônica, muitas vezes resultante de lesões repetidas na cabeça, foi proposta como razão para casos de ELA observados em atletas profissionais e também em veteranos militares.<sup>33</sup>

Hata *et al.* (2018) enfatizaram a deficiência mineral como mecanismo proposto, no qual hipocalcemia e hipomagnesemia na água potável induziria hipoparatiroidismo secundário, levando a deposição mineral e morte celular neuronal.<sup>30</sup>

Toda essa revisão nos mostra que a ELA pode se desenvolver através de vários processos diferentes e interligados, podendo haver graus variáveis de hereditariedade, em que o envelhecimento é um importante fator associado para produzir a degeneração do NM.<sup>13</sup>

Apesar de todos os avanços em estudos terapêuticos para ELA, as únicas drogas atualmente aprovadas para controle da doença são o riluzole que atua na excitotoxicidade controlando a liberação do glutamato, e recentemente a edavarona, que dá embasamento à teoria do EO, por possuir efeito antioxidante.<sup>18,20,22</sup>

Como a patogênese da ELA envolve o NM e astrócitos, outra possibilidade de tratamento futuro poderá ser células-tronco autólogas para substituir os neurônios doentes.<sup>20</sup>

Todo este conhecimento nos mostra a heterogeneidade do estado inflamatório e a multipatogenicidade da ELA, o que nos atenta para busca de biomarcadores específicos e novas drogas terapêuticas.<sup>14</sup>

#### 4.2.1.1.2 Formas de apresentação e achados clínicos

A característica mais marcante da doença é a fraqueza da musculatura esquelética de forma progressiva e intensa, associado à atrofia, miofasciculações, câimbras, e achados do NMS como hiperreflexia e reflexos patológicos. Pode evoluir para quadriplegia e óbito por falência respiratória devido amiotrofia importante em três a cinco anos, em média, desde o início dos sintomas.<sup>9-12,34,35</sup>

A apresentação clássica da doença é representada por fraqueza que inicia em um membro ( $\cong 60\%$ ) ou musculatura bulbar ( $\cong 30\%$ ), com progressão para demais segmentos, acometendo três segmentos (bulbar, cervical, torácico e lombar) em menos de um ano.<sup>5,11,36</sup> A ELA de início bulbar é frequentemente relacionada a pior prognóstico.<sup>2,6</sup> Já foi relatado na literatura que  $\cong 5\%$  dos pacientes podem apresentar uma variante com predomínio de sintomas respiratórios sem envolvimento significativos dos membros e região bulbar.<sup>1,4,11</sup>

Alterações cognitivas estão presentes em até 40% dos pacientes, e comumente se apresenta de forma precoce, e até 4-14% está associado a DFT.<sup>11,12</sup> Estudos apontam semelhanças na fisiopatologia de ambas doenças, como relatado anteriormente, e estão mais relacionados a ELAf.<sup>12,33</sup> Pode ocorrer alterações dos subtipos como afasia progressiva primária, demência semântica e variantes comportamentais.<sup>36</sup> Pacientes que apresentam ELA e DFT concomitantes frequentemente apresentam pior sobrevida.<sup>11,12</sup> Mutações FUS também pode ocorrer na DFT, variante comportamental, embora seja mais raro.<sup>2</sup>

Recentemente foram relatados alguns casos de paciente com ELA e características atípicas, nomeadas como síndrome ELA-Plus, em que há sintomas como anormalidade na motricidade ocular, cerebelares, extrapiramidais e distúrbios autonômicos.<sup>11,37,38</sup>

McCluskley *et al.* (2014) relataram que 13,6% dos pacientes com ELA têm uma ou mais características clínicas consistentes com a síndrome de ELA-Plus.<sup>38</sup> Relataram em sua pesquisa, que o sintoma ELA-Plus mais comum foi a motricidade ocular anormal, encontrado em 63% dos seus casos.<sup>38</sup> A apresentação de início bulbar foi mais comum em pacientes com ELA-Plus, apresentando pior

prognóstico.<sup>1,38</sup> Pacientes que se apresentaram atipicamente, com sintomas não motores, ou apresentaram mutações genéticas, também tiveram pior prognóstico.<sup>38</sup>

As características extrapiramidais também foram relatadas, embora sejam incomuns, são frequentemente ofuscadas pela doença piramidal que limita os movimentos anormais.<sup>33,38</sup> Alguns pacientes podem apresentar sintomas extrapiramidais como tremor, rigidez, alteração de reflexos posturais, e raramente apresentam o parkinsonismo puro.<sup>2,33</sup>

A disfunção autonômica comumente se apresenta no início do quadro, e foi descrita ocasionalmente na ELA.<sup>38</sup> Alterações sensitivas embora raras foram descritas devido alterações no gânglio da raiz dorsal.<sup>2</sup>

Pode ocorrer hipoventilação alveolar (HA), devido ao comprometimento da musculatura ventilatória, o que leva redução da capacidade vital e do volume corrente.<sup>39</sup> Sendo a HA mais intensa durante o sono, pode haver alterações deste com despertares noturnos frequentes, fadiga, sonolência diurna e dores de cabeça matinais.<sup>39</sup> Sintomas iniciais como perda de peso e labilidade emocional também já foram descritos.<sup>39</sup>

#### 4.2.1.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico da ELA é feito baseado principalmente na história clínica e exame físico, complementado pelo estudo de eletroneuromiografia (ENMG), e apropriada investigação e exclusão de doenças que mimetizam DNM.<sup>1,11,40</sup>

A suspeita clínica inicial ocorre quando há história de fraqueza progressiva de início comumente assimétrico em um dos segmentos (bulbar, cervical, torácico, lombossacro), com rápida evolução, e evidência ao exame físico de envolvimento do NMS e NMI.<sup>2,40</sup>

A ENMG deve evidenciar potenciais sensitivos normais, ausência de desmielinização, e presença de sinais de desnervação ativa como ondas positivas ou fibrilações, e de reinervação como PAUM polifásicos e instáveis com duração e amplitude aumentada, com padrão de interferência incompleto, e frequência de disparo aumentada.<sup>1</sup>

A fim de auxiliar o diagnóstico da ELA, o Grupo de Pesquisa da Federação Mundial de Neurologia sobre DNM desenvolveu os critérios de EI Escorial em 1994.<sup>40</sup> Os critérios diagnósticos incluíam a avaliação clínica dos sinais e sintomas do NMS e NMI, e em quantos segmentos eram acometidos por tais achados, e baseado nestes dados foram divididos em: ELA definitiva, ELA provável, ELA possível e ELA suspeita.<sup>1,4,42</sup> A ENMG não era necessária inicialmente, mas caso realizada, os potenciais de fibrilação deviam estar presentes (Quadro 1).<sup>1</sup>

**Quadro 1** - Critérios diagnósticos EI Escorial

ELA definitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI na região bulbar e pelo menos dois segmentos espinhais OU</li> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI em três segmentos espinhais</li> </ul>
ELA provável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI em dois segmentos, com algum sinal do NMS rostral ao NMI</li> </ul>
ELA possível	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI em um segmento OU</li> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS em dois ou mais segmentos OU</li> <li>• Sinais do NMI rostral ao NMS.</li> </ul>
ELA suspeita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMI em dois ou mais segmentos espinhais.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Statland *et al.* (2015) e Tao *et al.* (2017)

Os critérios de EI Escorial foram submetidos a várias revisões.<sup>42</sup> Em 2000, os critérios de EI Escorial foram revisados para melhorar a sensibilidade diagnóstica, removendo a categoria suspeita e adicionando uma categoria de ELA provável com suporte laboratorial, definida como a presença de NMS e NMI em uma região ou presença de sinais clínicos do NMS em uma região associada com sinais de degeneração do NMI em duas regiões em testes neurofisiológicos.<sup>4</sup>

Os achados ENMG de potenciais de fibrilação foi necessário para a evidência do envolvimento de NMI.<sup>1</sup> Estudos eletrofisiológicos, neuroimagem e estudos laboratoriais também foram utilizados para excluir distúrbios que possam imitar ELA.<sup>1</sup>

Os critérios revisados de Airlie House foram classificados em categorias "cl clinicamente definidas", "cl clinicamente prováveis", "cl clinicamente prováveis – apoiado pelos achados laboratoriais" e "cl clinicamente possíveis" (Quadro 2).<sup>4</sup>

**Quadro 2** - Critérios diagnósticos Airlie House

ELA definida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI em três segmentos</li> </ul>
Ela provável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI em dois segmentos, com pelo menos um sinal NMS rostral ao NMI</li> </ul>
ELA provável sustentado com achados laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS em um ou mais segmentos e sinais de NMI na eletroneuromiografia em dois segmentos</li> </ul>
ELA possível	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS e NMI em um segmento OU</li> <li>• Presença de sinais clínicos de NMS em dois ou mais segmentos espinhais OU</li> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI em dois segmentos sem evidência de sinal do NMS rostral ao NMI</li> </ul>

Fonte: Wijesekera *et al.* (2009)

Em 2006, um grupo de pesquisadores da ELA reuniu-se em Awaji-Shima, no Japão, para revisar novamente os critérios diagnósticos da ELA.<sup>1</sup> Esses critérios propuseram que as características neurofisiológicas da disfunção do NMI como desnervação aguda (potenciais de fibrilação, ondas positivas ou potencial de fasciculação complexo - PF) e alterações neurogênicas crônicas, como PAUM gigantes e instáveis, eram equivalentes a características clínicas da disfunção do NMI.<sup>4,40,42</sup> O PF foi considerado equivalente a sinal de desnervação ativa, em um músculo com alterações neurogênicas, mesmo na ausência de ondas positivas ou fibrilações.<sup>1,4</sup>

O critério de Awaji-Shima apresentou aumento significativo da sensibilidade da ENMG sem aumentar os diagnósticos falsos positivos, especialmente nos

pacientes com início bulbar, em que haviam sinais subclínicos do NMI nos demais segmentos (Quadro 3).<sup>1,2,42</sup>

**Quadro 3** - Critérios de Awaji-Shima

ELA definitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI na região bulbar e pelo menos dois segmentos espinhais OU</li> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI em três segmentos espinhais</li> </ul>
ELA provável	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI em pelo menos dois segmentos, com algum sinal do NMS rostral ao NMI</li> </ul>
ELA possível	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de sinais do NMS e NMI em um segmento espinhal OU</li> <li>• Presença de sinais do NMS em dois ou mais segmentos espinhais OU</li> <li>• Sinais do NMI rostral aos sinais do NMS</li> <li>• Somente após a apropriada investigação para descartar diagnósticos diferenciais que mimetizam DNM</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Statland *et al.* (2015) e Tao *et al.* (2017)

Os problemas dos critérios El Escorial e suas revisões no diagnóstico de ELA continuam sendo a identificação correta dos sinais do NMS e NMI, especialmente quando há envolvimento subclínico ou apresentação de uma variante atípica em que há pouco envolvimento do NMS ou progressão lenta do quadro.<sup>40,44</sup>

Em estágios iniciais da doença em que há evidência de desordem somente do NMI ou NMS, a clínica pode simular doenças que não acometem o NM, sendo necessário investigação complementar.<sup>44</sup>

Exames complementares como punção lombar para avaliação LCR, biópsia muscular, ressonância magnética de coluna vertebral, dosagem sérica de vitaminas e minerais entre outros podem ser necessários para exclusão de diagnósticos diferenciais, já que não há biomarcadores que confirmem a doença.<sup>12,34,41,42</sup>



Doenças que mimetizam a ELA incluem: alterações na coluna vertebral como hérnia de disco e espondilose cervical com compressão medular, deficiência de vitamina B12, deficiência de cobre, hipo/hipertireoidismo, acidentes vasculares cerebrais, miopatias ou neuropatias, miosite por corpúsculos de inclusão, doença de Lyme, infecção por HIV (do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), miastenia gravis, siringomielia, câncer, doença de Tay-Sachs, esclerose múltipla, e outras variantes da DNM.<sup>43</sup>

#### 4.2.1.2 Paralisia Bulbar Progressiva

A PBP é a desordem do NM com pior prognóstico e rápida progressão.<sup>39,45</sup> É considerada por muitos como o fenótipo da ELA de início bulbar, embora alguns considerem um subtipo diferente.<sup>39,45</sup>

Na PBP, os sintomas incluem alterações na fala e deglutição, associado a labilidade emocional e progressão precoce para fraqueza da musculatura respiratória, evoluindo em média, para falência respiratória com 24 meses desde o início dos sintomas bulbares.<sup>6,39,45</sup> Há predomínio no sexo masculino e idade avançada.<sup>45</sup>

