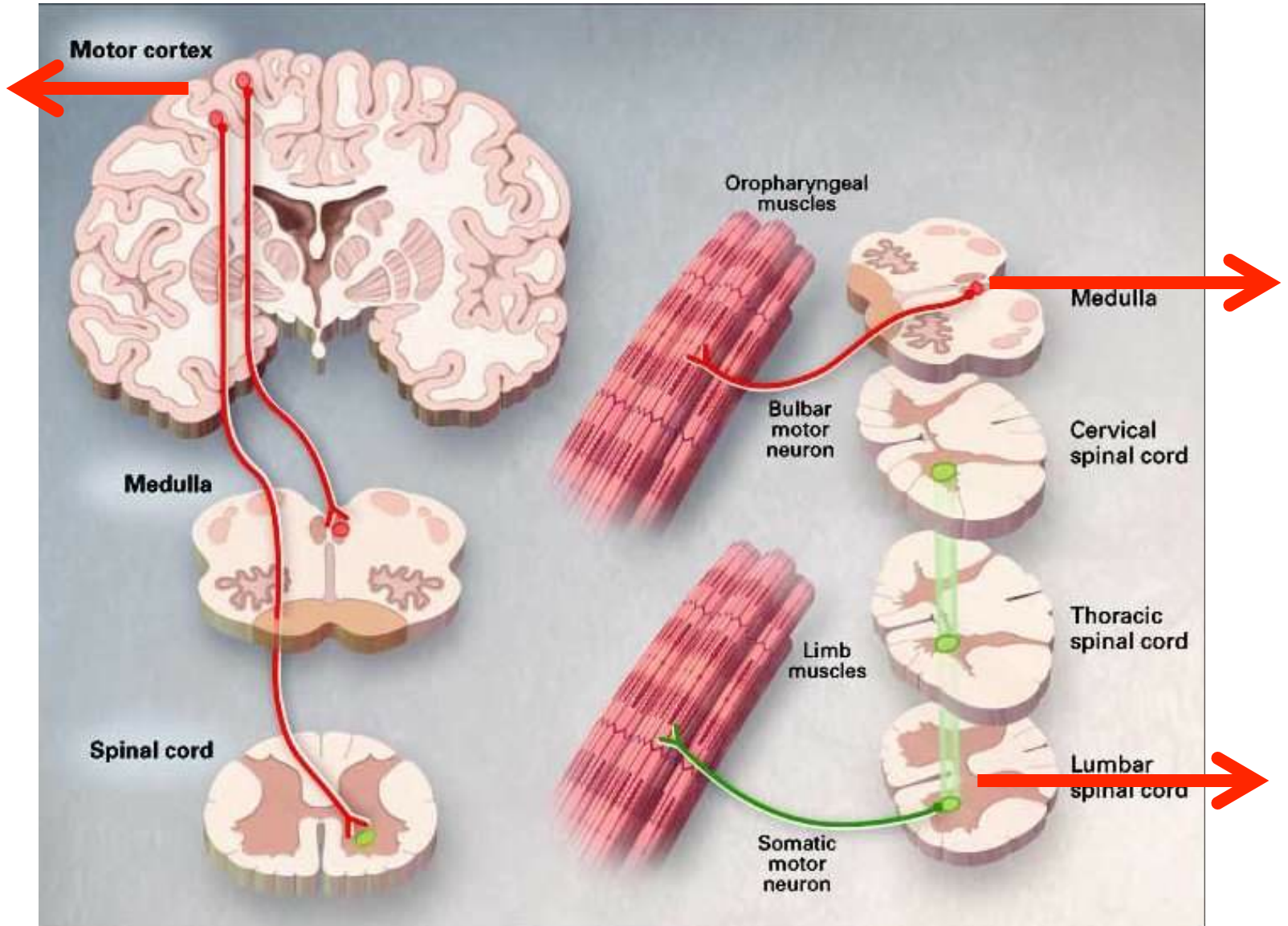


**Doenças  
do  
Neurônio Motor**

# Objetivos a serem atingidos:

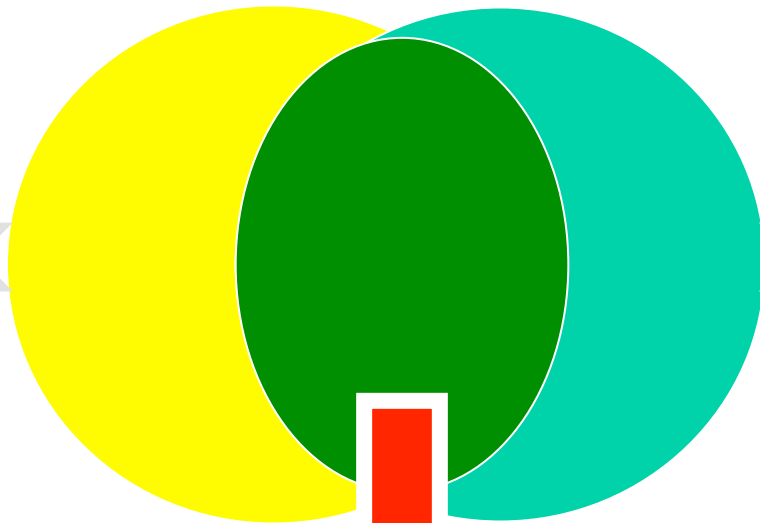
- 1- definir doença do neurônio motor
- 2- definir e identificar síndrome do neurônio motor inferior
- 3- definir e identificar síndrome do neurônio motor superior
- 4- reconhecer as doenças do neurônio motor inferior
- 5- reconhecer as doenças do neurônio motor superior
- 6- reconhecer as doenças dos neurônio motor sup e inferior
- 7- Caracterizar a amiotrofia espinhal infantil
- 8- Caracterizar a esclerose lateral amiotrófica

