

Doenças do Neurônio Motor

Neurologia

FEMPAR

Roberto Caron



Jean-Martin Charcot (1825 – 1893)
ELA - 1869

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.



Patogênese

- Agregação proteica e desestruturação de neurofilamentos.
- Anomalia genética: locus localizado no braço curto do cromossomo 21, que codifica a enzima superóxido-dismutase.
- Fatores ambientais: contato com substâncias tóxicas e metais pesados.
- Etiologia desconhecida, na maioria dos casos.
- Estresse oxidativo.
- Excitotoxicidade glutamatérgica.

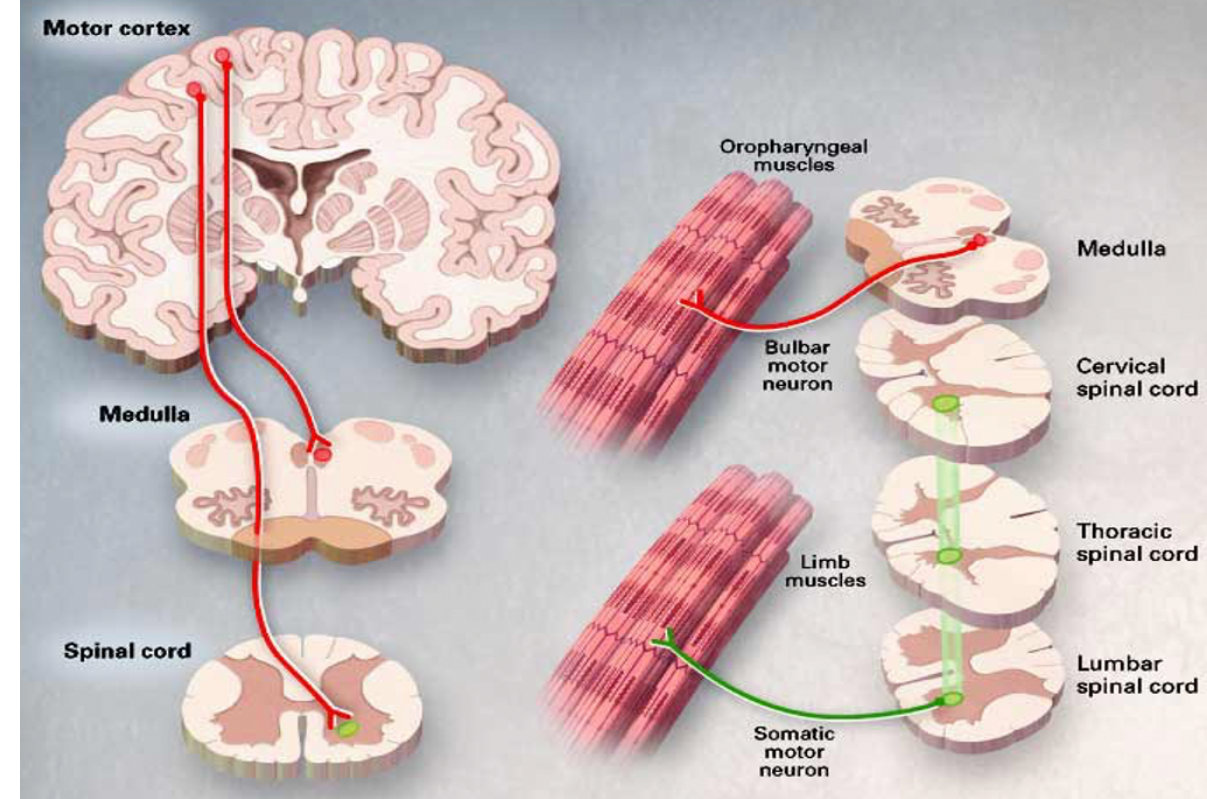
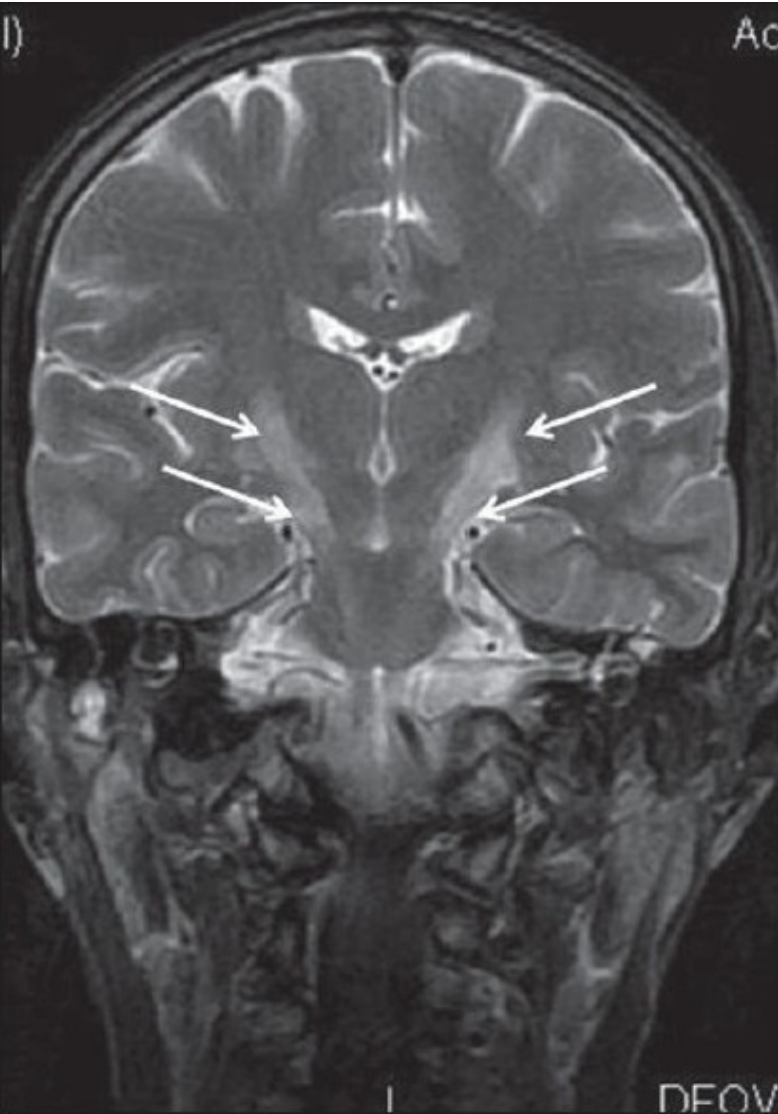