Formas hereditárias da PBP também são relatadas na literatura e podem ser divididas em: Tipo I ou Síndrome de Brown Vialetto Van Laere (SBVVL) e tipo II ou Doença de Fazio Londe (DFL).<sup>46</sup> Evidências mostram que SBVVL e DFL apresentam ser a mesma entidade, somente diferenciada pela presença de surdez na SBVVL.<sup>46</sup>

A DFL inicia na primeira década de vida, e além do envolvimento bulbar pode haver envolvimento do cordão espinhal anterior.<sup>46</sup> É rapidamente progressiva apresentando disartria, disfagia, diplegia facial e fraqueza nos membros superiores levando a morte por falência respiratória em 18 meses.<sup>46</sup> SBVVL comumente se inicia na segunda década de vida e apresenta sintomas por paralisia dos nervos cranianos associado à surdez neurosensorial.<sup>46</sup>

Apresentam na maioria das vezes herança autossômica recessiva (AR), e a mesma mutação homocigótica foi documentada para ambas apresentações.<sup>46</sup>

## 4.2.2 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR INFERIOR

### 4.2.2.1. Atrofia muscular espinhal

A AME é uma desordem neuromuscular autossômica recessiva (AR) que leva a degeneração dos NMI no TE e CAME, devido redução da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN).<sup>13,47-49</sup>

O SMN é uma proteína celular essencial encontrada no núcleo e citoplasma de diversas células que pode ser codificada por dois genes: SMN1 e SMN2.<sup>49</sup> O SMN1 é expresso na região telomérica do cromossomo 5, e o SMN2 é uma cópia do gene SMN1 localizado na parte centromérica do cromossomo 5, que diferem unicamente pelo nucleotídeo do éxon 7.<sup>13,47,49,50</sup>

A ausência completa do éxon 7 do gene SMN1 causada por uma mutação ou deleção homocigótica localizado no cromossomo 5q13 é a principal causa da doença.<sup>47,49</sup> Embora os dois genes tenham a capacidade de codificar uma proteína funcional, apenas SMN1 é responsável pela síntese completa da proteína, no qual um alelo funcional de SMN1 já produz proteína suficiente para o NM permanecer saudável.<sup>13,47,49</sup>

O SMN2 é capaz de produzir apenas  $\cong 10\%$  do SMN de tamanho completo e funcional em relação ao SMN1, o que não é suficiente para suprir a sobrevivência e função dos NM.<sup>50</sup> Isso ocorre, pois, o SMN2 apresenta uma diferença do nucleotídeo não polimórfico silencioso, com substituição de C para T, na posição seis do éxon 7, que o faz produzir uma proteína truncada instável e não funcional chamada SMN delta7, em mais de 90% das transcrições.<sup>47,48,50</sup>

Assim, na ausência de SMN1, a gravidade da patologia da doença depende principalmente do número de cópia SMN2.<sup>13,47,49</sup> O número de cópias é inversamente proporcional a gravidade da doença, no qual a forma de início precoce e mais grave está associada a duas cópias SMN2, e as formas menos graves, possuem múltiplas cópias de SMN2.<sup>47</sup>

A função da proteína SMN na patogênese da AME permanece incerto.<sup>47,48</sup> Esta proteína parece ter um papel importante na biogênese do microRNA.<sup>47,48</sup> Os microRNA são pequenos RNA não codificantes com aproximadamente 22

nucleotídeos que regulam a expressão do gene pós-transcrição.<sup>48</sup> A desregulação do microRNA provavelmente tem um papel importante na patogênese da AME e na determinação da vulnerabilidade seletiva dos NM, porém os mecanismos ainda estão indefinidos.<sup>48</sup>

A mutação genética SMN1 é a mais comum na população, com prevalência de  $\cong 1$  em 40-60 pessoas sendo estas portadoras da doença sem apresentar o fenótipo clínico.<sup>13,49</sup> É também a causa de mortalidade mais comum da infância, afetando  $\cong 1$  em 8,500-12,500 nascidos vivos.<sup>13</sup>

O diagnóstico é baseado nos achados clínicos como hipotonia, arreflexia, paresia e miofasciculações, com predomínio proximal, confirmado pela presença de desnervação muscular constatado na ENMG e biópsia muscular.<sup>13,49</sup> O exame confirmatório é a análise molecular da ausência do éxon 7 do gene SMN1.<sup>49</sup>

AME pode ser classificada em quatro tipos dependendo da idade do início dos sintomas.<sup>47</sup>

AME tipo 1 é a apresentação mais comum e severa.<sup>13,47</sup> Também chamada de Doença de Werdnig-Hoffmann ou AME aguda, se manifesta até os seis meses de idade e é caracterizada por fraqueza muscular intensa e hipotonia generalizada que leva a dificuldade para alimentação e respiração.<sup>13,47</sup> A criança não é capaz de se sentar sozinha e deambular, e comumente a expectativa de vida é menor que dois anos, porém por vezes pode ser mais prolongada com ajuda de aparelhos respiratórios.<sup>50</sup>

AME tipo II ou Síndrome de Dubowitz apresenta início dos sintomas entre sete e 18 meses de vida, e frequentemente as crianças são capazes de sentar sem ajuda, porém não são capazes de deambular.<sup>13,47,49</sup> Fraqueza bulbar associada a dificuldade de engolir, pode levar a baixo peso.<sup>49</sup> Pode ocorrer ainda escoliose e contraturas ao longo dos anos.<sup>49</sup> Apresentam menor expectativa de vida, com probabilidade de  $\approx 93\%$  para 20 anos e  $\approx 52\%$  para 40 anos.<sup>13</sup>

AME tipo III ou Síndrome de Kugelberg-Welander ou AME juvenil apresenta início dos sintomas após 18 meses de vida, e antes da adolescência, apresentando sintomas mais leves.<sup>13,47,49</sup> É subclassificada em AME IIIa e AME IIIb, dependendo da idade do início dos sintomas.<sup>49</sup> Na AME tipo IIIa a doença surge antes dos três anos e os indivíduos são capazes de andar até os 20 anos, porém podem evoluir para uso

de cadeira de rodas.<sup>49</sup> Na AME tipo IIIb, os sintomas iniciam após os três anos e se mantêm a capacidade de deambulação.<sup>13,49</sup>

AME tipo IV é a apresentação menos frequente e caracterizada por início na vida adulta entre a segunda e terceira década de vida, nos quais os sintomas são muito sutis e não alteram a expectativa de vida.<sup>13,47</sup>

O tratamento é baseado nas medidas de suporte, com ênfase em cuidados respiratórios, nutricionais e ortopédicos.<sup>49</sup> Porém em dezembro de 2016, o primeiro medicamento disponível foi aprovado.<sup>48</sup> O Nusinersen (SPINRAZA™) é um oligonucleótido antisense sintético, que atua no gene SMN2, promovendo a inclusão do éxon 7, de forma que produza a proteína SMN completa e funcional.<sup>48,50</sup>

#### 4.2.2.2 Atrofia muscular progressiva

A AMP é uma síndrome heterogênea esporádica que ocorre por envolvimento do NMI, sem evidencia de sinais de NMS, e representa 5-10% dos casos da DNM.<sup>4,51,52</sup> Apresenta maior prevalência no sexo masculino e início na vida adulta.<sup>1,52</sup>

A apresentação clínica frequentemente inicia nos membros, e pode ocorrer em 40% dos casos, sintomas bulbares como dificuldade para deglutição.<sup>1,4</sup> A AMP pode se apresentar como as variantes segmentares DAB e DMI.<sup>1,6</sup>

Ainda não está certo se AMP é um fenótipo da ELA em que os sintomas do NMS não são detectáveis.<sup>52</sup> Embora considerado com melhor prognóstico que a ELA, já foi relatado que até 50% dos pacientes desenvolvem sinais de NMS e evoluem para ELA.<sup>4</sup>

Riku *et al.* (2014) mostraram em seu artigo que 85% dos pacientes com AMP apresentaram alterações histopatológicas de degeneração nos sistemas NMI e NMS.<sup>52</sup> Outro estudo demonstrou a degeneração do trato piramidal e a perda de células de Betz em 65% e 60%, respectivamente.<sup>52</sup> Estudos histopatológicos *post-mortem* revelaram degeneração do trato corticoespinal em mais da metade dos pacientes que apresentam sinais somente no NMI.<sup>52</sup>

O curso da doença da AMP é implacavelmente progressivo, embora um pouco maior do que o ELA, porém Riku *et al.* (2014) em seu trabalho referiram não ter evidenciado progressão diferente entre a AMP e ELA.<sup>52</sup>

#### 4.2.2.3. Atrofia muscular bulbo espinhal

A AMBE ou doença de Kennedy é uma forma rara hereditária lentamente progressiva da DNM por perda do NMI.<sup>53,54</sup> É causada pela expansão repetida do trinucleotídeo CAG (C=citosina, A=adenina, G=guanina) expresso no gene receptor de androgênio (RA) do éxon 1 no cromossomo Xq11-12.<sup>1,53,54</sup> Esta mutação leva a um efeito tóxico do RA e da perda da sua função normal.<sup>54</sup>

AMBE frequentemente se apresenta entre a segunda e quinta década de vida, com maior incidência entre a quarta e quinta década, e predomínio no sexo masculino, com prevalência estimada de cerca de 1 em 40000.<sup>53,54,55</sup> É uma doença recessiva ligada ao X, em que a maioria dos pacientes apresenta história familiar positiva, porém um terço desconhece, pois, as carreadoras comumente são assintomáticas.<sup>54</sup>

Indivíduos normais tem repetições entre 11 e 36 CAG, e a doença ocorre quando há repetição entre 38 e 62 cópias de CAG.<sup>54</sup> A doença apresenta relação inversa entre a idade de início dos sintomas e a repetição longa CAG, no qual quanto maior o número de repetições, mais precoce se apresentará a doença.<sup>54,55</sup>

A apresentação clínica é marcada por sintomas motores devido o envolvimento do NMI no segmento bulbar e membros podendo estar presente disartria, disfagia, fasciculação perioral e língua, hipernasalidade, atrofia de língua, fraqueza proximal e distal, tremor, atrofia e câimbras nos membros.<sup>53,54,55</sup> Pode haver ainda fadiga ao mastigar e ocasionalmente a queda do maxilar.<sup>53,54</sup>

A doença é associada a sinais de insensibilidade androgênica como ginecomastia, impotência, atrofia testicular e oligospermia, com redução da fertilidade.<sup>53,54,55</sup> Alterações metabólicas também podem ocorrer sugerindo ainda mais um envolvimento multissistêmico na doença.<sup>53</sup>

Os pacientes podem apresentar alterações sensitivas, como parestesias e hipopalestesia, de predomínio distal nos membros inferiores, devido a degeneração dos gânglios da raiz dorsal.<sup>53,54</sup>

Evidências recentes demonstraram que a atrofia muscular no AMBE não é unicamente devido à degeneração do CAME, mas também por um processo miopático primário.<sup>53,54</sup>

O diagnóstico de AMBE é confirmado por testes genéticos, em que é evidenciado uma expansão repetida de trinucleotídeos com mais de 38 CAG no primeiro éxon do gene RA.<sup>54</sup>

Achados em exames complementares incluem aumento na creatinaquinase sérica (900-1400 U/l) e das aminotransferases. Também pode haver intolerância à glicose, e na maioria dos casos elevação na testosterona total, testosterona livre e diidrotestosteron.<sup>54</sup>

Estudos neurofisiológicos detectam potenciais de ação sensitivos ausentes ou baixos, PAMC com baixa amplitude e sinais de deservação difusa.<sup>54,55</sup> Rhodes *et al.* (2019) relataram em seu estudo que os potenciais sensitivos estavam ausentes em quase todos os pacientes.<sup>55</sup> Manzano *et al.* (2018) relataram que estes potenciais se encontraram alterados, mesmo na ausência de distúrbios metabólicos, sugerindo que o envolvimento do nervo sensitivo é primário da doença.<sup>53</sup>

#### 4.2.2.4 Poliomielite anterior aguda e Síndrome pós-poliomielite

A PAA é uma DNM de causa infecciosa devido o ataque do Poliovírus (RNA de fita simples Enterovirus, pertencente ao grupo Picornavirus) ao CAME, o que leva a paralisia muscular.<sup>56,57</sup> Pode ocorrer em qualquer idade, embora comumente ocorra no primeiro ano de vida, e após a infecção aguda o paciente apresenta um período de recuperação de aproximadamente um ano, até a estabilização da doença.<sup>57,59</sup>

