

Doenças do Neurônio Motor (DNM)

Definição:

- DNM são uma desordem progressiva na qual a degeneração do neurônio motor superior e/ou inferior causa fraqueza bulbar progressiva, dos membros, tórax e dos músculos abdominais, com relativa preservação dos músculos oculomotores e da função esfíncteriana.

Epidemiologia:

- Incidência: 1,5 a 2,7 por 100,000/ano.
- Prevalência: 3 a 5 por 100,000.
- 90% são esporádicos e 10% são familiares.
- Relação homem/mulher: 1,5 : 1.
- Faixa Etária: 40 a 70 anos.
- Sem predileção étnica.

Achados Clínicos da ELA:

- Em 75% dos casos os primeiros sintomas são nos membros e em 25% dos casos o início é com sintomas bulbares.
- O sintoma mais precoce é geralmente fraqueza assimétrica de uma extremidade ou, se o início é bulbar, voz arrastada.
- Envolvimento dos membros superiores ocorre primeiro em 35% dos casos, tendo início em região lombossacra em 40% dos pacientes.
- Câimbras e fasciculações muitas vezes precedem a fraqueza e atrofia em meses.
- 10% dos pacientes referem sintomas sensoriais (parestesias distais) e dor pode ser um achado proeminente em 50% dos pacientes com doença avançada.
- Com o tempo a fraqueza progride e as fasciculações tornam-se menos evidentes.
- Na doença de início bulbar a disartria progride até tornar a fala incompreensível, acompanhando-se de importante disfagia.
- Sinal de Babinski ocorre em 50% dos casos.
- Labilidade emocional é associada com paralisia pseudobulbar, por lesão de NMS.
- A morte acaba sendo causada por insuficiência respiratória, sendo que 20% dos pacientes vivem mais de 5 anos.

Formas Clínicas:

- **Esclerose Lateral Amiotrófica Clássica ou Espinal ou Doença de Charcot** → 50 – 80%
 - Manifestações de NMS e NMI iniciando em MMSS com progressão para os quatro membros e região bulbar.

- Início após os 50 anos em homens e 60 anos em mulheres com sobrevida de 5 anos.
- **Esclerose Lateral Primária → 1 – 4%**
 - Manifestações do NMS, com tetraparesia espástica e sinais de liberação piramidal, disartria e labilidade emocional.
 - Início após os 20 anos, progressão lenta e insidiosa, por até décadas. Melhor prognóstico entre as DNM.
- **Sd. Mills ou Forma Hemiplégica**
 - Fraqueza de um membro de evolução muito lenta para o membro ipsilateral, por décadas, com sinais de NMS, com raras fasciculações. Pode-se associar a Demência Frontotemporal.
 - Evolução muito lenta, por décadas. Melhor prognóstico que as demais DNM. Maior dificuldade diagnóstica.
- **Paralisia Bulbar Progressiva → 20 – 35%**
 - Alterações nas inervações bulbares com disfagia, disfonia, atrofia e fasciculação de língua, podendo ter fraqueza cervical, dispneia e insuficiência respiratória. Pode evoluir com manifestações de NMI.
 - Início após os 60 anos. Se progressão precoce para ventilação mecânica, óbito em 2 anos. Pior prognóstico dentre as DNM.
- **Atrofia Muscular Progressiva (AMP) → 5 – 10%**
 - Manifestações de NMI que evoluem dos MMSS, para MMII e bulbar. Pode se apresentar na forma de duas síndromes características → **Flail arm syndrome/Flail leg syndrome**.
 - Início dos sintomas iniciaram em média 4 anos mais tarde, com sobrevida de 12 meses a mais que a ELA clássica.
 - Na infância ocorrem 3 subtipos de Atrofia Muscular Espinhal Progressiva, onde ocorre lesão somente do neurônio motor inferior (NMI), sendo todas autossômicas recessivas com locus em 5q11-q13: **Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 1 (Sd. Werdnig-Hoffmann)** → torna-se evidente geralmente antes dos 6 meses de idade, sendo uma das formas mais comuns da Síndrome do bebê flácido; 85% morrem antes dos 2 anos de idade; as fasciculações podem ser difíceis de serem vistas. **Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 2** → aqui estão englobados os sobreviventes da Sd. de Werdnig-Hoffmann, cujo quadro clínico teve início entre 6 meses e 1 ano de idade. **Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 3 (Sd. Kugelberg-Welander)** → sintomas iniciam na adolescência com dificuldades progressiva de marcha; as fasciculações são visíveis em língua e nos membros; esta condição é relativamente benigna.
- **Flail arm syndrome ou forma diplégica braquial → 5 – 11%**