N  
M  
S

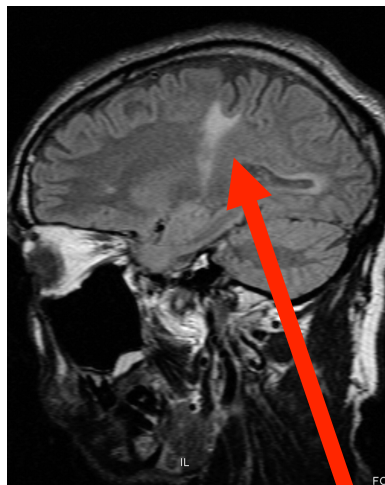


N  
M  
I  
N  
M  
I

**NMS**

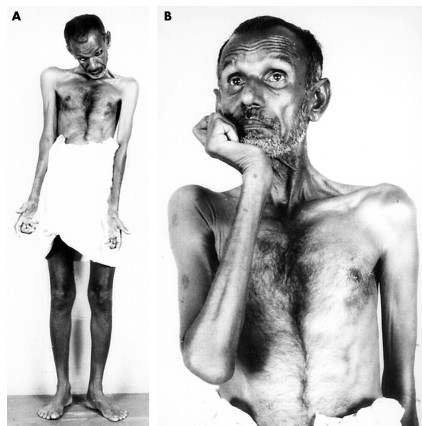


**NMI**



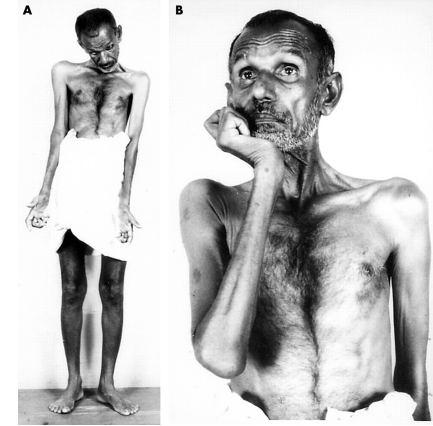
**NMS + NMI**

Degeneração  
Trato córtico-espinal





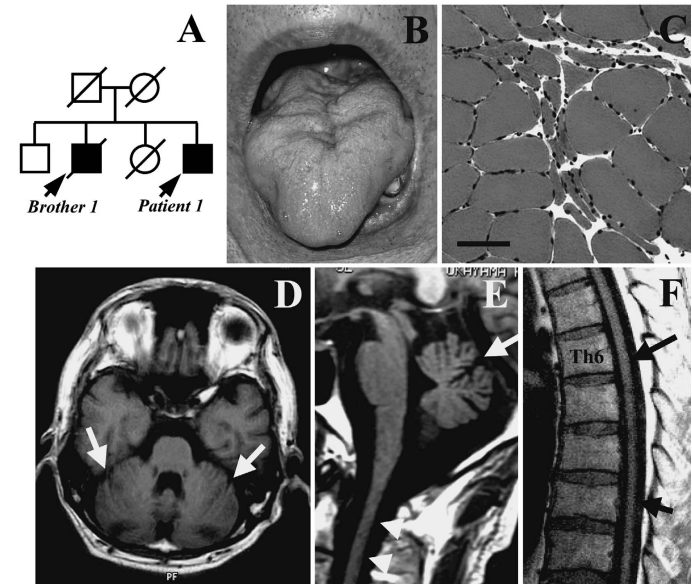
**Amiotrofia espinhal progressiva**



**Esclerose lateral amiotrófica**

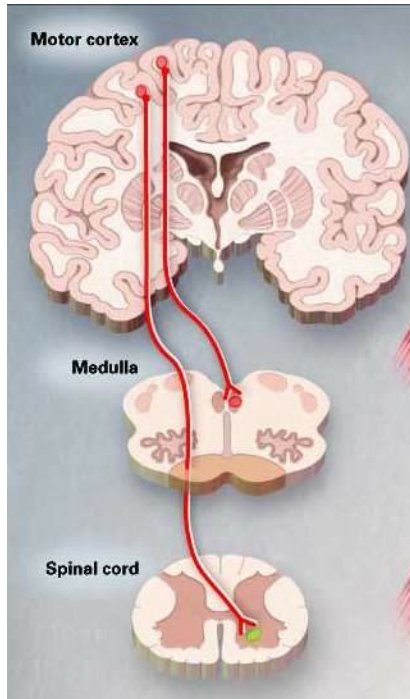


**Doença de Creutzfeldt-Jakob**



**Ataxia espinocerebelar tipo 3**

# Síndrome do NMS



- fraqueza muscular
- hiperreflexia
- hipertonia elástica (espasticidade)

# Síndrome do Neurônio Motor Superior

1- Perda da destreza:  
movimentos inábeis

Sintomas = "rigidez, lentidão, desajeitados"

Sinais = testar capacidade de realizar  
movimentos opostos rapidamente e com  
precisão

# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## 2- Fraqueza muscular:

MMSS: fraqueza predomina mm extensores

MMII: fraqueza predomina mm flexores



# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## 3- Espasticidade:

Quadro central da SNMS na ELA

MMII: hipertonia dos extensores

MMSS: hipertonia dos flexores



# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## 3- Hiperreflexia



# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## 4- Presença de reflexos patológicos (reflexos primitivos)



Sinal de Babinski/Reflexo cutâneo plantar em extensão



# Síndrome do NMS

## investigação

- ❑ diagnóstico = clínico
- ❑ potencial evocado motor (elétr./magnét.)
- ❑ neuroimagem

# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## Diagnóstico = Clínico

## Estimulação Magnética Transcraniana

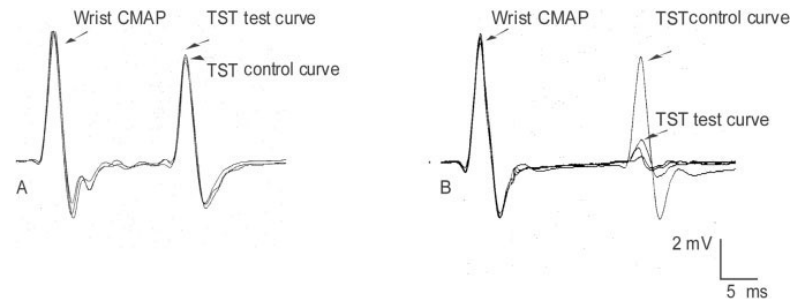
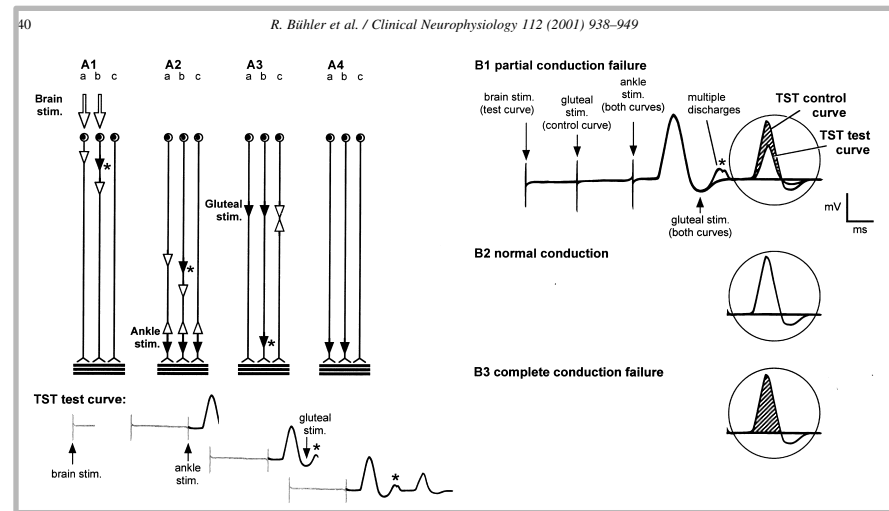
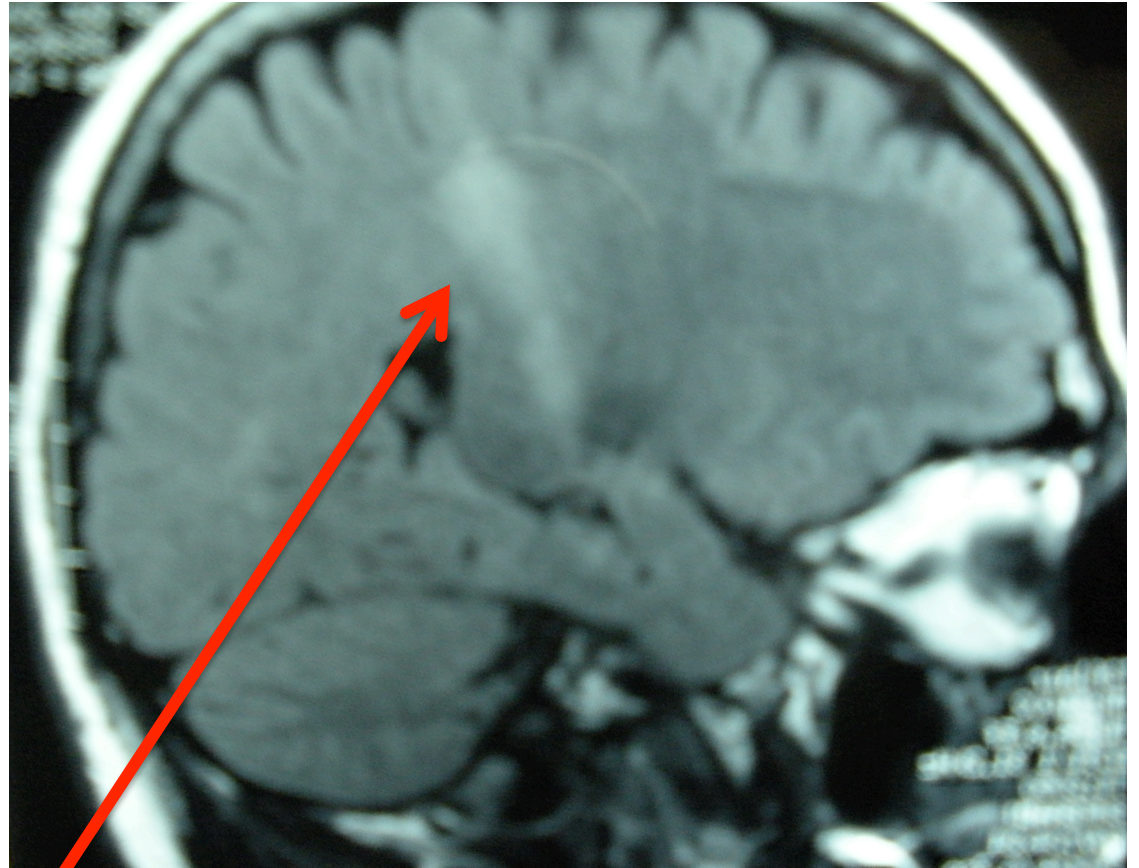
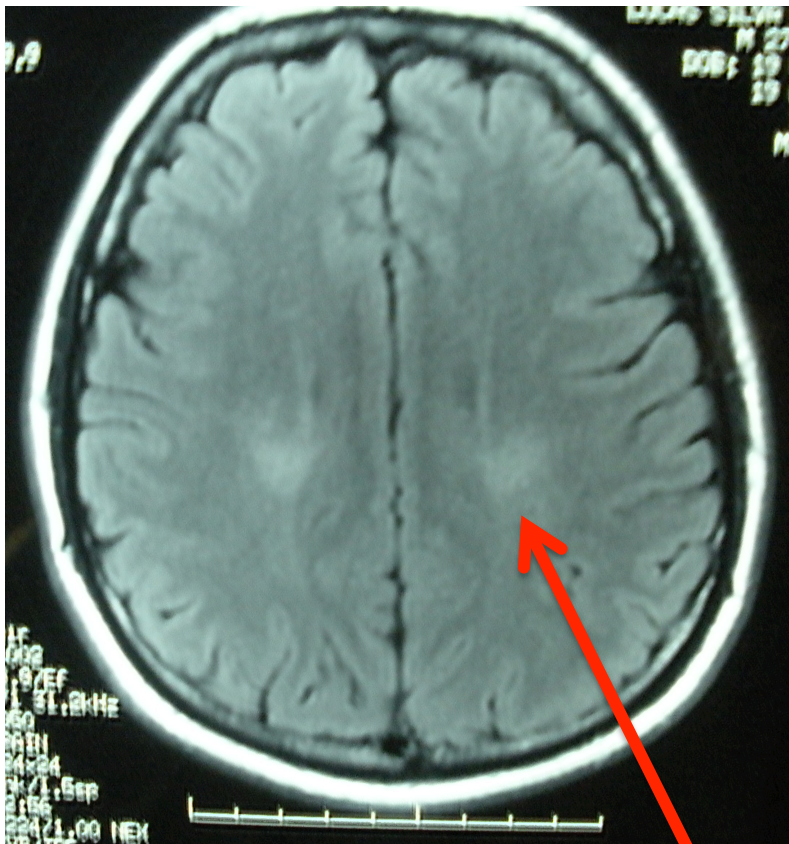