Nos últimos 15-20 anos tem sido visto os efeitos tardios da poliomielite, os quais caracterizam a SPP.<sup>59,60</sup>

A SPP ocorre em pacientes sobreviventes da PAA após pelo menos 15 anos do quadro inicial, ocorrendo normalmente entre 30-50 anos após estabilização do quadro, associado a sintomas como nova fraqueza ou atrofia, fadiga e dor.<sup>60-62</sup>

Estima-se que a prevalência da SPP varia entre 20-80% dos casos de PAA.<sup>58-</sup>  
<sup>62</sup> Segundo Pereira *et al.* (2017), em um estudo brasileiro foi evidenciado que 77,2% dos pacientes apresentaram SPP.<sup>62</sup>

Já são reconhecidos os critérios diagnósticos para SPP: (1) Confirmação de PAA (deficiência motora, doença febril aguda parálitica prévia, sinais de fraqueza

residual, atrofia muscular no exame neurológico e ENMG com padrão de desnervação crônica e reinervação compatível com doença do CAME); (2) Período de recuperação parcial ou completa; (3) Estabilidade do quadro por pelo menos 15 anos; (4) Perda progressiva ou rápida da força muscular com ou sem atrofia muscular em músculos previamente saudáveis associado a intolerância ao frio e fadiga, em que os sintomas durem mais de um ano; (5) Excluir outras doenças que poderiam causar fraqueza e outros sintomas como causas neurológicas, clínicas e ortopédicas.<sup>56,63</sup>

O mecanismo fisiopatológico é desconhecido, mas a teoria mais aceita é a proposta por Charcot, em que ocorre uso excessivo dos NM ao longo dos anos.<sup>59,62,63</sup> Com a morte dos neurônios de alguns músculos, há reinervação destes músculos por neurônios remanescentes, ocorrendo assim recuperação parcial ou total. Após muitos anos, esse neurônio fica sobrecarregado, e começa a degenerar, surgindo um novo quadro sintomatológico.<sup>63</sup> Alguns fatores de risco como idade, fator genético, estresse, dor, severidade da paralisia, tempo desde PAA e atividade física podem contribuir para o desenvolvimento da SPP.<sup>61,62</sup>

A SPP é de grande importância, pois já é reconhecido, que ela causa grande prejuízo das funções de mobilidade e força física, afetando na capacidade de vida diária, e podendo assim causar prejuízo emocional.<sup>59,60</sup>

#### 4.2.3 DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR SUPERIOR

##### 4.2.3.1 Esclerose lateral primária

A ELP é uma desordem idiopática lentamente progressiva do NMS, em que ocorre fraqueza, espasticidade, hiperreflexia, e eventualmente sintomas pseudobulbares (disartria, disfagia, choro ou riso compulsivo) sem evidência de sinais do NMI.<sup>39,64</sup>

Representa 5% de todos os casos de DNM, e predominância feminina quando em pacientes idosos.<sup>64</sup>

Alguns pacientes podem apresentar sinais de NMI, o que questiona se a ELP faz parte do fenótipo da ELA ou é uma doença distinta.<sup>64</sup> Estudos tem mostrado que pode haver evidência eletrofisiológica e achados histopatológicos na biópsia muscular

do envolvimento de NMI em pacientes com ELP, mesmo na ausência de sinais clínicos do NMI.<sup>4,64</sup> Devido a isto os critérios diagnósticos atuais exigem que a doença do NMS seja presente por 4 anos antes do diagnóstico de ELP.<sup>64</sup>

A fisiopatologia da doença se correlaciona com a degeneração das células de Betz e desmielinização do trato motor.<sup>39</sup>

Embora possa ser difícil diferenciar ELP da ELA nos estágios iniciais da doença, algumas características ajudam a distingui-las. Além do acometimento restrito do NMS, a evolução e o prognóstico da ELP são consideravelmente melhores do que a ELA, e apresenta duração média de sobrevida de 5-20 anos.<sup>4,64</sup>

#### 4.2.3.2 Paraplegia espástica hereditária

A PEH é uma forma lentamente progressiva da DMN por herança AD, AR ou ligada ao X, em que há acometimento puro do NMS.<sup>1,65</sup>

PEH apresenta diferentes fenótipos que podem se diferenciar na idade de início dos sintomas e progressão.<sup>65</sup> Mutações em mais de 60 genes com mais de 70 loci diferentes já foram descritas, e foram classificados em PEH1-PEH72, conforme identificação dos locos genéticos.<sup>1,65,66</sup>

Clinicamente se apresenta com sintomas simétricos progressivos confinados nos membros inferiores com paraplegia, espasticidade significativa, pés cavos, incontinência urinária e acometimento da coluna dorsal havendo distúrbios vibratórios.<sup>1,40,65</sup> Pode haver ou não história familiar.<sup>1</sup> Características como déficit cognitivo, disartria, atrofia óptica, ataxia, parkinsonismo, neuropatia e crises convulsivas já foram descritas em alguns subtipos.<sup>65,66</sup>

O estudo neurofisiológico pode apresentar potencial evocado somatosensitivo alterado nos membros inferiores.<sup>40</sup> Somente o teste genético apresenta acurácia para diagnóstico da doença.<sup>40</sup>

Diversos mecanismos patogênicos têm sido sugeridos para PEH15 e PEH11, que representam as formas AR mais comuns, como: reparação defeituosa do DNA, anormalidades na divisão celular, disfunção lisossômica e autofagia.<sup>66</sup>



#### 4.2.4 VARIANTES ATÍPICAS SEGMENTARES

##### 4.2.4.1 Doença de Hirayama

A DH, também conhecida como amiotrofia monomélica benigna, é uma DNM esporádica, rara, benigna e autolimitada.<sup>67,68</sup> Apresenta predomínio no sexo masculino e idade de acometimento entre 20-35 anos.<sup>69-70</sup> É caracterizada por início insidioso de fraqueza distal, comumente unilateral com maior envolvimento dos músculos da mão e antebraço, inervados pelos miótomos de C7, C8 e T1.<sup>69,70</sup> Sintomas clínicos comuns, que estão presentes em > 80% das pessoas, incluem paresia que piora ao frio.<sup>70</sup> Raramente a doença também pode apresentar hiperidrose e resposta anormal simpática da pele.<sup>70</sup>

Acometimento simétrico é raro e representa somente 3,1% dos casos e está relacionado a altos níveis de imunoglobulina.<sup>69</sup> A DH bilateral pode ser diferenciada de algumas outras doenças com base na clínica, exame de imagem e teste genético.<sup>69</sup> Deve ser feito o diagnóstico diferencial nestes casos com outras DNM, siringomielia, tumor da medula espinal, PAA, neuropatias tóxicas e mielopatia traumática.<sup>69</sup>

A ENMG normalmente apresenta neurocondução normal associada a achados desnervação e reinervação nos músculos acometidos, sugerindo envolvimento do CAME.<sup>70</sup>

Por vezes, o estudo de ENMG de pacientes com DH pode apresentar peculiaridades em relação aos pacientes com ELA.<sup>68</sup> Baumann *et al.* (2017) relataram que a amplitude do PAMC do nervo ulnar em razão ao nervo mediano é comumente diminuída na DH comparado a ELA.<sup>68</sup> Outra técnica mostrou que durante a estimulação repetitiva, houve alteração dos nervos proximais em pacientes com ELA, e nunca em DH.<sup>68</sup>

Embora a causa etiológica seja desconhecida, tem sido proposto que o mecanismo de compressão crônica da medula cervical inferior por flexão repetida do pescoço cause alterações microcirculatórias e isquêmicas no território da artéria espinhal anterior, o que conduziria a degeneração das células do CAME.<sup>67, 71,72</sup>

#### 4.2.4.2 Diplegia amiotrófica braquial

A DAB, também conhecida como síndrome do homem do barril, síndrome de Vulpian-Bernhardt ou *flail arm syndrome* é uma desordem esporádica do NM caracterizada por paraparesia flácida progressiva proximal comumente simétrica por acometimento do CAME cervical.<sup>73-77</sup>

DAB representa 2-11% de todos os casos da DNM, com incidência maior no gênero masculino e idade de início dos sintomas similares a ELA.<sup>6, 74-76</sup>

O diagnóstico clínico é baseado no início insidioso de paresia confinada somente na musculatura da região espinhal cervical por pelo menos 12 meses, associado a hiporreflexia e atrofia, na ausência de sintomas sensitivos e sinais significativos do NMS.<sup>6,73</sup> Os músculos preferencialmente acometidos incluem deltoide, infraespinhoso, supraespinhoso, esternocleidomastóideo, redondo menor e bíceps braquial.<sup>77</sup>

Wijesekera *et al.* (2009) relataram que os sintomas ficaram confinados nos membros superiores por 18 meses em 56% dos casos, por 24 meses em 46% e por 36 meses em 27%.<sup>73</sup>

Hubers *et al.* (2016) relataram que embora todos os pacientes em seu estudo tenham desenvolvido fraqueza e atrofia simétrica com predomínio proximal, foi evidenciado que a maioria deles apresentou distribuição assimétrica e distal dos sintomas no início do quadro (76%).<sup>74</sup>

A DBA foi inicialmente caracterizada como uma variante da AMP devido à falta do envolvimento significativo do NMS.<sup>75</sup> Porém características peculiares da doença, corroboraram para a teoria que esta é uma entidade diferente da ELA e AMP.<sup>75,78</sup>

Embora uma das diferenças clínicas principais entre ELA e DAB seja o acometimento do NMS, alguns estudos demonstraram este envolvimento na DAB.<sup>75,77,79</sup> Hu *et al.* (1998) relataram em seu estudo que muitos pacientes com DAB apresentam sinais do NMS nos membros inferiores, o que faria questionar se esta não é uma variante da ELA.<sup>79</sup> Yang *et al.* (2015) relataram que 70% dos pacientes com DAB desenvolveram sintomas NMS nas extremidades inferiores, e 50% nas

superiores.<sup>75</sup> Wijesekera *et al.* (2009) relataram também que 41,8% dos seus pacientes apresentaram sinais de NMS no segmento acometido.<sup>73</sup>

A ENMG evidencia neurocondução sensitiva normal, neurocondução motora com PAMC normais ou com perda axonal, e PAUM com sinais de deservação no segmento cervical espinhal.<sup>6</sup> Pacientes com a doença normalmente não preenchem critérios El Escorial para ELA, embora estudos descrevam que pacientes com DAB podem apresentar na ENMG, evidência de doença do NMI em músculos bulbares e de membros inferiores (27–77%).<sup>6,73</sup>

Um achado do estudo eletrofisiológico que tem mostrado ser uma característica importante para o diagnóstico diferencial da ELA é o aumento significativo do índice *split-hand* nesta.<sup>75</sup> Este achado ocorre devido ao acometimento preferencial da musculatura tenar na ELA.<sup>75</sup> O índice *split-hand* é calculado dividindo a amplitude PAMC do músculo hipotenar abdutor dedo mínimo, pela amplitude dos PAMC de músculos tenares como os músculos abdutor curto do polegar ou primeiro interósseo dorsal.<sup>75</sup>

Sun *et al.* (2016) analisaram o PAMC do abdutor curto do polegar em pacientes com ELA com início no membro superior e em pacientes com DAB.<sup>81</sup> A amplitude do PAMC no músculo estudado estava reduzido em 40% dos pacientes com ELA, e 11% dos pacientes com DAB.<sup>81</sup> A ausência de PAMC só foi encontrada em pacientes com ELA (27%).<sup>81</sup>

A preferência por acometimento da musculatura tenar da mão, que ocorre na ELA, sugere um mecanismo com base cortical desta doença, e fisiopatogenia diferente para DAB, pois embora os músculos acometidos sejam do mesmo miótomo, a gravidade é diferente entre eles.<sup>75</sup>

Estes dados corroboram com o fato das diferentes formas da DNM acometerem diferentes musculatura em sua apresentação clínica inicial, dado importante para o diagnóstico.<sup>76</sup>

Diagnósticos diferenciais incluem infarto cortical bilateral, infarto cordão espinhal, mielopatia, espondilose cervical, causas infecciosas, além da ELA clássica.<sup>6,82</sup>