- Sinais de NMI, de início proximal nos MMSS. Os sinais de NMS são tardios, mas podem evoluir para manifestação bulbar.
- Melhor sobrevida que a AMP. Ausência de sintomas de NMS.
- **Flail leg syndrome ou forma pseudopolineurítica ou de Marie-Patrikios → 3 – 6%**
 - Início distal, assimétrico nos MMII, de NMI com perda da dorsiflexão e fasciculações. Evolui para o membro contralateral com sinais tardios do NMS.
 - Melhor sobrevida que as demais formas que acometem predominantemente o NMI.
- **Demência frontotemporal (DFT)**
 - Quadro demencial com alterações do humor, da personalidade, e fala que podem anteceder os sintomas motores característicos da ELA.
 - Associação de ELA com alterações cognitivas da DFT tem relação com a mutação do gene *C9orf72*.

Achados Patológicos:

- Atrofia do córtex motor e pré-motor (perda maciça das células de Betz e de outras células piramidais)
- Atrofia de corda espinal e de raízes ventrais
- Degeneração neuronal dos cornos anteriores é pronunciada
- Envolvimento do trato córtico-espinal é mais observado nas colunas anterior e lateral da corda espinal
- Os Núcleos Sacrais de Onufrowicz (inerva os esfíncteres anal e uretral externo), bem como o núcleo dos nervos oculomotores estão relativamente poupados
- O defeito ultraestrutural básico é a desintegração do citoesqueleto neuronal com deposição de neurofilamentos em neurônio motor
- Outros achados são corpúsculos de inclusão citoplasmática, tais como corpos de bunina e ubiquitina, corpos de Hirano, corpos basofílicos e esferóides
- Em relação ao sistema nervoso periférico, grandes fibras mielinizadas são perdidas a partir das raízes espinhais ventrais

Crítérios Diagnósticos (Awaji-Shima Consensus Recommendations and the Revised el Escorial Criteria): Arch Neurol. 2012;69:1410-1416.

- **ELA clinicamente definida:** Evidências clínicas ou eletrofisiológicas de doença do NMI, bem como sinais do NMS na região bulbar e pelo menos 2 regiões da medula espinal, ou presença de sinais do NMI e NMS em 3 regiões da medula espinal.

- **ELA clinicamente provável:** Evidências clínicas ou eletrofisiológicas de doença do NMI e do NMS em pelo menos 2 regiões, com alguns sinais do NMS necessariamente rostrais (acima) aos sinais do NMI.
- **ELA clinicamente possível:** Sinais clínicos ou eletrofisiológicos de disfunção do NMI e NMS são encontrados em apenas 1 região, ou sinais do NMS são encontrados isoladamente em ≥ 2 regiões, ou sinais do NMI são encontrados rostrais aos sinais do NMS.

Diagnóstico Diferencial:

- Neuropatia Motora Multifocal com bloqueio de condução → É o mais importante diagnóstico diferencial, afetando de maneira assimétrica primeiramente as mãos e sendo predominantemente de NMI; a progressão é mais lenta do que a ELA; apresenta boa resposta terapêutica ao uso de drogas imunossupressoras ou imunoglobulina endovenosa
- O diagnóstico diferencial de paraplegia espástica da meia idade inclui a Esclerose Múltipla, ELA, espondilose cervical, paraplegia espástica tropical, deficiência de vitamina B12 e Adrenoleucodistrofia
- Paralisia Pseudobulbar é visto na ELA, Esclerose Múltipla e em Doença Vascular Encefálica bilateral
- Deve-se excluir gamopatia monoclonal, bloqueio de condução, anticorpos para GM1 e doenças linfoproliferativas
- Síndrome Pós-polio → Músculos que foram comprometidos inicialmente podem evoluir após longo tempo com nova fraqueza, sendo constatada desnervação crônica pela ENM, com velocidade de condução normal; não ocorrem sinais de NMS e fasciculações são excepcionais
- Atrofia Muscular Monomérica → Afeta somente homens jovens ao redor dos 20 anos, estando restrita a somente 1 membro, geralmente o braço ou a mão; a condição evolui por 1 ou 2 anos e então torna-se arrastada