FIGURE 1. (A) Normal findings with triple-stimulation technique (TST) in a healthy control subject. (B) TST curve of a patient with ALS showing the presence of central conduction failure.

# Síndrome do Neurônio Motor Superior

Diagnóstico = Clínico

Imagem por Ressonância Magnética



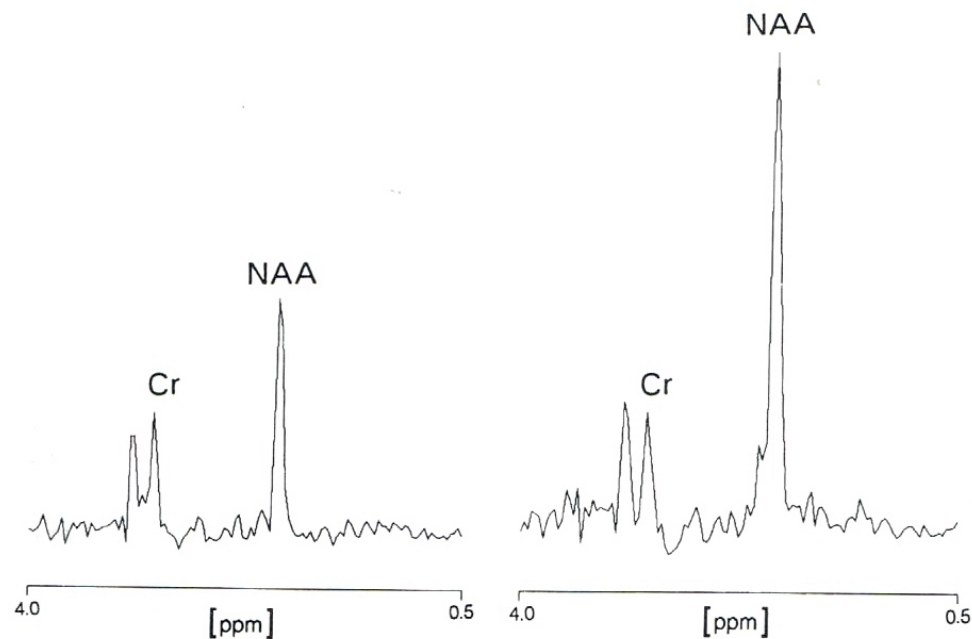
degeneração walleriana



# Síndrome do Neurônio Motor Superior

## Diagnóstico = Clínico

## Espectroscopia por Ressonância Magnética



**Figure 8-11.** Proton MR spectroscopy of the primary motor cortex shows an *N*-acetylaspartate (NAA) signal that is lower, relative to creatine (Cr), in a patient with upper motor neuron-predominant ALS (*Left*) than in a healthy age-matched volunteer (*Right*). (Adapted from Pioro et al.,<sup>56</sup> p 1935, 1994.)

# Manifestações Clínicas da SNMS

- ❑ perda da destreza
- ❑ fraqueza muscular
- ❑ hiperreflexia
- ❑ reflexos patológicos
- ❑ hipertonia elástica (espasticidade)
- ❑ paralisia pseudo-bulbar