A grande relevância do diagnóstico diferencial de DAB com ELA, é o prognóstico melhor da primeira.<sup>76</sup> Jawdat *et al.* (2015) relataram em seu trabalho que

um estudo no Reino Unido e Melbourne mostrou que pacientes com DAB limitada a uma região por pelo menos 12 meses, apresentaram sobrevida média de 76,8-79,9 meses, em que 52-52,6% tiveram sobrevida de 5 anos, e 13-15,8% de 10 anos.<sup>6</sup> Outros estudos também mostraram sobrevida entre 2-10 anos.<sup>6</sup>

Wijesekera *et al.* (2009) mostraram que a sobrevida maior estava diretamente ligada com o maior tempo até o acometimento do segundo segmento.<sup>73</sup> A progressão e evolução da doença também foram significativamente mais lentas.<sup>6</sup>

#### 4.2.4.3 Diplegia dos membros inferiores

A DMI também conhecida como variante pseudopolineurítica, forma de Patrikios ou *flail leg syndrome* é uma forma esporádica atípica da DNM caracterizada por paresia restrita na musculatura da região lombossacra.<sup>6</sup> Apresenta predomínio no sexo masculino, e idade de início dos sintomas entre 55-57 anos, assim como a ELA, e equivale a 2,5-6,3% das DNM.<sup>6</sup>

O diagnóstico clínico é baseado nos seguintes achados: início insidioso de fraqueza proximal ou distal de forma comumente assimétrica, que migra para os dois membros, e se mantém confinada a musculatura lombossacra por pelo menos 12-24 meses, associado a ausência ou diminuição dos reflexos profundos e ausência de alterações sensitivas e sinais de NMS.<sup>6,73,83</sup> Estudos eletrofisiológicos mostram PAMC com redução de amplitude, e no estudo eletromiográfico, sinais de desnervação e reinervação com potenciais neurogênicos, normalmente no segmento acometido.<sup>4,6</sup>

Os sintomas iniciam de forma assimétrica em 50% dos casos, mas comumente migram para os dois membros.<sup>6,83</sup> Dimanckie *et al.* (2013) mostraram que metade dos pacientes apresentaram fraqueza inicial na musculatura pélvica e fibular, 38% tiveram sintomas iniciais com predomínio distal e 12% de forma difusa.<sup>83</sup>

Wikesejera *et al.* (2009) relataram ainda que 58.9% dos pacientes de um estudo, apresentaram sinais de NMS no segmento acometido, porém este fato não esteve relacionado a sobrevida.<sup>73</sup>

A DMI foi inicialmente classificada como uma variante da ELA, sendo nomeada de variante peroneal da ELA, porém devido a preferência do envolvimento do NMI, atualmente consideram-na uma variante da AMP.<sup>83</sup>

Wijesekera *et al.* (2009), em seu estudo com coorte de pacientes em Londres e Melbourne, mostraram que o tempo médio para progressão para segunda região espinhal ocorreu em 37,9 meses, e que os sintomas se mantiveram isolados nos membros inferiores por 18 meses em 63%, 24 meses por 48% e por 36 meses em 28% dos casos.<sup>73</sup> Dimanckie *et al.* (2013) em um estudo nos EUA mostrou que 25% dos pacientes progrediram para outro segmento em dois anos.<sup>83</sup>

O tempo de disseminação dos sintomas foi maior para DMI e DBA em comparação a ELA clássica e AMP.<sup>73</sup>

Assim como a DAB, a DMI apresenta prognóstico melhor do que a ELA clássica.<sup>6,73</sup> No estudo de Wijesekera *et al.* (2009), a sobrevida média dos pacientes foi de 69 meses, apresentando uma taxa de sobrevivência de 5 anos na maioria dos pacientes (63,9%).<sup>73</sup> Em outro estudo, Dimanckie *et al.* (2013), mostraram que pacientes que tiverem sintomas somente lombossacrais por 24 meses, apresentaram sobrevida de até oito anos em 92% dos casos.<sup>6,83</sup> O tempo para o acometimento de um segundo segmento espinhal também mostrou relação direta com maior sobrevida.<sup>73</sup>

A DMI faz diagnóstico diferencial com algumas doenças, como: mielopatia, radiculopatia lombossacra, neuropatia motora multifocal e outras formas de DNM.<sup>4</sup>

#### 4.2.4.4 Forma bulbar pura

A FBP é uma variante atípica e incomum (1-4%) da DNM, devido acometimento do NMS e/ou NMI deste segmento, o que leva a apresentação clínica de sintomas/sinais bulbares como únicos achados por longo período.<sup>6</sup>

A FBP se apresenta comumente no início da sétima década de vida e há predomínio no sexo feminino.<sup>6,45</sup>

Os sintomas/sinais apresentados são: disartria flácida e/ou espástica, disfagia, associado a hiperreflexia e sinais de liberação piramidal como sinal de Hoffmann.<sup>6,45</sup> Labilidade emocional pode estar presente em 50% dos casos.<sup>6</sup>

O diagnóstico é feito baseado nos achados de fraqueza de início insidioso na musculatura bulbar com duração de pelo menos seis meses, e normalmente não há comprometimento da musculatura respiratória e apendicular, e sintomas sensitivos.<sup>6,45</sup>

A ENMG mostra sinais de desnervação somente nos músculos bulbares.<sup>6</sup> O estudo da neurocondução motora não mostra alteração da amplitude dos PAMC nos membros.<sup>6</sup> Um estudo australiano mostrou que uma redução do PAMC no músculo abductor curto do polegar pode ser visto na forma de início bulbar da ELA e não na FBP.<sup>6</sup> Zhang *et al.* (2017) evidenciaram em seu estudo que sinais bulbares do NMI como atrofia ou fasciculação na língua, e sinais neurogênicos na língua, esternocleidomastóide e trapézio são mais comuns na FBP do que na ELA de início bulbar.<sup>45</sup>

Embora sejam poucos os relatos da FBP na literatura, estudos mostraram que esta síndrome também apresenta um prognóstico mais favorável que a ELA clássica.<sup>6</sup> Em um estudo na Austrália, a sobrevida de 54 meses foi 75% dos casos contra 45% das ELA de início bulbar, achado equivalente ao estudo do Reino Unido, em que sobrevida foi de 75% dos casos entre 2-8 anos.<sup>6</sup>

## 5 METODOLOGIA

Trata-se de estudo transversal observacional, descritivo e retrospectivo de pacientes com DNM, atendidos no ambulatório de doenças neuromusculares, do serviço de Neurologia, do Hospital Universitário Antônio Pedro, no período de 2013 a 2018.

Foi realizada triagem na base de banco de dados do ambulatório de doenças neuromusculares. O critério de inclusão utilizado foi a suspeita clínica de DNM (sintoma motor sem acometimento sensitivo), independente de sexo ou idade. Após a análise inicial foram excluídos todos aqueles que apresentaram outro diagnóstico que não DNM, assim como os pacientes com perda de dados, por não apresentarem documentos comprobatórios (dados da primeira consulta).

A coleta de dados foi realizada através de revisão de prontuário, em que foram analisados os dados de primeira consulta como variáveis epidemiológicas, clínicas e neurofisiológicas, tais como: sexo, idade inicial dos sintomas, presença de história familiar, tabagismo e etilismo, tempo de sintomas até a primeira avaliação, segmento inicial acometido, presença de sintomas bulbares e dados do exame físico, como: alteração de força, presença de hiperreflexia ou hipo/arreflexia, reflexos patológicos, miofasciculações, alteração da sensibilidade e trofismo. Na ENMG dos pacientes, foram analisados dados como redução do PAMC, presença de instabilidade da membrana (fibrilações e ondas positivas), potencial de fasciculação, padrão neurogênico (PAUM com amplitude e duração aumentada e potenciais polifásicos com recrutamento incompleto) e presença de potenciais gigantes ( $>10\text{mV}$ ).<sup>4</sup> Foi avaliado também o tempo de evolução da doença (tempo do início dos sintomas até a data da última consulta).

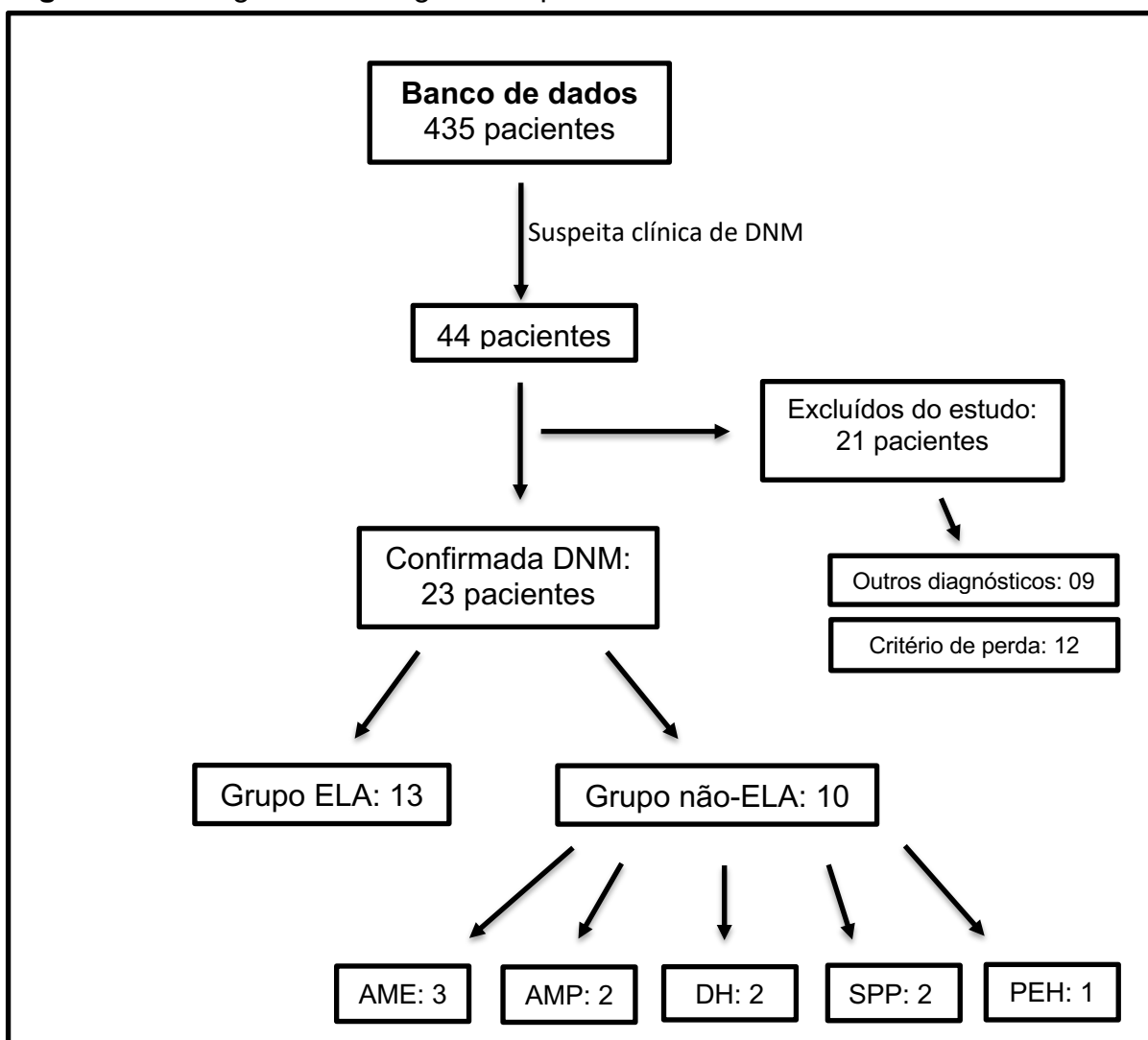
Após a coleta, os dados foram submetidos a análises estatísticas através dos programas computacionais SPSS 20.0. Após essa análise os pacientes foram subdivididos em dois grupos: ELA e não-ELA, e novamente submetidos a análises estatísticas através do teste Mann-Whitney e teste exato de Fisher. E foram então correlacionados dados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológicos entre os grupos afim de verificar fatores preditores para o diagnóstico de ELA. O valor de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) para estes achados, também foram verificados.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO GERAL ESTUDADA

Foi analisada uma base de dados com 435 pacientes do ambulatório de desordens neuromusculares, dos quais 44 pacientes apresentaram suspeita clínica de DNM. Dos 44 pacientes, 23 confirmaram o diagnóstico de DNM. Foram excluídos 21 pacientes, dos quais nove tiveram outro diagnóstico e 12 foram excluídos por critério de perda já que não apresentaram documentos na fonte de dados. (Figura 2).