Patogênese

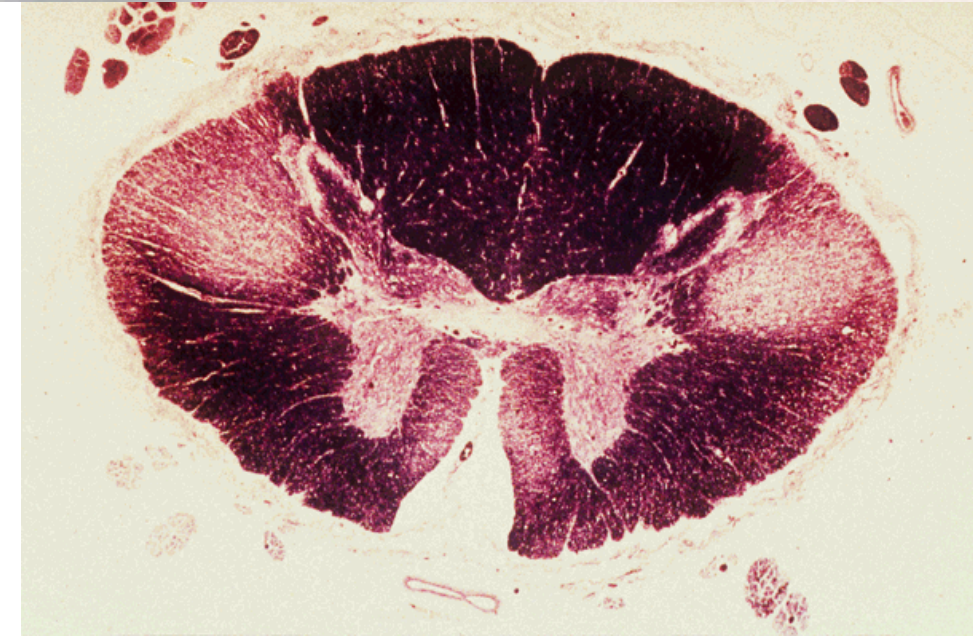
- Ingestão de substâncias neurotóxicas como observado na Ilha de Guam (ELA do Pacífico Oeste – complexo Parkinson-demência).
- Processo inflamatório com ativação da micróglia e dos linfócitos T.
- Infecções prévias: possível associação com infecção viral.
- Atividades físicas extenuantes.
- Alteração nos fatores de crescimento.
- Aumento excessivo de cálcio intracelular.