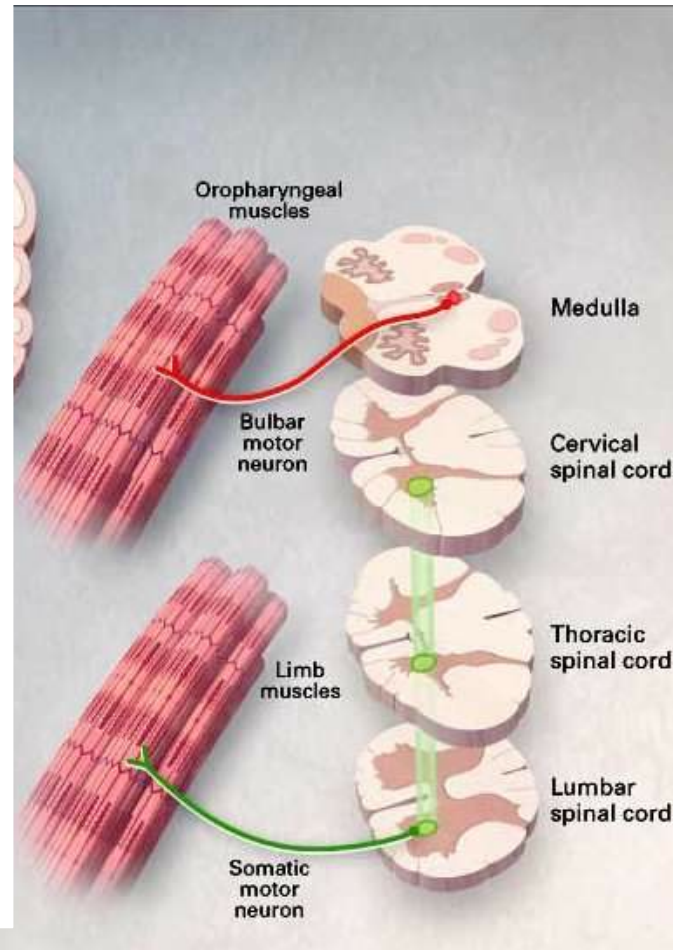
# Síndrome do Neurônio Motor Inferior

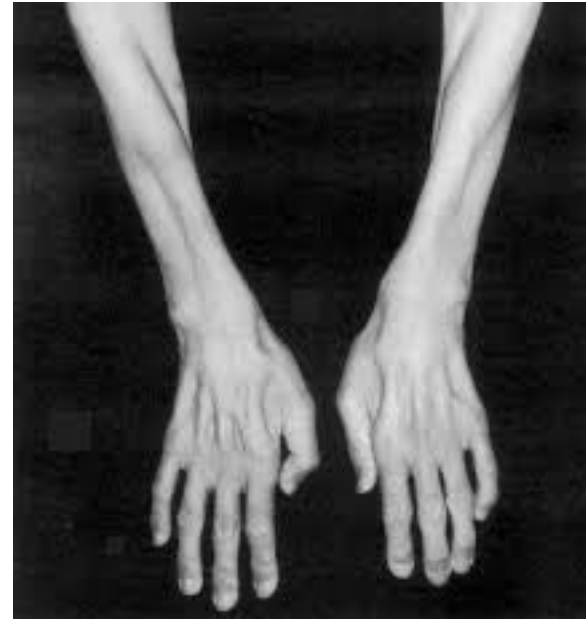
Fraqueza muscular

Atrofia

Hipotonia

Hiporreflexia

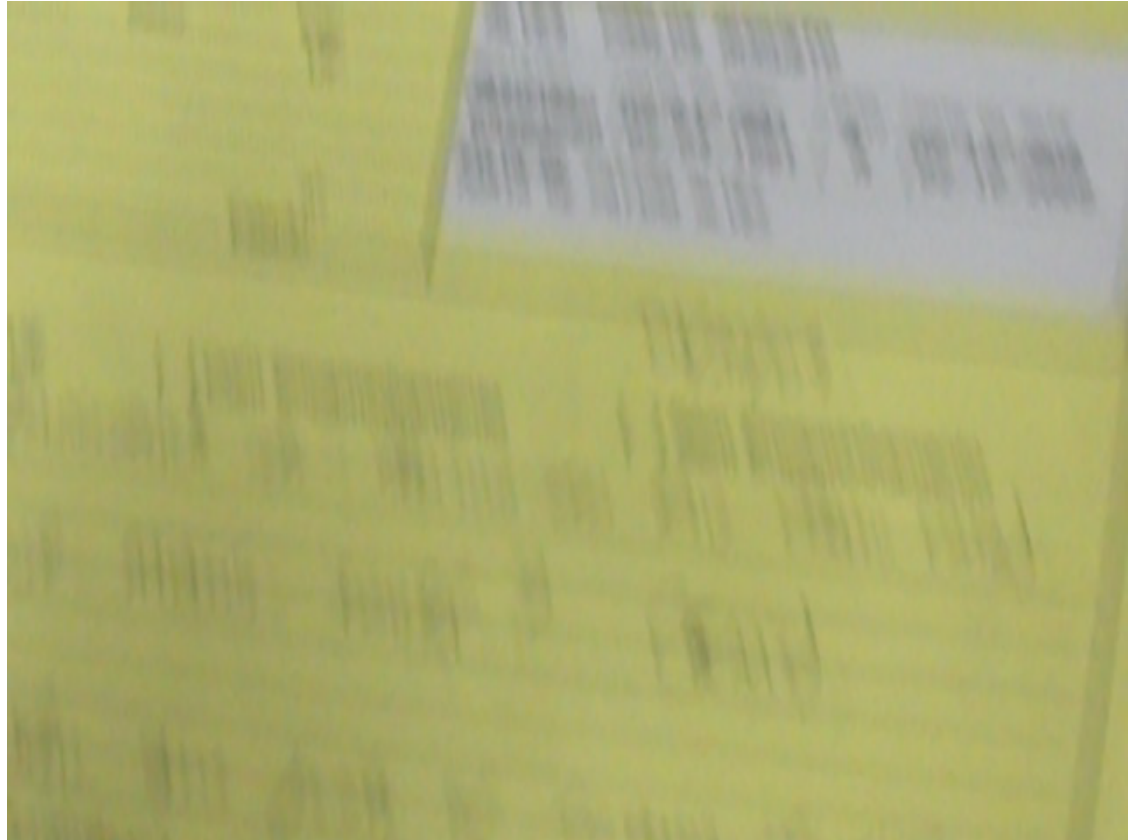




# Síndrome do Neurônio Motor Inferior

## Sinais de irritabilidade

Fasciculações



# Síndrome do Neurônio Motor Inferior

## Sinais de irritabilidade



# Síndrome do NMI

## investigação

- eletroneuromiografia
- biópsia de nervo ou músculo
- enzimas musculares
- ressonância nuclear magnética
- ultra-som muscular