**Figura 2** - Fluxograma de triagem dos pacientes.



Fonte: o autor, 2019.

Notas: AME Atrofia muscular espinhal, AMP Atrofia muscular progressiva, DH Doença de Hirayama, DNM Doença do neurônio motor, ELA Esclerose lateral amiotrófica, PEH Paraplegia espástica hereditária, SPP Síndrome pós-pólio.



Foi realizada análise exploratória das variáveis categóricas e contínuas dos pacientes incluídos (Quadro 4).

**Quadro 4** - Achados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológicos relevantes na diferenciação de pacientes ELA e não-ELA.

Paciente	Diagnóstico	Sexo	Idade início dos sintomas (anos)	Tempo de evolução	Presença de sintoma bulbar	Presença de hiperreflexia	Presença de reflexos patológicos	PF
01	ELA	M	77	06 meses	+	-	-	+
02	ELA	M	42	10 anos	+	+	+	+
03	ELA	M	44	04 anos	-	+	+	+
04	ELA	M	42	01 ano	+	+	+	+
05	ELA	M	64	18 meses	-	+	+	+
06	ELA	F	50	02 anos	+	+	+	+
07	ELA	F	37	03 anos	-	+	+	+
08	ELA	M	47	08 anos	+	+	-	+
09	ELA	M	38	02 anos	+	-	+	+
10	ELA	M	69	05 meses	+	+	+	+
11	ELA	M	54	02 anos	+	+	+	+
12	ELA	M	42	02 anos	+	+	+	+
13	ELA	M	43	04 anos	+	+	+	+
14	AME	F	5	32 anos	-	-	-	-
15	AME	M	5	29 anos	-	-	-	-
16	AME	M	6	16 anos	-	-	-	-
17	AMP	M	49	08 anos	-	-	-	-
18	AMP	M	36	10 anos	-	-	-	-
19	DH	M	57	21 anos	-	-	-	-
20	DH	F	25	14 anos	-	-	-	-
21	SPP	F	54	05 anos	-	-	-	+
22	SPP	M	29	13 anos	-	-	-	-
23	PEH	M	26	05 anos	-	+	+	-

Fonte: o autor, 2019.

Notas: AME Atrofia muscular espinha, AMP atrofia muscular progressiva; DH Doença de Hirayama, ELA Esclerose lateral amiotrófica, PEH Paraplegia espástica hereditária, PF potencial de fasciculação, SPP síndrome pós poliomielite. M masculino, F feminino.

Dos 23 casos de DNM, 13 apresentaram diagnóstico de ELA (56,5%), e dez formaram o grupo não-ELA (43,5%), sendo dos 23 pacientes, 18 do sexo masculino

(78,3%) e cinco do feminino (21,7%) (Tabela 1). A idade de início dos sintomas da população do estudo variou entre cinco e 77 anos, com média de  $40,91 \pm 18,94$  anos. O tempo de doença até o atendimento no ambulatório de neuromuscular do HUAP variou entre cinco e 72 meses, com média de  $26,10 \pm 19,97$  meses. O tempo de evolução de todas as DNM agrupadas variou entre seis meses e 32 anos com média de nove anos  $\pm 9$  (Tabela 2).

**Tabela 1 - Variáveis qualitativas da população geral estudada**

Variável / Categoria	N	N%	
GRUPO	NÃO-ELA	10	43,5%
	ELA	13	56,5%
SEXO	F	5	21,7%
	M	18	78,3%

Fonte: o autor, 2019

**Tabela 2 - Variáveis quantitativas da população geral estudada**

Variável	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Idade (anos)	35,0	78,0	54,0	53,0	12,32
Idade de início dos sintomas	5,0	77,0	40,0	42,0	18,94
Tempo de sintoma (meses)	5,0	72,0	26,1	24,0	19,97
Tempo de evolução (anos)	0,5	32,0	9,1	5,0	9,01

Fonte: o autor, 2019.

De todos os casos estudados nove (39,1%) apresentaram envolvimento isolado do NMI, um (4,3%), do NMS, e 13 (53,5%) apresentaram envolvimento simultâneo de ambos os NM. Considerando todas as variantes da DNM apresentadas no estudo, três casos tiveram início bulbar (13,0%), sete em região cervical (30,4%), e 13 na região lombossacra (56,5%). Dez (43,5%) pacientes apresentaram sintomas bulbares quando avaliados na primeira consulta do ambulatório de neuromuscular, independentemente deste sintoma ser inicial. Todos estes pacientes apresentaram diagnóstico de ELA. Dentre todos os pacientes, dez (43,5%) se queixaram de outros sintomas como: sintomas urinários, quadro algico, câimbras, labilidade emocional e insônia.

Sete (30,4%) pacientes afirmaram ter história patológica pregressa para tabagismo, e nove (39,1%) para etilismo, e somente um (4,3%) confirmou história familiar para DNM.

Todos os 23 (100%) pacientes apresentaram fraqueza apendicular, sendo o achado de paresia na primeira consulta em 12 (52,1%) pacientes nos quatro segmentos, cinco (21,7%) preferencialmente nos membros superiores e seis (26,1%) nos membros inferiores.

Dos 23 pacientes, nove (39,1%) apresentaram reflexos profundos abolidos e/ou hiporreflexia, dez (43,5%) apresentaram hiperreflexia, dois (8,7%) hiporreflexia e/ou arreflexia associado a hiperreflexia e dois (8,7%) apresentaram reflexos normais. Dentre todos os pacientes, 12 (52,2%) apresentaram reflexos patológicos. Treze (56,5%) pacientes apresentaram miofasciculações ao exame físico, entre os quais dez eram ELA.

Dois (8,7%) pacientes apresentaram alteração da sensibilidade termoalgésica durante o exame físico. Doze (52,2%), apresentaram atrofia muscular, dos quais 11 (47,8%) eram nos membros superiores proximal e/ou distal, e um (4,3%) nos membros superiores e inferiores.

Na avaliação da ENMG, 16 (69,6%) apresentaram PAMC alterados com redução da amplitude em pelo menos um nervo. Dentre todos os pacientes, 16 (63,1%) apresentaram sinais de instabilidade da membrana incluindo ondas positivas ou fibrilações em pelo menos um segmento, e 21 (91,3%) apresentaram PAUM com padrão neurogênico com potenciais polifásicos, amplitude e duração aumentadas e recrutamento reduzido. O PF foi evidenciado em 14 (60,9%) pacientes da amostra geral.

### 6.3 DESCRIÇÃO DO GRUPO ELA

A prevalência da ELA, incluindo todos os pacientes da fonte do banco de dados do ambulatório de neuromuscular do HUAP foi de  $\cong 3,0\%$ . Dos 13 casos diagnosticados como ELA, 11 foram do sexo masculino (84,6%) e dois do feminino (15,4%).

A idade média de início dos sintomas da população com ELA foi de 49,92 anos, no qual a idade mínima foi de 37 anos e a máxima de 77 anos, e o tempo médio de evolução da ELA foi de 3,45 anos.

Dos casos ELA, três (23,1%) tiveram início bulbar, cinco (38,5%) na região cervical e cinco (38,5%) na região lombossacra. Dez (76,9%) pacientes apresentaram sintomas bulbares até a primeira consulta (Quadro 5).

**Quadro 5 - Achados clínicos e eletrofisiológicos dos pacientes do grupo ELA.**

Paciente	Sinais do NMS em 02 ou mais segmentos	Sintoma bulbar	Fibrilação	Onda positiva	Fasciculação	Padrão neurogênico	Critérios de Awaji-Shima
01	-	disartria disfagia	-	-	3 segmentos	3 segmentos	Não preenche
02	Hiperreflexia Babinsk Hoffmann clonus	disartria espástica	2 segmentos	3 segmentos	2 segmentos	3 segmentos	Definitiva
03	hiperreflexia Babinsk peitoral adutores	-	3 segmentos	3 segmentos	3 segmentos	3 segmentos	Definitiva
04	hiperreflexia (2 segmentos) Babinsk	disartria flácida / dispnéia	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	Possível*
05	Hiperreflexia Peitoral	-	2 segmentos	2 segmentos	1 segmento	3 segmentos	Definitiva
06	hiperreflexia (1 segmento) Hoffman	disfagia dispnéia	1 segmento	2 segmentos	1 segmento	3 segmentos	Possível*
07	Hiperreflexia Hoffmann, adutores, Mayer / orbicular da boca	-	-	-	1 segmento espinhal	2 segmentos espinhais	Definitiva **
08	Hiperreflexia (2segmentos)	disartria flácida	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	Possível*
09	Palmentoniano / clonus	disartria dispnéia	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	2 segmentos espinhais	Provável
10	Hiperreflexia (2 segmentos) Babinsk Peitoral	disartria espástica / Disfagia	3 segmentos	3 segmentos	2 segmentos	3 segmentos	Definitiva
11	Hiperreflexia Hoffman Peitoral Tromner palmentoniano	disartria	1 segmento	1 segmento	3 segmentos	3 segmentos	Definitiva
12	Hiperreflexia Babinsk Hoffmann	disartria espástica / disfagia	-	-	3 segmentos	3 segmentos	Definitiva
13	Hiperreflexia (2 segmentos) Peitoral	disartria flácida	3segmentos	3 segmentos	2 segmentos	3 segmentos	Definitiva

Fonte: o autor, 2019.

Notas: \*Não foi evidenciado sinais do NMS rostral ao NMI.

\*\*O paciente 07 apresentou sinais clínicos de NMI em 03 segmentos.

Dos dez pacientes que queixaram de sintomas bulbares na primeira consulta, quatro (30,8%) apresentaram somente disartria, três (23,1%), disartria associado a disfagia, dois (15,4%) disartria associado a dispneia, e um (7,7%) paciente apresentou disfagia com dispneia. Oito (61,5%) pacientes diagnosticados com ELA referiram outros sintomas, embora raros, os mais comuns foram: sintomas urinários (15,4%), câimbras (38,5%) e labilidade emocional (23,1%).

Seis (46,2%) pacientes relataram tabagismo prévio, e nove (69,2%) etilismo. Todos negaram história familiar para ELA.

Ao exame físico, todos os pacientes com ELA (100%) apresentaram parestesia apendicular, com distribuição preferencial nos seguintes segmentos: três (23,1%) nos membros superiores, três (23,1%) nos membros inferiores, e sete (53,8%) nos quatro segmentos. Os reflexos profundos encontraram-se abolidos em um (7,7%) caso, hiperreflexia em nove (69,2%), e associação de abolidos e/ou hiporreflexia com hiperreflexia em dois casos (15,4%). O paciente que apresentou reflexo abolido revelou ter reflexos patológicos (Quadro 4, paciente 09). Um (7,7%) paciente apresentou reflexos normais. Dos 13 pacientes, 11 (84,6%) apresentaram reflexos patológicos, nos quais os mais evidenciados foram: Babinsk (38,5%), Hoffman (30,8%) e peitoral (38,5%). Com menor frequência foi evidenciado presença de clônus, sinais de Mayer, de Tromner, e dos reflexos palmentoniano, adutor e orbicular da boca (Quadro 5). Estes se apresentaram associados a mais de um reflexo patológico em todos os pacientes. Sete (53,8%) pacientes apresentaram dois ou mais reflexos patológicos.

Dez (76,9%) pacientes apresentaram miofasciculações ao exame físico. Os segmentos superiores foram preferencialmente acometidos pelas miofasciculações, apresentando este padrão em todos os pacientes com ELA, associado a outros segmentos. Dois (11,1%) pacientes apresentaram alteração no exame físico ao teste de sensibilidade termo algica. Atrofia muscular foi vista em oito pacientes (61,5%), tendo um padrão preferencial pelos membros superiores, nos quais três (23,1%) apresentaram predomínio distal, quatro (30,8%) proximal e um (7,7%) teve acometimento em todo o segmento.

Na ENMG, dez (76,9%) pacientes apresentaram PAMC alterados com redução da amplitude em pelo menos um nervo. Dez (76,9%) apresentaram fibrilações e/ou ondas positivas em um ou mais segmentos (bulbar, cervical, torácico e/ou

lombossacro). O potencial de fasciculação foi visto em pelo menos um segmento avaliado, de todos os casos (100%) (Quadro 5).

Todos os pacientes (100%) diagnosticados com ELA apresentaram PAUM com padrão neurogênico com potenciais polifásicos, amplitude e duração aumentadas e recrutamento reduzido em pelo menos dois segmentos (Quadro 5). Seis (46,2%) pacientes apresentaram potenciais gigantes.