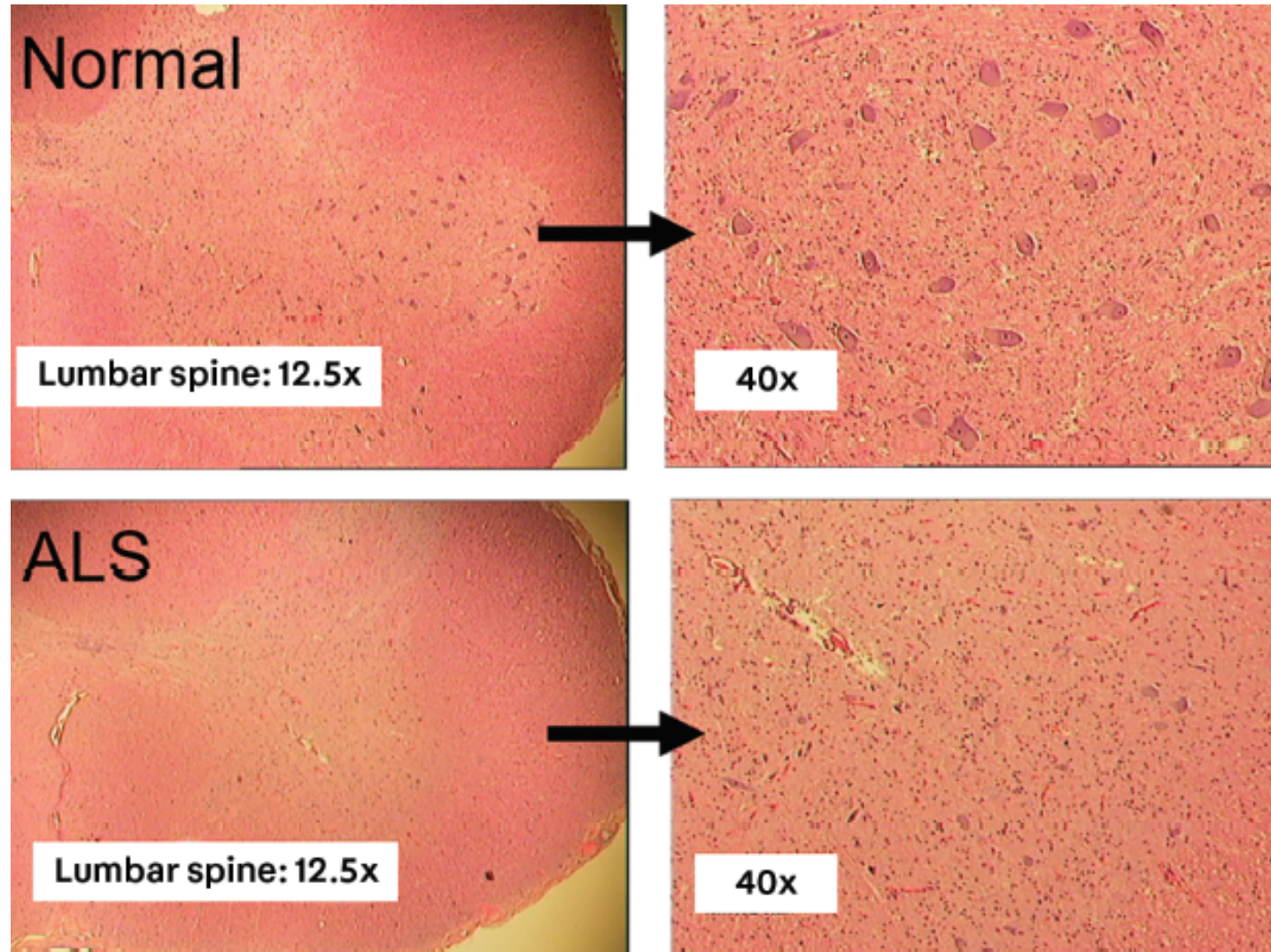
Doença do Neurônio Motor