# Síndrome do NMI *eletroneuromiografia*

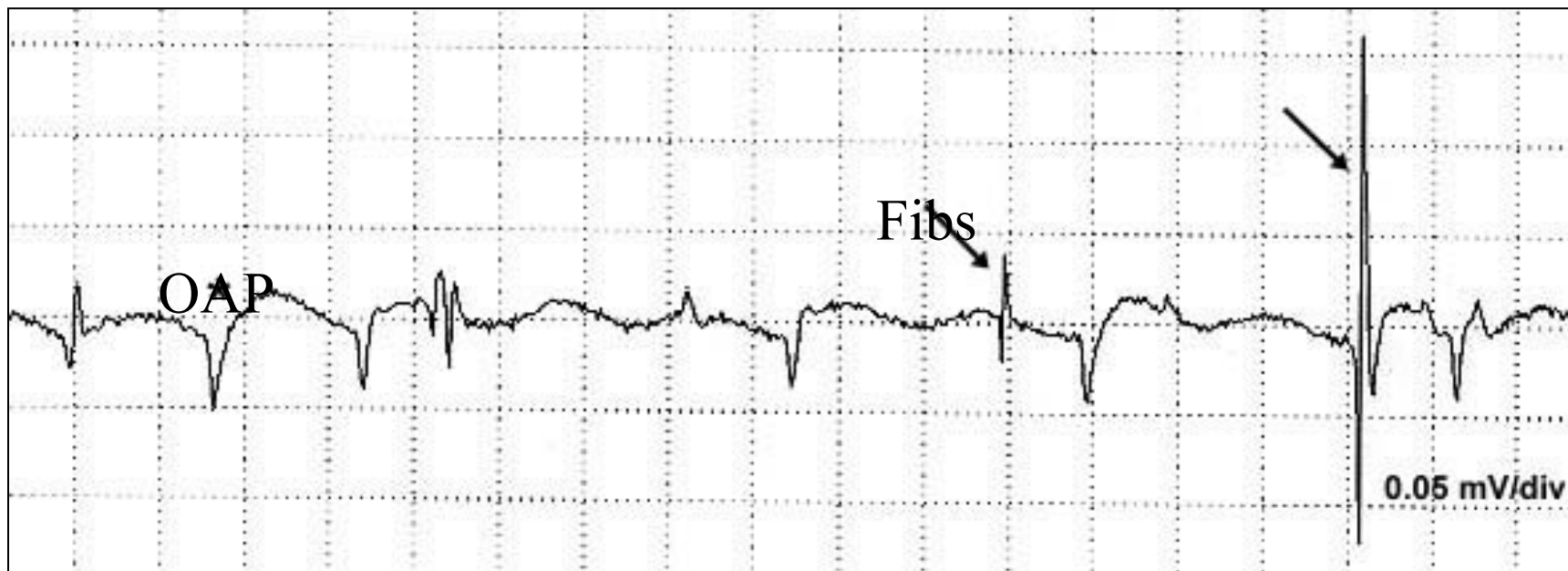
Sinais de desnervação aguda

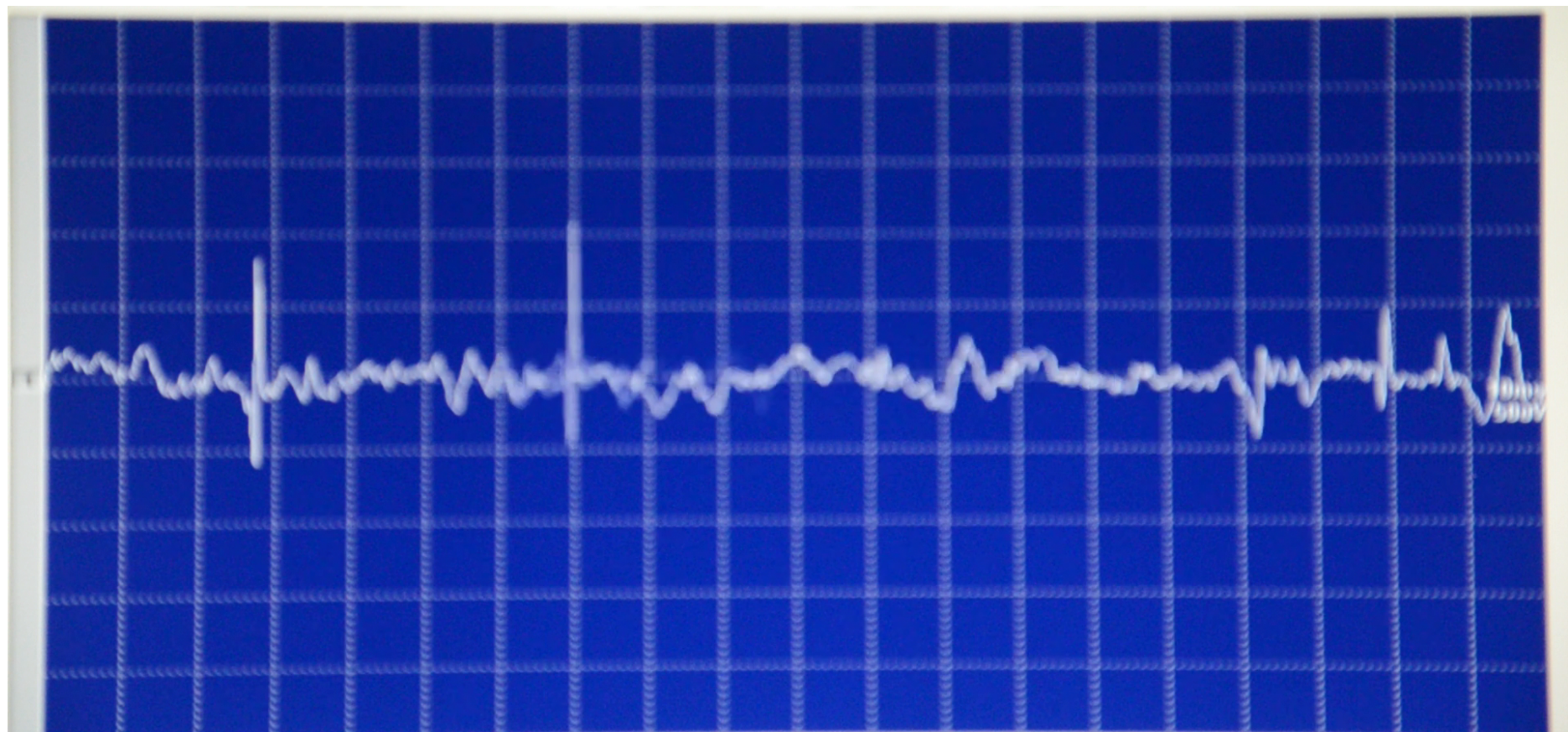