Os achados do exame físico correlacionados aos da ENMG preencheram os critérios de Awaji-Shima para diagnóstico de ELA definitiva de oito pacientes (Quadro 5). O paciente 01 inicialmente não preenchia os critérios, porém após reavaliação em dois meses classificou-se como ELA definitiva.

## 6.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO NÃO-ELA

Dez pacientes formaram o grupo não-ELA por apresentar outro diagnóstico diferente deste, como AME, AMP, DH, SPP ou PEH (Figura 2). O grupo não-ELA apresentou prevalência de 2,2% dos casos do banco de dados. Dos dez pacientes não-ELA, três (30,0%) eram do sexo feminino e sete (70%) do masculino.

A idade média de início dos sintomas deste grupo foi de 29,20 anos, sendo a idade mínima de cinco anos e máxima de 57 anos, com média de tempo de evolução da doença de 15,03 anos.

Dos dez casos, oito (80,0%) apresentaram início dos sintomas na região lombossacra e dois (20,0%) na região cervical. Nenhum paciente desse grupo se apresentou com queixas bulbares. Somente dois (20,0%) pacientes se queixaram de outros sintomas como fadiga (SPP) ou surdez (PEH).

Somente um (10,0%) paciente referiu tabagismo, e um (10,0%) história familiar de DNM (AMP). Todos negaram etilismo.

Dos dez pacientes avaliados, cinco (50,0%) apresentaram fraqueza nos quatro segmentos, dois (20,0%) apresentaram preferencialmente nos membros superiores e três (30,0%) nos membros inferiores.

Foi evidenciado, que um (10,0%) paciente apresentou reflexo profundo abolido, quatro (40,0%), hiporreflexia, um (10,0%) hiperreflexia (PEH), e três (30,0%)

apresentaram reflexos abolidos associado a hiporreflexia em outro segmento. Dos dez pacientes, somente um (10,0%) apresentou reflexo patológico (Babinsk) (PEH).

Três (30,0%) pacientes apresentaram miofasciculações ao exame físico (AMP, DH e SPP), e os demais não apresentaram relato. As miofasciculações foram mais evidentes em membros superiores e/ou tronco. Nenhum paciente apresentou alteração sensitiva durante a avaliação. Quatro (40,0%) pacientes apresentaram atrofia muscular nos membros superiores e/ou inferiores.

No estudo de ENMG, seis (60,0%) pacientes apresentaram PAMC alterados com redução da amplitude em pelo menos um nervo, quatro (40,0%) apresentaram sinais de instabilidade da membrana como fibrilações, e seis (60,0%) apresentaram ondas positivas em pelo menos um segmento, associados ou não. Somente em um (10,0%) paciente foi evidenciado potencial de placa motora como fasciculação (SPP). Dentre todos os pacientes deste grupo, e oito (80,0%) apresentaram PAUM com padrão neurogênico com potenciais polifásicos, amplitude e duração aumentadas e recrutamento reduzido, sendo relatado potenciais gigantes em sete (70,0%) pacientes.

#### 6.4 CORRELAÇÃO ENTRE GRUPO ELA E NÃO-ELA

Ao correlacionar dados clínicos, epidemiológicos e eletrofisiológicos entre os subgrupos ELA e não-ELA, verificou-se que as variáveis: idade de início de sintomas, sintomas bulbares, presença hiperreflexia, reflexos patológicos e presença de PF apresentaram significância estatística ( $P < 0,05$ ) (Tabela 3 e 4). O tempo de evolução da doença também foi avaliado e mostrou ter relevância (Tabela 4).

**Tabela 3** - Valor-p das variáveis quantitativas para diagnóstico de ELA na população estudada

Variáveis	TESTE MANN-WHITNEY				valor-p
	NÃO - ELA		ELA		
	Média	Mediana	Média	Mediana	
Idade	52,75	48,0	56,45	56,0	0,409
Idade de início dos sintomas	<b>29,20</b>	27,5	<b>49,92</b>	44,0	<b>0,02</b>
Tempo de sintoma (meses)	28,88	24,0	24,38	24,0	0,559
Tempo de evolução (anos)	<b>15,30</b>	13,5	<b>3,45</b>	2,0	<b>0,001</b>

Fonte: o autor, 2019

**Tabela 4** - Valor-p, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo das variáveis: sintoma bulbar, presença de hiperreflexia, reflexos patológicos e fasciculação na eletromiografia, para diagnóstico de ELA na população estudada

Variáveis / Categorias		Não-ELA		ELA		valor-p	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
		N	N%	N	N%					
Sintoma bulbar	Não	10	100,0%	3	30,0%	<b>&lt;0,001</b>	<b>76,9%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>76,9%</b>
	Sim	0	0,0%	10	100,0%					
Hiperreflexia	Não	9	90,0%	2	15,4%	<b>0,001</b>	<b>84,6%</b>	<b>90,0%</b>	<b>91,6%</b>	<b>81,8%</b>
	Sim	1	10,0%	11	84,6%					
Reflexos patológicos	Não	9	90,0%	2	15,4%	<b>0,001</b>	<b>84,6%</b>	<b>90,0%</b>	<b>91,6%</b>	<b>81,8%</b>
	Sim	1	10,0%	11	84,6%					
Fasciculação	Não	6	90,0%	0	0,0%	<b>&lt;0,001</b>	<b>100%</b>	<b>85,7%</b>	<b>92,8%</b>	<b>100,0%</b>
	Sim	1	10,0%	13	100,0%					

Fonte: o autor, 2019



## 7 DISCUSSÃO

A DNM é uma doença de amplo espectro clínico em que há grande variabilidade desde a idade do início dos sintomas à forma de apresentação clínica.<sup>1,4</sup>

A heterogeneidade dessas doenças associado ao prognóstico desfavorável deixa ainda mais árdua a tarefa de um diagnóstico precoce, o que nos atentou a necessidade de uma avaliação com exame físico mais preciso para que se possa diferenciar as DNM de forma mais acurada, entre as formas ELA e não-ELA.<sup>4</sup>

Para haver suspeita clínica da DNM deve haver queixa objetiva de fraqueza, na ausência de queixa ou sintomas sensitivos, assim como houve em todos os pacientes avaliados em nosso estudo.<sup>4,11</sup> Dois casos (8,7%), diagnosticados como ELA, tiveram alteração da sensibilidade termoalgésica durante o exame físico, porém este fato isolado não excluiu a suspeita diagnóstica inicial. Harms *et al.* (2013), relataram que alterações sensitivas como estas, já foram descritas devido alterações no gânglio da raiz dorsal.<sup>2</sup>

A prevalência da ELA no nosso estudo ( $\cong$  3,0% dos casos da amostra geral do banco de dados, e 56,5% entre os casos de DNM) foi elevada por se tratar de um estudo realizado em um centro de doenças neuromusculares. Foi evidenciado maior prevalência no sexo masculino (84,6%), assim como nos estudos revisados.<sup>1,4,43</sup> Porém este dado não apresentou relevância estatística, pois o grupo não-ELA também evidenciou maior predomínio no sexo masculino (70%), fato que ocorre em diversas DNM, como PBP, AMP, AMBE, DH, DAB e DMI.<sup>1,2,6</sup> A FBP mostrou ter prevalência no sexo feminino.<sup>6,45</sup>

A idade média do início dos sintomas do grupo ELA foi 49,94 anos, contra 29,20 do grupo não-ELA, e revelou ter significância estatística para o diagnóstico ( $P=0,02$ ). Na literatura, a idade média do início dos sintomas desta população variou entre 50 e 70 anos, e foi relatado que demais formas de DNM comumente apresenta idade de início mais jovem.<sup>1,4,6-8</sup>

Todos os pacientes que apresentaram diagnóstico da forma não-ELA, tiveram sinais/sintomas do NMI ou NMS, isoladamente.

Quando há suspeita clínica de DNM, para haver hipótese de ELA, é necessário, ao exame físico, quadro de paresia comumente assimétrica associado a

sinais de acometimento do NMI e NMS.<sup>1,4,11,84</sup> O reconhecimento do acometimento do NMS, assim como NMI, como patogênese da ELA, foi inicialmente descrito por Charcot em 1869.<sup>84</sup>

Dos 13 pacientes diagnosticados com ELA, 12 apresentaram sinais do NMS desde a primeira consulta, evidenciados por hiperreflexia e/ou sinais patológicos em um em mais segmentos.

A presença de hiperreflexia e/ou reflexos patológicos apresentaram no nosso estudo valor preditor significativo para ELA ( $P=0,001$ ), com especificidade de 90% e VPP de 91,6%, o que corrobora para maior precisão do diagnóstico de ELA clinicamente definitivo, baseado nos critérios de El Escorial, Airlie House e Awaji-Shima, em que todos incluem os achados de NMS associado ao NMI.<sup>1,40,84</sup> A presença de sinais/sintomas do NMS em todos estes critérios para diagnóstico definitivo, provável e possível, associados aos achados do nosso estudo comprovou a importância destes sinais clínicos.<sup>1,4,40,42</sup>

Vale ressaltar ainda que os critérios incluem os achados de sinais do NMS de forma isolada, para a forma possível.<sup>1</sup> Esse dado é apoiado pelo fato de existir ELA com predomínio de acometimento do NMS, como já foi descrito, e ressalta a importância destes achados para diagnóstico da ELA.<sup>1</sup>

Alvarez *et al.* (2019) relataram em seu estudo que todos os pacientes com ELA, apresentaram sinais de NMS em algum momento da doença, porém em sua avaliação inicial, 26,1% dos pacientes não apresentaram nenhum sinal.<sup>85</sup> Sinais de hiperreflexia (69,2%) e Babinsk (49,2%) mostraram ser os mais frequentes em sua população, e estiverem presentes em 11 (84,6%) e 5 (38,5%) dos pacientes do nosso estudo, respectivamente.<sup>85</sup>

Devido a presença de sinais subclínicos do NMS na primeira consulta, estudos ressaltam a importância de uma investigação neurofisiológica ou com estudos de imagem da via piramidal, porém até o momento, o exame físico ainda é insubstituível para esta avaliação.<sup>85-87</sup>

Tivemos em nossa amostra um paciente com evolução rapidamente progressiva que na primeira consulta não havia sinais clínicos de NMS e não preencheu critérios para ELA, porém durante a evolução do quadro, e após dois meses em sua reavaliação, apareceram sinais do NMS. Isso corrobora a dificuldade

diagnóstica de médicos e neurologistas generalistas na primeira consulta, pois em fases muito precoces pode não haver apresentação clínica suficiente, o que atrasaria o diagnóstico conforme relatado por Orsini *et al.* (2015).<sup>39</sup>

Statland *et al.* (2015) mostraram em seu estudo que dados do exame clínico como: características da fraqueza (simetria, assimetria, axial, proximal, distal), presença de sintomas sensitivos, e sinais de acometimento do NMS, por exemplo, ajudavam a distinguir ELA e outras formas de DNM, de doenças que potencialmente simulam estas.<sup>1</sup> Ao evidenciar o acometimento do NMS sem sinais sensitivos, Statland *et al.* (2015) evidenciaram que ELA, ELP e PEH, eram as principais suspeitas.<sup>1</sup> Os achados clínicos destas últimas duas entidades comumente as distinguem.<sup>1</sup>

Na PEH nota-se sintomas simétricos com maior envolvimento dos membros inferiores associado a deformidade nos pés (pés cavus), e incidência em pacientes mais jovens, achados que normalmente não são vistos na ELA.<sup>1</sup> A ELP tem envolvimento preferencial por membros superiores e região bulbar, se apresentando de forma mais assimétrica e em idade mais avançada, o que a torna o principal diagnóstico diferencial da ELA, entre estas entidades. Yedavalli *et al.* (2018) demonstraram em seu estudo que é possível diferenciar clinicamente e com estudos de imagem como Tomografia por emissão de pósitrons e ENMG a ELP da ELA.<sup>86</sup> Relataram ainda que uma das características de diferenciação entre elas é o tempo de evolução e prognóstico.<sup>86</sup>

Statland *et al.* (2015) relataram que quadro de fraqueza axial simétrica com sintomas bulbares e sinais de NMS eram muito sugestivos de ELA.<sup>1</sup> Yunusona *et al.* (2010) afirmaram que o acometimento bulbar é uma característica importante da ELA, e tem sido relatada há anos.<sup>88</sup> Embora, em média, somente 30% dos pacientes com ELA iniciam com sintomas bulbares como disfagia, disartria e dispneia, a grande maioria irá progredir especialmente para disartria.<sup>88</sup> Este dado foi visualizado de forma semelhante em nosso trabalho, no qual três (23,1%) pacientes apresentaram início dos sintomas em região bulbar, e dez (76,1%) referiram sintomas bulbares em algum momento da doença.