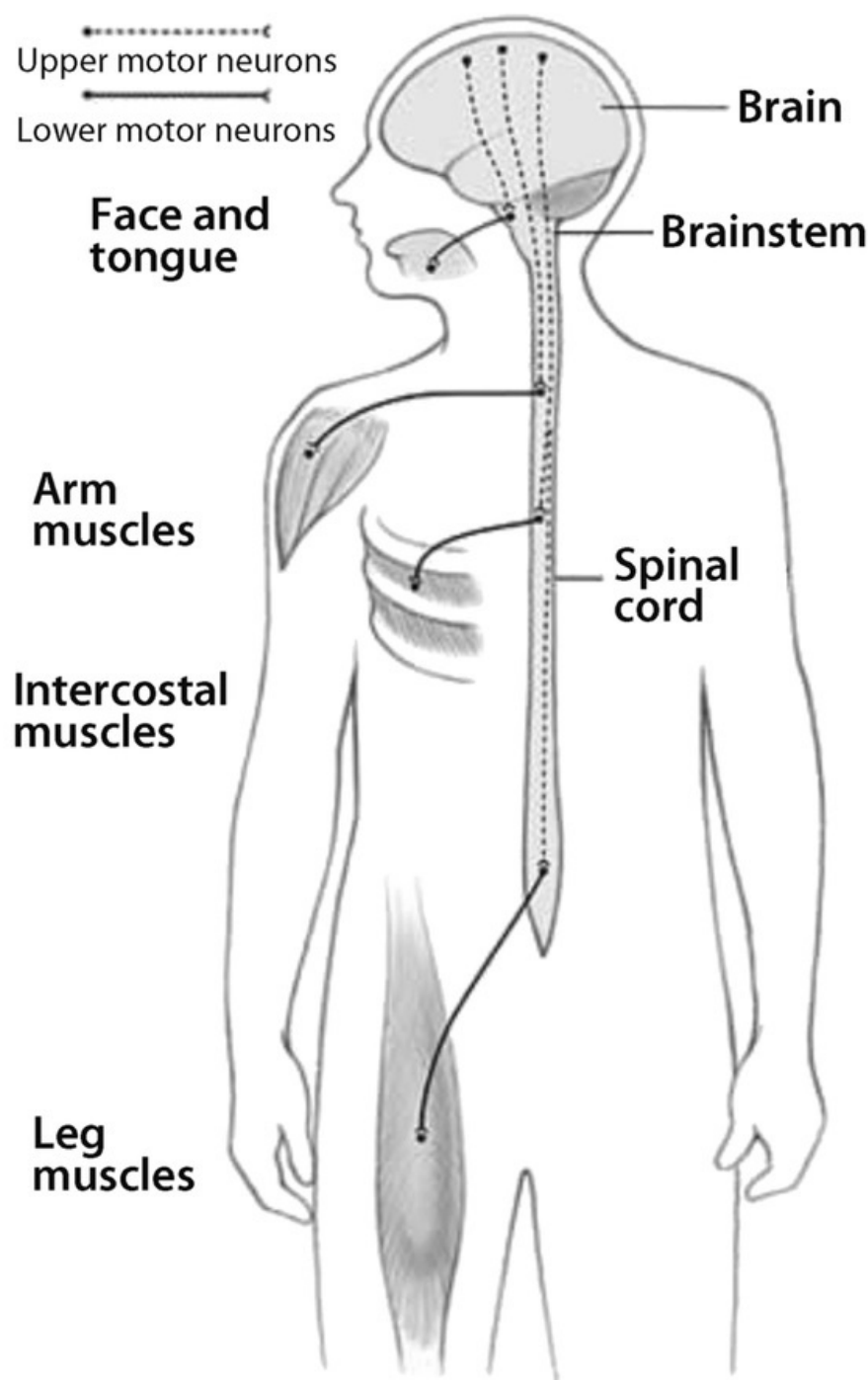
- Lesão do trato piramidal - Sinal da Garrafa de Vinho