Sinais de reinervação

Sinais de irritabilidade

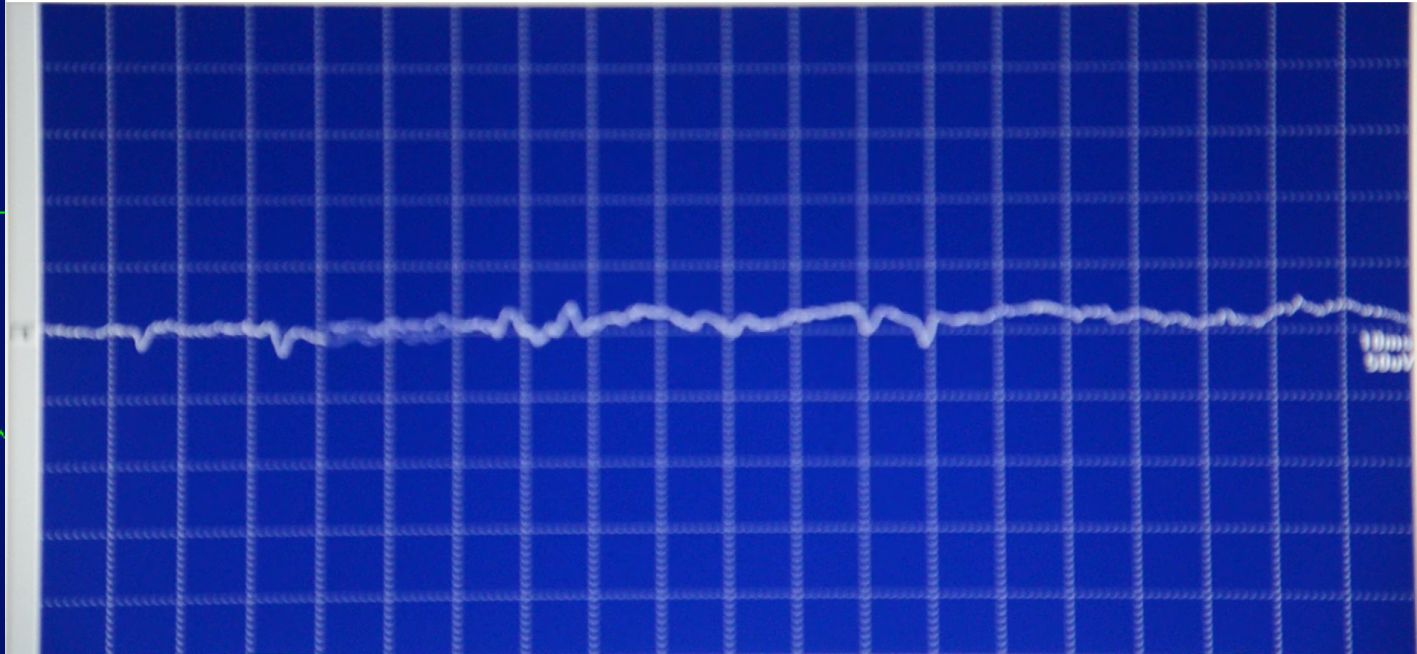
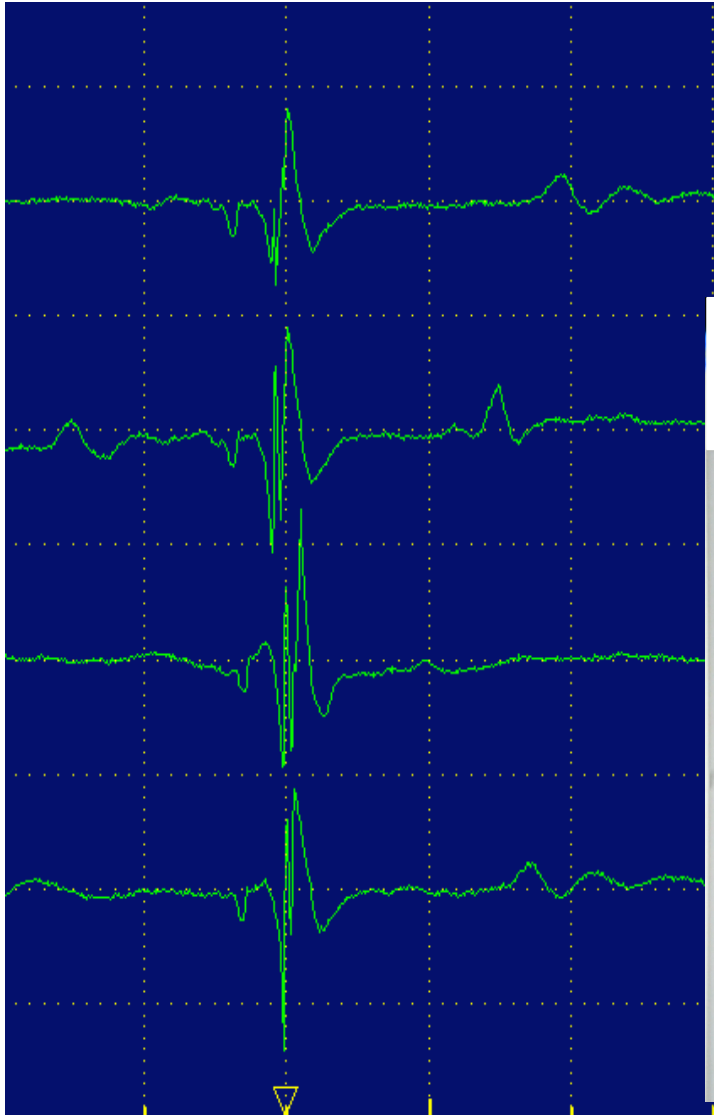