Hipóteses Etiológicas:

- Hipótese genética → A forma familiar autossômica dominante da ELA está correlacionada com mutação no gene 21q22.1, que codifica uma enzima citosólica anti-oxidante (superóxido dismutase cobre/zinco), acarretando toxicidade mediada por radicais livres em neurônios motores.
- Anormalidades do transporte axonal → Anormalidades do transporte axonal lento pode causar deposição de neurofilamentos com conseqüente edema axonal.
- Fatores neurotróficos → O eventual comprometimento destes elementos pode ocorrer, dificultando a restauração e a proteção celular, contra lesões químicas ou mecânicas.
- Hipótese androgênica → A perda de receptores androgênicos pode propiciar o desenvolvimento da ELA, estando isto também relacionado com a diminuição dos níveis circulantes de androgênio com o passar da idade; um bom exemplo para esta hipótese é a Doença de Kennedy

- (neuropatia bulboespinal ligada ao cromossoma X) na qual se tem insensibilidade androgênica.
- Hipótese imune → Sugerida pela associação entre ELA e doenças imunes, tais como gamopatia monoclonal (discrasia de células plasmáticas), doenças da tireóide, paraproteinemia e neoplasias (linfoma); anticorpos anti-GM1 são encontrados com valores elevados em 10 a 20% dos pacientes. Outros achados que subsidiam a hipótese imune são a presença de linfócitos T ativados e deposição de imunoglobulinas em substância cinzenta de medula espinal e córtex motor de pacientes com ELA, bem como a ocorrência de anticorpos anti canal de cálcio e que também agridem o terminal nervoso motor.
 - Infecção viral → Sugere-se que a ELA pode ser consequência tardia de uma infecção subclínica por poliovírus.
 - Excitotoxicidade por acúmulo de glutamato → O ácido glutâmico é um importante neurotransmissor excitatório do SNC, cujo acúmulo na fenda sináptica pode acarretar toxicidade celular. O cúmulo ocorre por defeito no sistema de recaptação sódio-dependente de glutamato nas células da glia. As altas concentrações de ácido glutâmico acarreta excessiva estimulação dos receptores pós-sinápticos (canais N-metil-D-aspartato) com acentuada entrada de sódio e cálcio na célula, o que acarreta despolarização celular e ativação dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes o que, por sua vez, gera despolarização prolongada e excessiva com a formação de um círculo vicioso que implica nas seguintes consequências: a) edema celular osmótico; b) ativação de enzimas líticas pelo cálcio; c) exocitose mediada pelo cálcio; d) distúrbio da homeostase energética e iônica. O resultado final será lise celular com liberação de ácido glutâmico o qual, atuando nas células vizinhas, acentua ainda mais a excitotoxicidade. Tal fenômeno é denominado de Alça Glutamatérgica.
 - Envelhecimento → O envelhecimento biológico acarreta diminuição na produção de RNA, acúmulo de lipofuscina e perda dos fatores tróficos derivados dos músculos, essenciais para a manutenção dos neurônios do corno anterior.

Fatores de Risco:

- Veteranos Militares (2 x).
- Jogadores de Football (4 x).
- Jogadores de soccer.
- Baixo índice de massa corporal.

Prognóstico:

- Sobrevida: Geralmente ao redor dos 3 anos.
- Melhor Prognóstico:
 - Paciente Jovem
 - Início dos sintomas em membros
- Pior Prognóstico:

- Idade mais avançada
- Comprometimento respiratório precoce
- Início bulbar

Tratamento:

- **Riluzole** (Rilutek ®), na dose de 50mg 2 x dia, cuja atuação farmacológica se faz de quatro formas → Inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes nos terminais nervosos glutamatérgicos; Inibição da liberação do glutamato pré-sináptico; Bloqueio não competitivo dos canais N-metil-D-aspartato pós-sinápticos; Ativação da via proteína G dependente.
- **Edaravone** (Radicava ®), na dose de 60 mg, IV, 1 vez/dia durante 14 dias no primeiro ciclo, com intervalo de 2 semanas e demais ciclos com duração de 10 dias. Este medicamento é um antioxidante, indicado nos estágios iniciais da doença. Retarda a progressão da Doença em 10% dos pacientes.

Bibliografia

- AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. Neurologia. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.
- CONTINUUM (AAN) – Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders.Vol.26, No.5, 2020.
- GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.