Doença do Neurônio Motor



Quadro Clínico



• Upper motor neuron signs



- Very little wasting
- Increased tone (spasticity)
- Brisk reflexes (hyperreflexia)
- Primitive reflexes (Babinski sign)

• Lower motor neuron signs



- Wasting (atrophy)
- Low or normal tone (flaccidity)
- Reduced or absent reflexes (hyporeflexia or areflexia)
- Fasciculations (low threshold for irritation of the motor neuron)

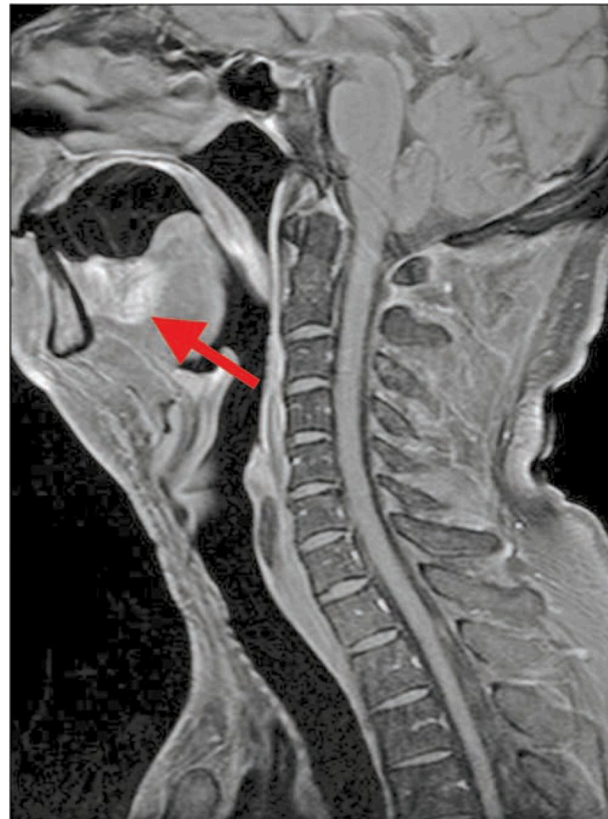
Doença do Neurônio Motor



Quadro Clínico

- **Bulbar**

- Disartria
- Disfagia
- Sialorréia
- Atrofia de língua
- Fasciculações em língua



Quadro Clínico

- **Neurônio motor superior**
 - ① Fraqueza
 - ② Hiperreflexia e Clônus
 - ③ Espasticidade
 - ④ Sinal de Babinski, Tromner e Hoffmann



Quadro Clínico

- **Neurônio motor inferior**

- ① Fraqueza
- ② Hiporreflexia
- ③ Atrofia muscular
- ④ Fasciculações
- ⑤ Cãimbras



06.06.2011

Quadro Clínico

- Outros Elementos Clínicos

- Cãibras
- Quedas frequentes
- Dor em ombros
- Sinal da mão dividida (atrofia tenar e hipotenar)
- Choro e riso imotivados
- Associação de ELA com alterações cognitivas da demência frontotemporal (DFT) tem relação com a mutação do gene C9orf72 – 13% dos casos.



Quadro Clínico

- A fraqueza da musculatura respiratória leva a insuficiência respiratória e necessidade de respiração mecânica.



Formas Clínicas

- **Esclerose Lateral Amiotrófica Clássica ou Espinal → 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.

Formas Clínicas

- **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.

Formas Clínicas

- **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.

Formas Clínicas

- **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.

Formas Clínicas

- **Atrofia Muscular Progresiva (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.

Formas Clínicas

- ***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.