Estes achados demonstraram que os sintomas bulbares, independente de serem os primeiros achados da doença, é um fator preditor relevante ( $P < 0,001$ ) para

diagnóstico de ELA, e apresentaram especificidade e VPP de 100%, em nossa amostra, revelando que este achado é um dado importante para a suspeita da ELA.

Como relatado na literatura, a dificuldade dos critérios inclui os pacientes que apresentam envolvimento subclínico do NMS e/ou NMI.<sup>39,40</sup> O envolvimento subclínico do NMI foi solucionado pela inclusão dos achados neurofisiológicos como equivalente a achados clínicos deste neurônio, nos critérios de Awaji-Shima.<sup>39,87</sup> É necessário o achado de desnervação e reinervação em pelo menos três segmentos para o diagnóstico definitivo de ELA, na ausência de sinais clínicos.<sup>87,89</sup> O PF foi adicionado no critério Awaji-Shima como sinal de desnervação ativa, mesmo na ausência de potenciais de fibrilação ou onda positiva.<sup>4,89</sup> Tao *et al.* (2017) relataram que este critério melhorou de forma significativa a sensibilidade para o diagnóstico, embora não seja específico e possa estar ausente em alguns pacientes com ELA.<sup>42</sup>

Em nosso estudo, o PF foi evidenciado em todos os pacientes do grupo ELA, e apenas em 1(10%) do grupo-não-ELA, apresentando significância estatística para diagnóstico de ELA ( $P < 0,001$ ) com sensibilidade e VPN de 100%, especificidade de 85,7% e VPP de 92,8%. Estes dados mostram a importância do potencial de fasciculação para o diagnóstico de ELA.<sup>4</sup>

Quase metade (46,2%) dos pacientes do grupo ELA apresentaram relato de tabagismo. Apesar de ter sido mais frequente neste grupo em relação ao não-ELA, este dado não teve relevância estatística ( $P = 0,99$ ). Contudo este fator de risco já foi relatado em outros estudos prévios, como foi descrito por Csobonyeiova *et al.* (2018).<sup>20</sup> Embora etilismo tenha sido frequente em nossos pacientes (69,2%), não encontramos esse dado como fator de risco em nossa revisão bibliográfica, e não mostrou ter relevância em nosso estudo ( $P = 0,133$ ). Todos os pacientes negaram história familiar para ELA, o que afirma a maior frequência de ELAe na população geral, descrito na literatura em 90-95%, e no nosso grupo apresentou 100% dos casos.<sup>14-17</sup>

Embora, nosso estudo tenha sido realizado com foco na avaliação da primeira consulta neurológica, ao coletar dados adicionais como tempo de evolução das doenças, evidenciamos que o tempo de evolução da ELA, apresentou significância estatística em relação ao grupo-não-ELA ( $P = 0,001$ ). O tempo de evolução média do grupo ELA foi de 3,45 anos, contra 15,30 anos do outro grupo, mostrando que esta variável apresenta grande variedade nas DNM.<sup>1,4,86</sup>

Este dado também é relatado por diversos artigos, que descrevem a ELA como fatal, e comumente evoluindo para óbito, em média de três a cinco anos.<sup>9-12,34,35</sup>

Este achado mostra-se relevante na primeira avaliação na suspeita de DNM, pois, em pacientes com sintomas localizados, quadro evolutivo mais lento, e acometimento isolado de um dos NM, deve-se aventar a hipótese de variantes da DNM como relatado em nossa revisão bibliográfica.<sup>6,39,86,88</sup>

Nosso estudo apresentou limitações por tratar-se de um estudo retrospectivo, obtendo viés para coleta de informações na base de banco de dados, o que resultou na redução do número amostral. Contudo, observamos que existem achados com significância estatística para o diagnóstico de ELA, e que maiores pesquisas são necessárias para melhor compreensão dos diferentes fenótipos da doença.

## 8 CONCLUSÕES

A variante da DNM com maior prevalência entre os casos estudados foi a ELA.

Nosso estudo demonstrou que na primeira avaliação de pacientes com suspeita de DNM, (sintomas motores sem queixas sensitivas), as variáveis: idade de início dos sintomas ( $P=0,02$ ), presença de sintomas bulbares ( $P<0,001$ ), hiperreflexia ( $P=0,001$ ), reflexos patológicos ( $P=0,001$ ) e PF na ENMG ( $P<0,001$ ), foram fatores preditores para diagnóstico de ELA.

Na história clínica, a presença de sintomas bulbares apresentou especificidade e VPP de 100%, e sensibilidade e VPN de 76,9%.

No exame físico, a presença de sinais do acometimento do NMS, como hiperreflexia e reflexos patológicos, apresentaram igualmente especificidade de 90%, sensibilidade de 84,6%, VPP de 91,6% e VPN de 81,8%, e foram fundamentais para o diagnóstico de ELA.

Na ENMG, o potencial de fasciculação apresentou sensibilidade de 100%, especificidade de 85,7%, VPP de 92,8% e VPN de 100%.

Concluimos que, apesar do pequeno número amostral, os achados revelam a importância do exame neurológico bem feito, e direcionado para a pesquisa dos sinais de envolvimento do primeiro neurônio motor neste grupo de pacientes, o verdadeiro estado da arte.

## REFERENCIAS

1. STATLAND, J.M., BAROHN, R.J., MCVEY, A.L., KATZ, J.S. DIMACHKIE, M.M. Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. **Neurol Clin.** 2015; 33(4):735-48.
2. HARMS, M.B., BALOH, R.H. Clinical neurogenetics: amyotrophic lateral sclerosis. **Neurol Clin.** 2013; 31(4): 10.1016/j.ncl.2013.05.003.
3. CAMPBELL, W.W. **Dejong - o exame neurológico.** 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
4. WIJESEKERA, L.C., LEIGH, P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. **Orphanet J Rare Dis.** 2009; 4: 3.
5. LUDOLPH, A., DRORY, V., HARDIMAN, O. *et al.* A revision of the El Escorial criteria - 2015. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.** 2015; 16(5-6): 291-92.
6. JAWDAT, O., STATLAND, J.M., BAROHN, R.J., KATZ, J., DIMACHKIE, M.M. ALS regional variants (brachial amyotrophic diplegia, leg amyotrophic diplegia, and isolated bulbar ALS). **Neurol Clin.** 2015; 33(4): 775-85.
7. WILLIAMS, T.L. Motor neurone disease: diagnostic pitfalls. **Clin Med (Lond).** 2013; 13(1):97-100.
8. BASTOS, A.F., ORSINI, M., MACHADO, D. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? **Neurol Int.** 2011; 3(1).
9. YU, B., PAMPHLETT, R. Environmental insults: critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis. **Trans Neurodegener.** 2017; 6:15.
10. MORGAN, S., SHATUNOV, A., SPROVIERO, W. *et al.* A comprehensive analysis of rare genetic variation in amyotrophic lateral sclerosis in the UK. **Brain.** 2017; 140(6): 1611-18.
11. BÄUMER, D., TALBOT, K., TURNER, M. Advances in motor neurone disease. **J R Soc Med.** 2014; 107(1): 14-21.
12. PANDEY, S., SARMA, N. Commentary: Amyotrophic lateral sclerosis: ongoing search for prognostic biomarkers of longevity. **Neurol India.** 2017; 65(5):1155-56.
13. TOSOLINI, A.P., SLEIGH, J.N. Motor Neuron Gene Therapy: Lessons from Spinal Muscular Atrophy for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Front Mol Neurosci.** 2017; 10:405. doi: 10.3389/fnmol.2017.00405.

14. MORELLO, G., SPAMPINATO, A.G., CAVALLARO, S. Neuroinflammation and ALS: transcriptomic insights into molecular disease mechanisms and therapeutic targets. **Mediators Inflamm.** 2017; 2017:7070469. doi: 10.1155/2017/7070469.
15. RAMESH, N., PANDEY, U.B. Autophagy Dysregulation in ALS: when protein aggregates get out of hand. **Front Mol Neurosci.** 2017; 10: 263.
16. CAPPELLO, V., FRANCOLINI, M. Neuromuscular junction dismantling in amyotrophic lateral sclerosis. **Int J Mol Sci.** 2017; 18(10).
17. TORTAROLO, M., LO COCO, D., VEGLIANESE, P. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis, a multisystem pathology: insights into the role of tnfa. **Mediators of Inflamm.** 2017; 2017: 2985051.
18. GUO, W., FUMAGALLI, L., PRIOR, R., VAN DEN BOSCH, L. Current advances and limitations in modeling ALS/FTD in a dish using induced pluripotent stem cells. **Front Neurosci.** 2017; 11:671.
19. CIERVO, Y., NING, K., JUN, X., SHAW, P.J., MEAD, R.J. Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. **Mol Neurodegener.** 2017; 12(1):85
20. CSOBONYEIOVA, M., POLAK, S., NICODEMOU, A., DANISOVIC, L. Induced pluripotent stem cells in modeling and cell-based therapy of amyotrophic lateral sclerosis. **J Physiol Pharmacol.** 2017; 68(5):649-57.
21. MATHIS, S., LE MASSON, G. RNA-Targeted Therapies and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Biomedicines.** 2018; 6(1). pii: E9. doi: 10.3390/biomedicines6010009.
22. GARBUZOVA-DAVIS, S., EHRHART, J., SANBERG, P.R., BORLONGAN, C.V. Potential Role of Humoral IL-6 Cytokine in Mediating Pro-Inflammatory Endothelial Cell Response in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Int J Mol Sci.** 2018; 19(2). pii: E423. doi: 10.3390/ijms19020423.
23. ZHOU, B., GENG, Y., LIU, C. *et al.* Characterizations of distinct parallel and antiparallel G-quadruplexes formed by two-repeat ALS and FTD related GGGGCC sequence. **Sci Rep.** 2018; 8(1):2366. doi: 10.1038/s41598-018-20852-w.
24. GAGLIARDI, S., ZUCCA, S., PANDINI, C. *et al.* Long non-coding and coding RNAs characterization in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Spinal Cord from Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. **Sci Rep.** 2018; 8(1):2378. doi: 10.1038/s41598-018-20679-5.
25. WALLER, R., WYLES, M., HEATH, P.R., KAZOKA, M., WOLLFF, H., SHAW, P.J., KIRBY, J. Small RNA Sequencing of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis Cerebrospinal Fluid Reveals Differentially Expressed



- miRNAs Related to Neural and Glial Activity. **Front Neurosci.** 2018; 11:731. doi: 10.3389/fnins.2017.00731.
26. VAN DAMME, P., ROBBERECHT, W., BOSCH, L.V.D. Modelling amyotrophic lateral sclerosis: progress and possibilities. **Dis Model Mech.** 2017; 10(5): 537-49.
27. LIU, J., WANG, F. Role of Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cellular Mechanisms and Therapeutic Implications. **Front Immunol.** 2017; 8:1005.
28. PHILIPS, T., ROTHSTEIN, J.D. Rodent Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Curr Protoc Pharmacol.** 2015; 69: 5.67.1-21.
29. KHALID, S.I., AMPIE, L., KELLY, R., LADHA, S.S., DARDIS, C. Immune Modulation in the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Clinical Trials. **Front Neurol.** 2017; 8:486.
30. HATA, Y., MA, N., YONEDA, M. *et al.* Nitrate Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan. **Front Neurosci.** 2018; 11:751. doi: 10.3389/fnins.2017.00751.
31. ZHANG, F., ZHANG, Q., KE, Y., HAO, J., LU, L., LU, N., CHEN, X. Serum uric acid levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. **Sci Rep.** 2018; 8(1):1100. doi: 10.1038/s41598-018-19609-2.
32. PANDYA, R.S., ZHU, H., LI, W., BOWSER, R., FRIEDLANDER, R.M., WANG, X. Therapeutic neuroprotective agents for amyotrophic lateral sclerosis. **Cell Mol Life Sci.** 2013; 70(24): 4729-45.
33. INGRE, C., ROOS, O.M., PIEHL, F., KAMEL, F., FANG, F. Risk factors of amyotrophic lateral sclerosis. **Clin Epidemiol.** 2015; 7: 181-93.
34. JAISWAL, M.K. Therapeutic opportunities and challenges of induced pluripotent stem cells-derived motor neurons for treatment of amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron disease. **Neural Regen Res.** 2017; 12(5):723-36.
35. SCEKIC-ZAHIROVIC, J., OUSSINI, H.E., MERSMANN, S. *et al.* Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathol.** 2017; 133(6):887-906.
36. GORDON, P.H. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. **Aging Dis.** 2013; 4(5): 295-310.