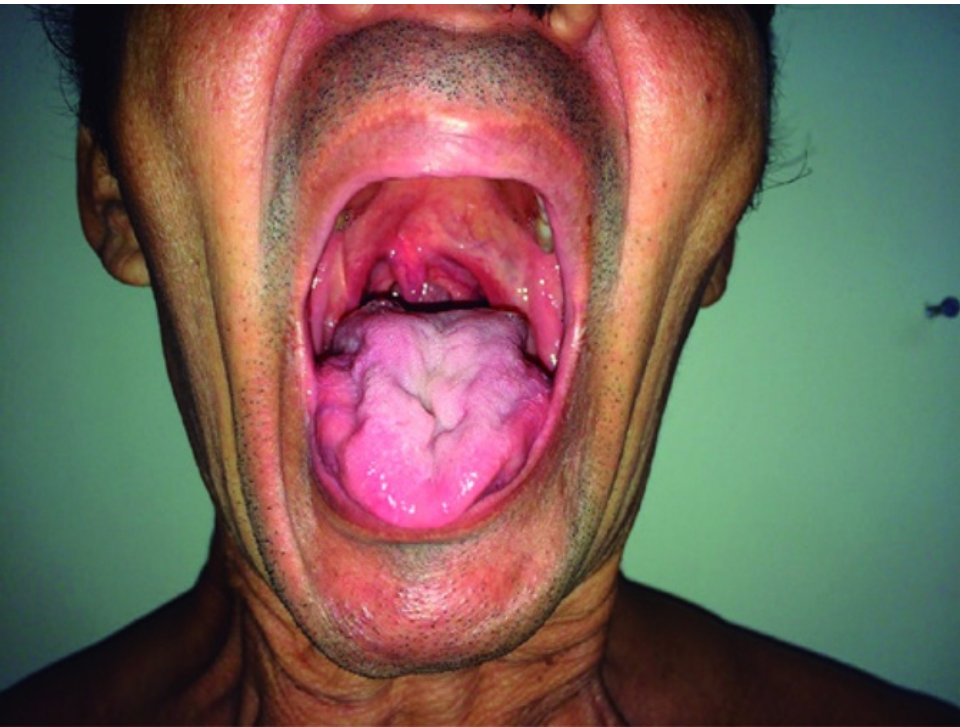
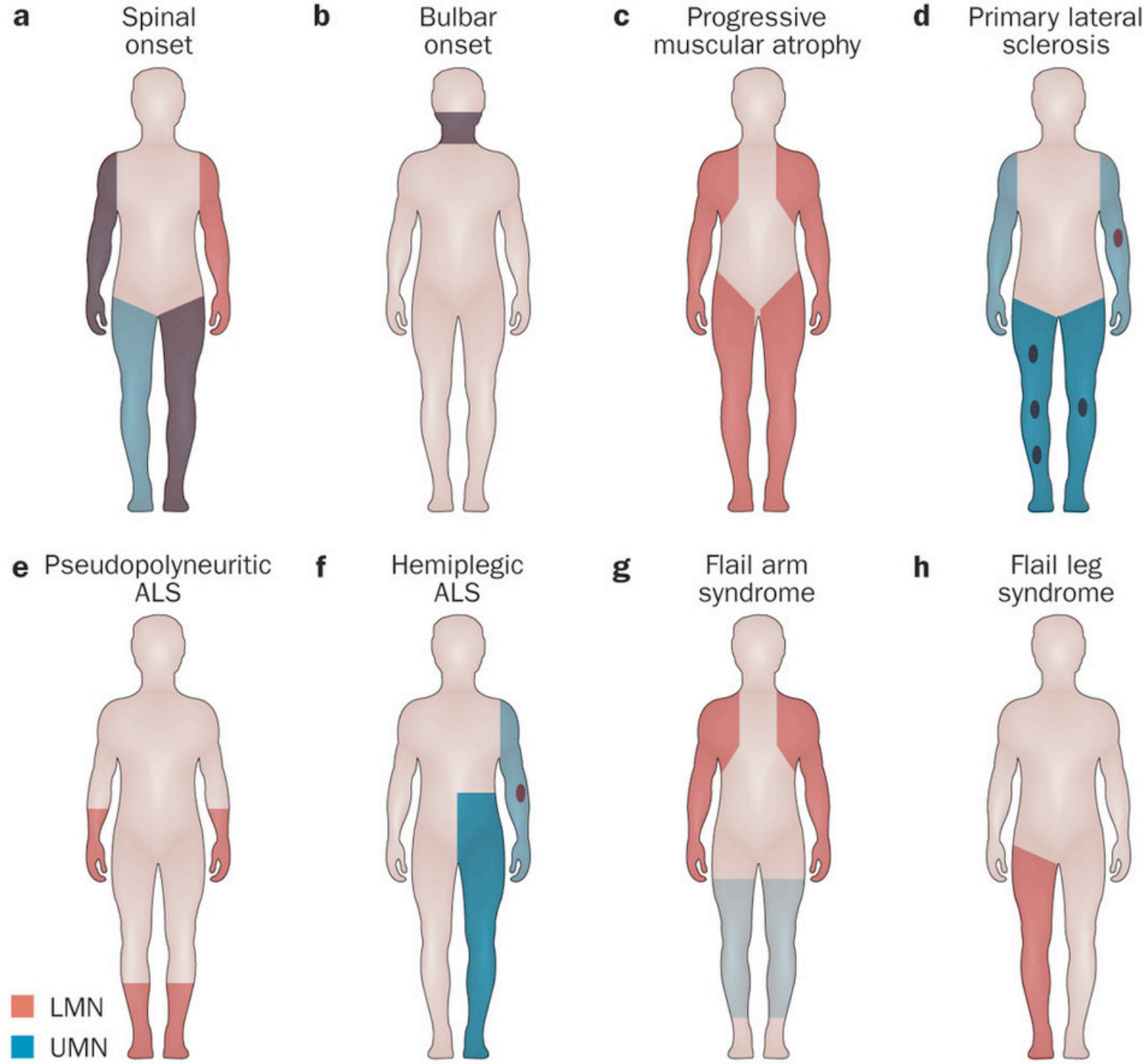
Formas Clínicas

- ***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.

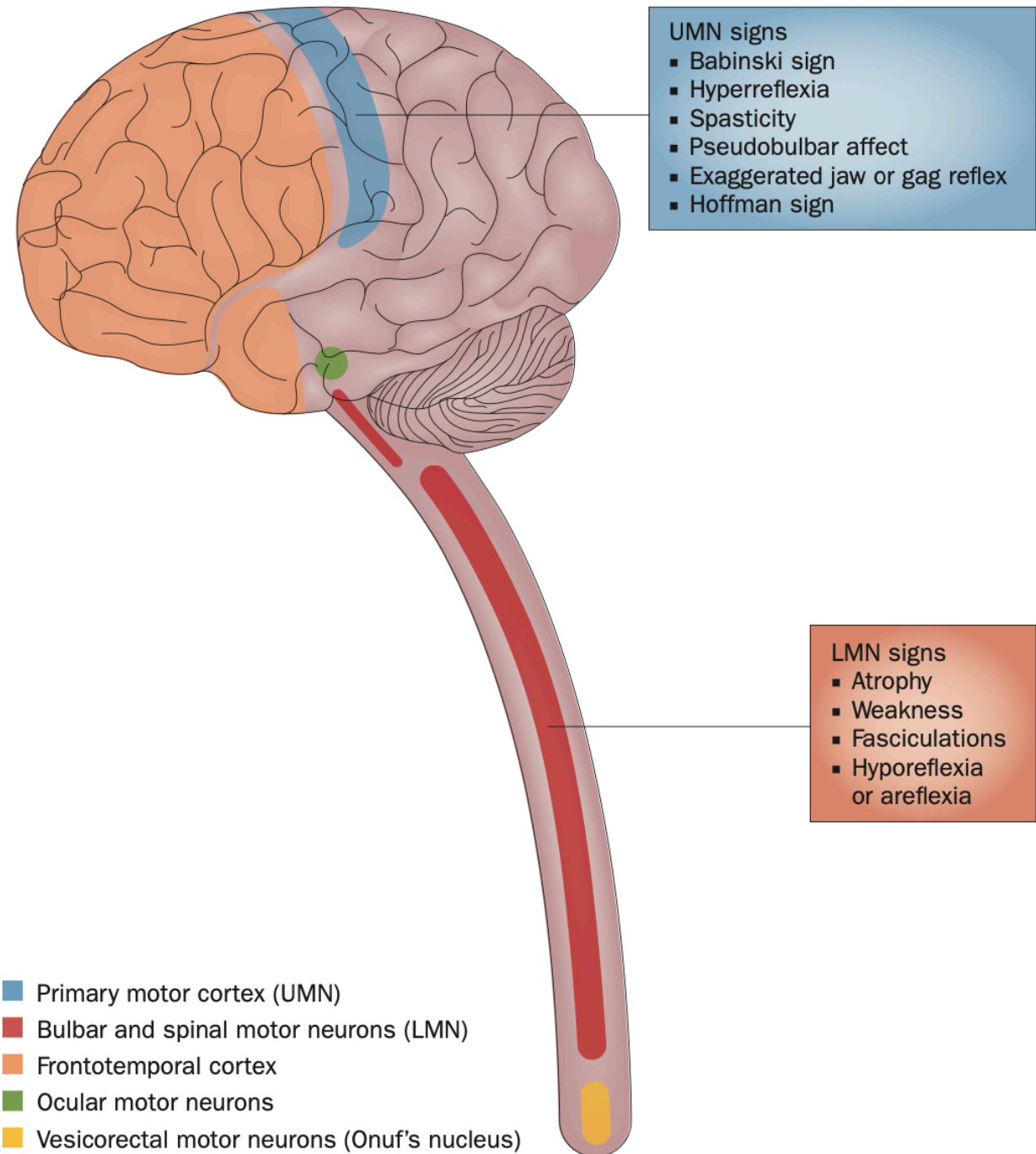
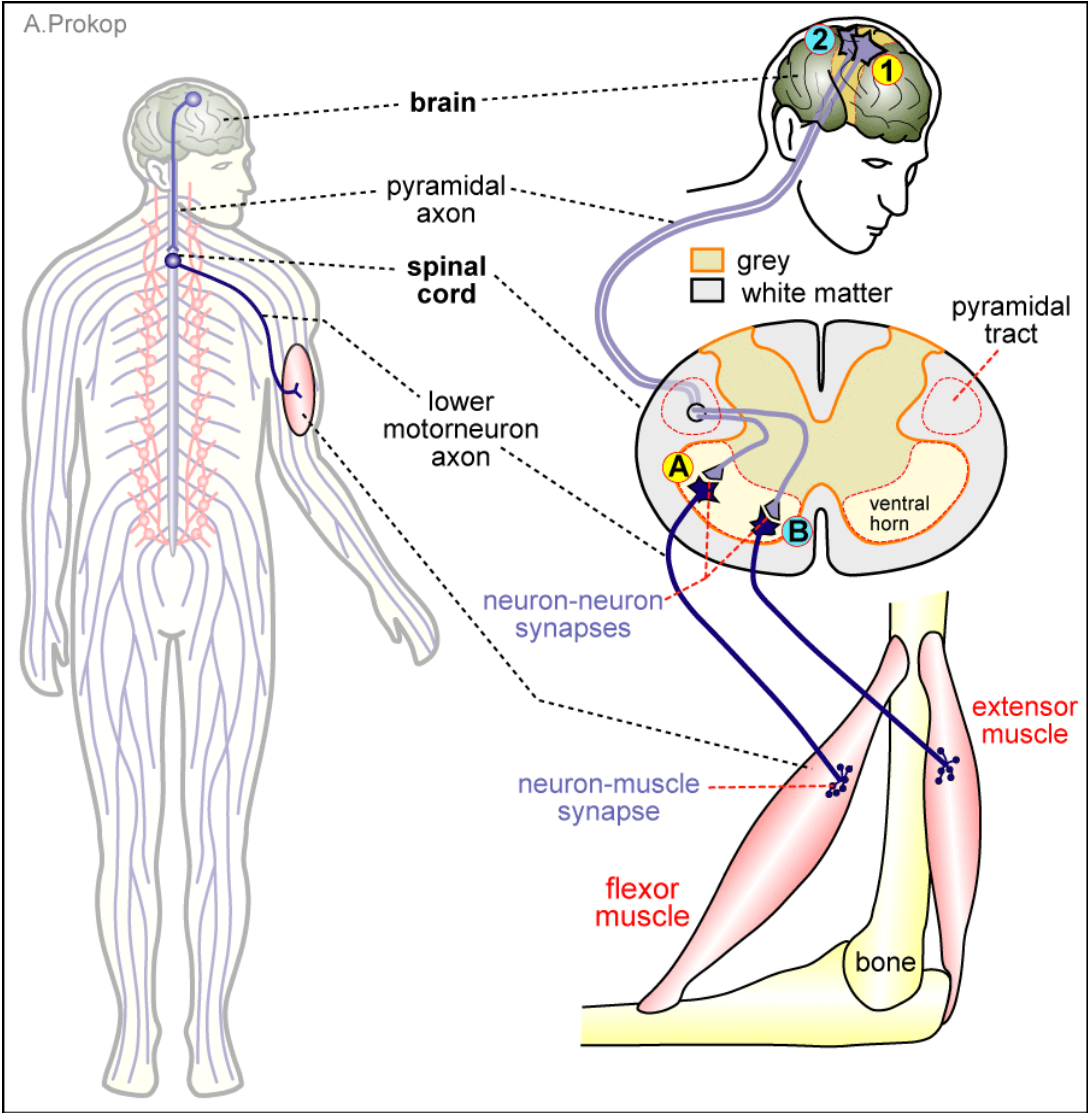
Formas Clínicas