37. NIJSSEN, J., COMLEY, L.H., HEDLUND, E. Motor neuron vulnerability and resistance in amyotrophic lateral sclerosis. **Acta Neuropathol.** 2017; 133(6): 863-85.
38. MCCLUSKEY, L., VANDRIEL, S., ELMAN, L. *et al.* ALS-Plus syndrome: non-pyramidal features in a large ALS cohort. **J Neurol Sci.** 2014; 345(1-2):118-24.
39. ORSINI, M., OLIVEIRA, A.B., NASCIMENTO, O.J.M. *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis: New Perspectives and Update. **Neurol Int.** 2015; 7(2): 5885.
40. AL-CHALABI, A., HARDIMAN, O., KIERNAN, M.C., CHIÒ, A., RIX-BROOKS, B., VAN DEN BERG, L.H. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. **Lancet Neurol.** 2016; 15(11):1182-94.
41. KATYAL, N., GOVINDARAJAN, R. Shortcomings in the Current Amyotrophic Lateral Sclerosis Trials and Potential Solutions for Improvement. **Front Neurol.** 2017; 8:521.
42. TAO, Q., WU, Z. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Precise Diagnosis and Individualized Treatment. **Chin Med J (Engl).** 2017; 130(19): 2269-72.
43. PRATT, A.J., GETZOFF, E.D., PERRY, J.J. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. **Degener Neurol Neuromuscul Dis.** 2012; 2012(2): 1-14.
44. SASAKI, S. Phenotypes in ALS-clinical features and pathology. **Brain Nerve.** 2007; 59(10):1013-21.
45. ZHANG, H.G., CHEN, L., TANG, L., ZHANG, N., FAN, D.S. Clinical Features of Isolated Bulbar Palsy of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Chinese Population. **Chin Med J (Engl).** 2017; 130(15):1768-72.
46. VARADARAJAN, P., THAYANATHI, V., PAULINE, L.C. Fazio Londe syndrome: A treatable disorder. **Ann Indian Acad Neurol.** 2015; 18(1):87-89.
47. GODENA, V.K., NING, K. Phosphatase and tensin homologue: a therapeutic target for SMA. **Signal Transduct Target Ther.** 2017; 2:17038. doi: 10.1038/sigtrans.2017.38.
48. MAGRI, F., VANOLI, F., CORTI, S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. **J Cell Mol Med.** 2018; 22(2):755-67.
49. BAIONI, M.T.C., AMBIEL, C.R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre. 2010; 86(4): 261-70. Available from [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-75572010000400004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400004&lng=en&nrm=iso). access on 23 July 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572010000400004>.

50. CHRUN, L.R., COSTA, L.R.C., MIRANDA, G.S., ALMEIDA, F.M. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. **Rev Med (São Paulo)**. 2017; 96(4): 281-86.
51. MÜLLER, H.P., AGOSTA, F., RIVA, N. *et al.* Fast progressive lower motor neuron disease is an ALS variant: A two-centre tract of interest-based MRI data analysis. **Neuroimage Clin**. 2017; 17:145-52.
52. RIKU, Y., ATSUTA, N., YOSHIDA, M. *et al.* Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis. **BMJ Open**. 2014; 4(5): e005213. Published online 2014 May 14. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005213.
53. MANZANO, R., SORARÚ, G., GRUNSEICH, C., FRATTA, P., ZUCCARO, E., PENNUTO, M., RINALDI, C. Beyond motor neurons: expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2018; 89(8): 808-12. pii: jnnp-2017-316961. doi: 10.1136/jnnp-2017-316961.
54. GRUNSEICH, C., RINALDI, C., FISCHBECK, K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management. **Oral Dis**. 2014; 20(1):6-9.
55. RHODES, L.E., FREEMAN, B.K., AUH, S. *et al.* Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. **Brain**. 2009; 132(Pt 12):3242-51. doi: 10.1093/brain/awp258.
56. BOYER, F.C., TIFFREAU, V., RAPIN, A. *et al.* Post-polio syndrome: Pathophysiological hypotheses, diagnosis criteria, drug therapy. **Ann Phys Rehabil Med**. 2010; 53(1):34-41.
57. SCHMIDT, S., GOCHEVA, V., ZUMBRUNN, T. *et al.* Treatment with L-citrulline in patients with post-polio syndrome: study protocol for a single-center, randomised, placebo-controlled, double-blind trial. **Trials**. 2017; 18(1):116.
58. KOOPMAN, F.S., BREHM, M.A., BEELEN, A. *et al.* Cognitive behavioural therapy for reducing fatigue in post-polio syndrome and in facioscapulohumeral dystrophy: A comparison. **J Rehabil Med**. 2017; 49(7):585-90.
59. MUÑOZ COBOS, F., MORALES SUTIL, M.L., FAZ GARCÍA, M.C., *et al.* Polio and post-polio syndrome, viewed by patients and health professionals in primary care. **Rev Esp Salud Publica**. 2018; 92.
60. DUNCAN, A., BATLIWALLA, Z. Growing older with post-polio syndrome: Social and quality-of-life implication. **SAGE Open Med**. 2018; 6: 2050312118793563. Published online 2018 Sep 3. doi: 10.1177/2050312118793563.

61. SHOSEYOV, D., COHEN-KAUFMAN, T., SCHWARTZ, I., PORTNOY, S. Comparison of activity and fatigue of the respiratory muscles and pulmonary characteristics between post-polio patients and controls: A pilot study. **PLoS One**. 2017;12(7): e0182036. doi: 10.1371/ journal.pone.0182036. eCollection 2017.
62. PEREIRA, R.D., SILVA, T.M., QUADROS, A.A. *et al*. Assessment of energy expenditure in individuals with post-poliomyelitis syndrome. **Arq Neuropsiquiatr**. 2017; 75(3):147-52.
63. DIVISÃO de Doenças de Transmissão Hídricas e Alimentares. Centro de Vigilância Epidemiológica "Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. Síndrome pós-poliomielite. **Rev. Saúde Pública**. 2006; 40(5): 941-45. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102006000600029>
64. FOURNIER, C.N., MURPHY, A., LOCI, L. *et al*. Primary Lateral Sclerosis and Early Upper Motor Neuron Disease: Characteristics of a Cross-Sectional Population. **J Clin Neuromuscul Dis**. 2016; 17(3): 99-105.
65. BEKTAŞ, G., YEŞIL, G., YILDIZ, E.P., AYDINLI, N., ÇALIŞKAN, M., ÖZMEN, M. Hereditary spastic paraplegia type 35 caused by a novel FA2H mutation. **Turk J Pediatr**. 2017; 59(3): 329-34.
66. CHANG, J., LEE, S., BLACKSTONE, C. Spastic paraplegia proteins spatizin and spatascin mediate autophagic lysosome reformation. **J Clin Invest**. 2014; 124(12): 5249-62.
67. CHIBA, S., YONEKURA, K., NONAKA, M., IMAI, T., MATUMOTO, H., WADA, T. Advanced Hirayama disease with successful improvement of activities of daily living by operative reconstruction. **Intern Med**. 2004; 43(1):79-81.
68. BAUMANN, M., FINSTERER, J., GIZEWSKI, E.R., LÖSCHER, W.N. Early-onset Hirayama disease in a female. **SAGE Open Med Case Rep**. 2017; 5:2050313X16686710. doi: 10.1177/2050313X16686710. eCollection 2017.
69. BORUAH, D.K., SANYAL, S., PRAKASH, A., ACHAR, S., DHINGANI, D.D., SARMA, B. Bimelic symmetric Hirayama disease: Spectrum of magnetic resonance imaging findings and comparative evaluation with classical monomelic amyotrophy and other motor neuron disease. **Iran J Neurol**. 2017; 16(3):136-45.
70. AY, H. Hirayama disease (monomelic amyotrophy) clinically confused for carpal tunnel syndrome. **Neuropsychiatr Dis Treat**. 2017; 13:1385-88.

71. ORSINI, M., ANTONIOLI, R.S., DE FREITAS, M.R.G. Doença de Hirayama: relato de caso e atualização. **Rev Neurocienc** 2007; 15/3: 251-53.
72. NASCIMENTO, O.J.M., DE FREITAS, M.R.G. Non- progressive juvenile espinal muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama's disease) a clinical variant of the benign monomelic amyotrophy. **Arq Neuropsiquiatr.** 2000; 58(3-B):814-19.
73. WIJESEKERA, L.C., MATHERS, S., TALMAN, P. *et al.* Natural history and clinical features of flail arm and flail leg ALS variants. **Neurology.** 2009; 72(12): 1087-94.
74. HUBERS, A., HILDEBRANDT, V., PETRI, S. *et al.* Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. **J Neurol.** 2016; 263(2): 290-95.
75. YANG, H., LIU, M., LI, X., CUI, B., FANG, J., CUI, L. Neurophysiological Differences between Flail Arm Syndrome and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **PLoSOne.** 2015; 10(6): e0127601.
76. YOON, B.N., CHOI, S.H., RHA, J.H., KANG, S.Y., LEE, K.W., SUNG, J.J. Comparison between Flail Arm Syndrome and Upper Limb Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Features and a Eletromyographic Findings. **Exp Neurobiol.** 2014; 23(3):253-57.
77. GAMEZ, J., CERVERA, C., CODINA, A. Flail arm syndrome or VulpianBernhart's form of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1999; 67(2): 258.
78. VUCIC, S., KIEMAN, M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 2007; 78(8): 849-52.
79. HU, M.T., ELLIS, C.M., AL-CHALABI, A., LEIGH, P.N., SHAW, C.E. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry.** 1998; 65(6): 950-51.
80. ORSINI, M., DE FREITAS, M.R.G., MELLO, M.P., NASCIMENTO, O.J.M., REIS, C.H.M. Man-in-the-barrel syndrome as na atypical form of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Rev Neurocienc.** 2009; 17(4):401-03.
81. SUN, X., ZHANG, Z., LIU, N. Absence of split hand in the flail arm variant of ALS. **Neurophysiol Clin.** 2016; 46(2):149-52.
82. ORSINI, M., CATHARINO, M.A.S., CATHARINO, F.M.C. *et al.* Man-in-the-barrel syndrome, a symmetrical proximal brachial amyotrophic diplegia related to motor neuron disease: a survey of nine cases. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2009; 55(6): 712-15. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302009000600016>.

83. DIMACHKIE, M.M., MUZYKA, I.M., KATZ, J.S. *et al.* Leg Amyotrophic Diplegia: Prevalence and Pattern of Weakness at US Neuromuscular Centers. **J Clin Neuromuscul Dis**. 2013; 15(1): 7-12.
84. HUYNH, W., DHARMADASA, T., VUCIC, S., KIERNAN, M.C. Functional Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Front Neurol**. 2019; 9:1141.
85. ÁLVAREZ, N., DÍEZ, L., AVELLANEDA, C., SERRA, M., RUBIO, M.Á. Relevance of the pyramidal syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurologia**. 2018; 33(1):8-12. doi: 10.1016/j.nrl.2016.04.012. Epub 2016 Jun 21.
86. YEDAVALLI, V.S., PATIL, A., SHAH, P. Amyotrophic Lateral Sclerosis and its Mimics/Variants: A Comprehensive Review. **J Clin Imaging Sci**. 2018; 8: 53. Published online 2018. doi: 10.4103/jcis.JCIS\_40\_18
87. VERBER, N.S., SHEPHEARD, S.R., SASSANI, M. *et al.* Biomarkers in Motor Neuron Disease: A State of the Art Review. **Front Neurol**. 2019; 10: 291. Published online 2019 Apr 3. doi: 10.3389/fneur.2019.00291
88. YUNUSONA, Y., GREEN, J., LINDSTROM, M. *et al.* Kinematics of Disease Progression in Bulbar ALS. **J Commun Disord**. 2010; 43(1): 6.
89. CAMPANARI, M.L., BOUREFIS, A.R., KABASHI, E. Diagnostic Challenge and Neuromuscular Junction Contribution to ALS Pathogenesis. **Front Neurol**. 2019; 10:68.