- **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*.

Formas Clínicas



Formas Clínicas



Fatores de Risco

- Veteranos Militares (2 x)
- Jogadores de Football (4 x)
- Jogadores de soccer
- Baixo IMC



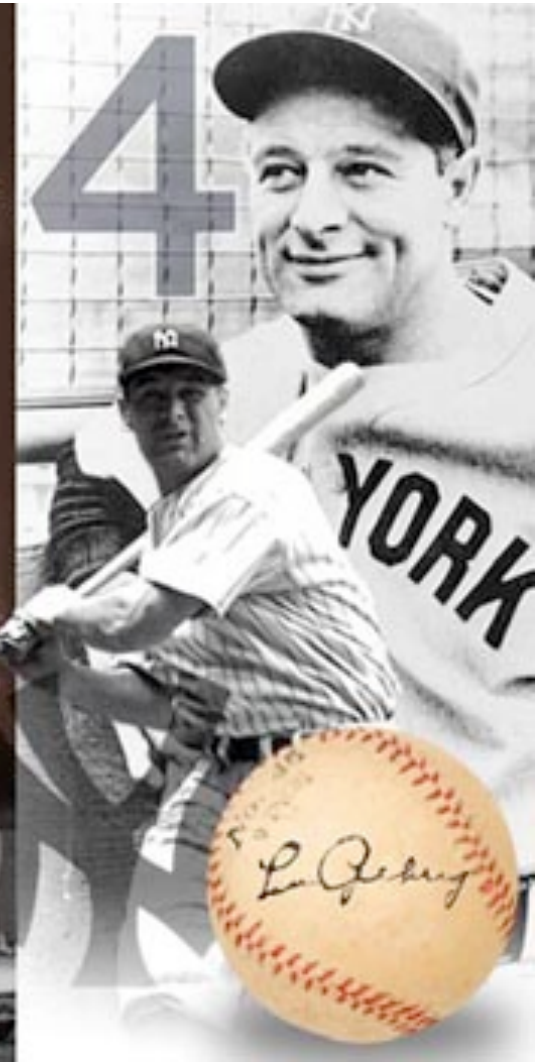
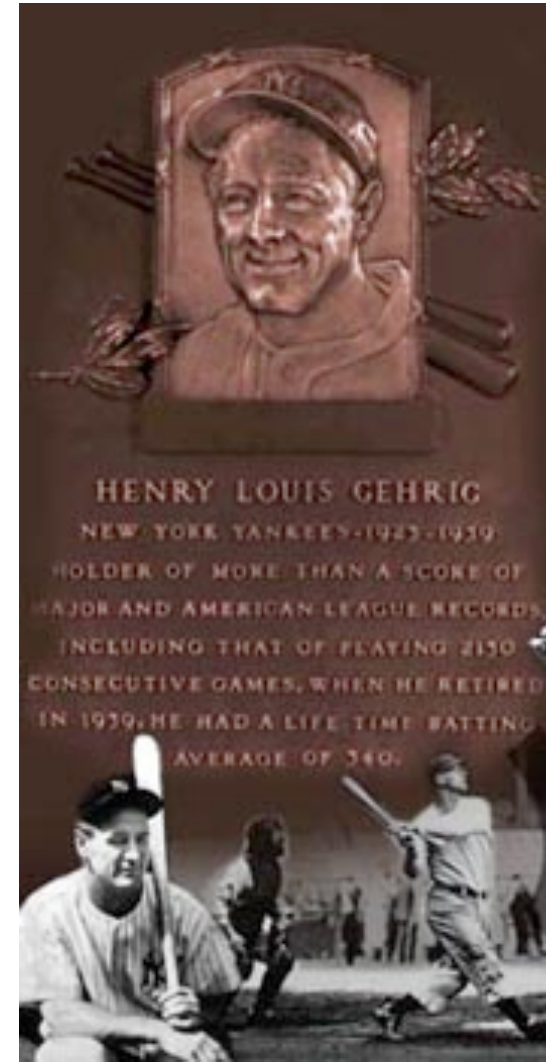
NFL

- Jogadores profissionais (NFL) → 4 x mais ELA.
- Estudo de 20,000 jogadores (1960 – 2019).
- Maior tempo como jogador (7 anos).
- Dados de necropsia.



Daneshvar DH, Mez J, Alosco ML, et al. Incidence of and Mortality From Amyotrophic Lateral Sclerosis in National Football League Athletes. *JAMA Netw Open*. 2021;4(12):e2138801.

Lou Gehring (1903 – 1941)



Personalidades...

Mao Tsé Tung (1893 – 1976)



Stephen Hawking (1942 - 2018)



Prognóstico

- **Sobrevida:** 3 anos.
- **Melhor Prognóstico:**
 - Paciente Jovem
 - Início dos sintomas em membros
- **Pior Prognóstico:**
 - Idade mais avançada
 - Comprometimento respiratório precoce
 - Início bulbar



Diagnóstico Diferencial

- Polineuropatia Motora Desmielinizante
- Miosite por Corpos de Inclusão
- Neuropatia Motora Multifocal
- Mielopatia Cervical
- Miastenia Gravis
- Deficiência de Vitamina B12
- Atrofia Espinomuscular
- Atrofia Espinobulbar (Doença de Kennedy).
- Fasciculações benignas
- Sd. Pós-pólio (após 15 anos)
- Etc...



Diagnóstico

- Demora diagnóstica → **11** a **12** meses.
- Pelo menos 1 diagnóstico incorreto → **30** a **50%**
- Visita a pelo menos **3** médicos diferentes.



Diagnóstico

- **Eletroneuromiografia**



Awaji-Shima Consensus Recommendations and the Revised el Escorial Criteria

- **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.

Gold Coast Criteria for Diagnosing ALS

Developed at a consensus conference held by IFCN, WFN, ALS Association, and MND Association in Gold Coast, Australia, in 2019

Documented progressive motor impairment that was preceded by normal motor function

Impairment must be documented by history or repeated clinical assessment



Upper and lower motor neuron dysfunction in ≥ 1 body region or lower motor neuron dysfunction in ≥ 2 body regions

If only 1 body region is affected, upper and lower motor neuron dysfunction must both be present



Investigations that have excluded other diseases processes

Nerve conduction studies, needle EMG, imaging, fluid studies (blood or CSF), or other modalities as clinically appropriate

Tratamento

- **Riluzole** 50mg 2 x dia (Rilutek®).
- Única droga que possui impacto na sobrevida.
- Reduz excitotoxicidade do glutamato.



Tratamento

- **Edaravone** (Radicava[®])
- Antioxidante.
- Indicado nos estágios iniciais da doença.
- Retarda a progressão da Doença em 10% dos pacientes.
- 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.



Fontes Consultadas

- AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. Neurologia. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.
- GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.
- BERTOLUCCI, P. H. F. et al. Neurologia – diagnóstico e tratamento. 3. ed. Editora Manole, 2020.
- www.uptodate.com
- www.dynamed.com