# Sinais de desnervação aguda: fibrilações e ondas agudas positivas





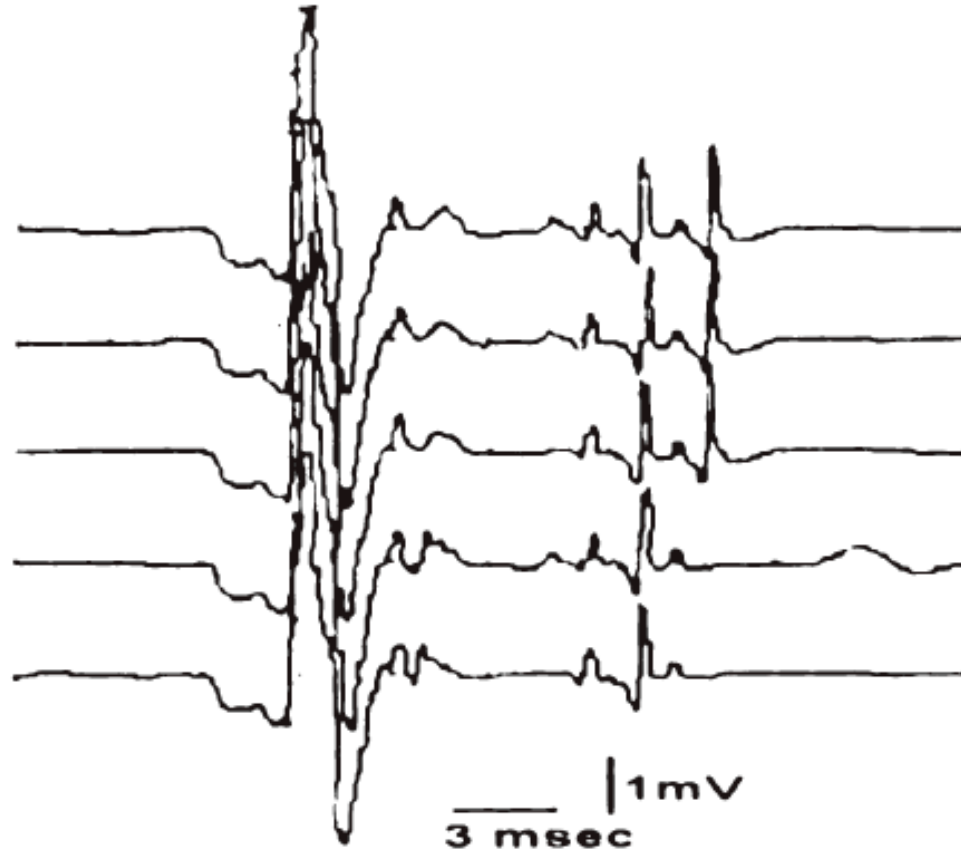
# Sinais de irritabilidade: potenciais de fasciculação

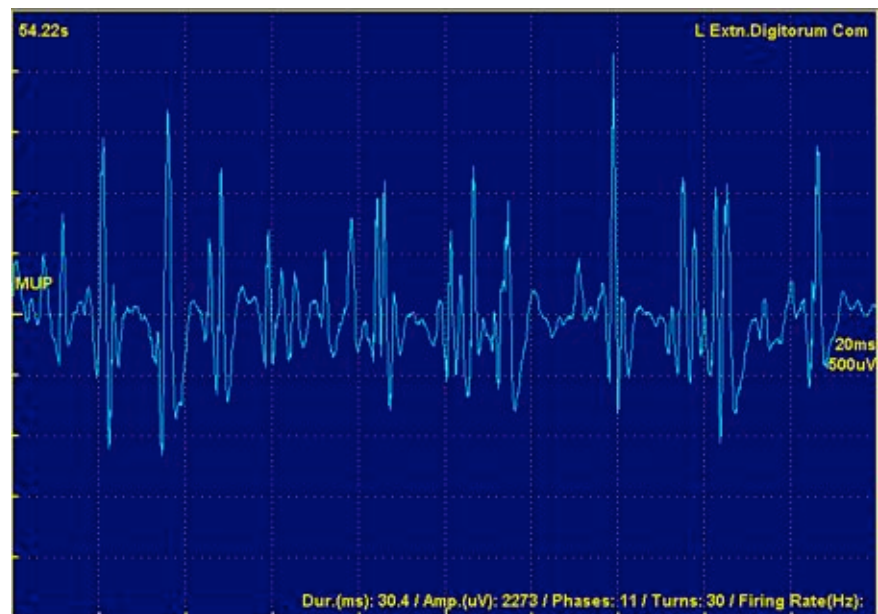


# Sinais de irritabilidade: Descarga repetitiva complexa



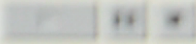
# Sinais de reinervação “em andamento” ou subaguda





Amplifier: Texas Right (27501) Texas Instruments (www.ti.com)

Full Screen Mode

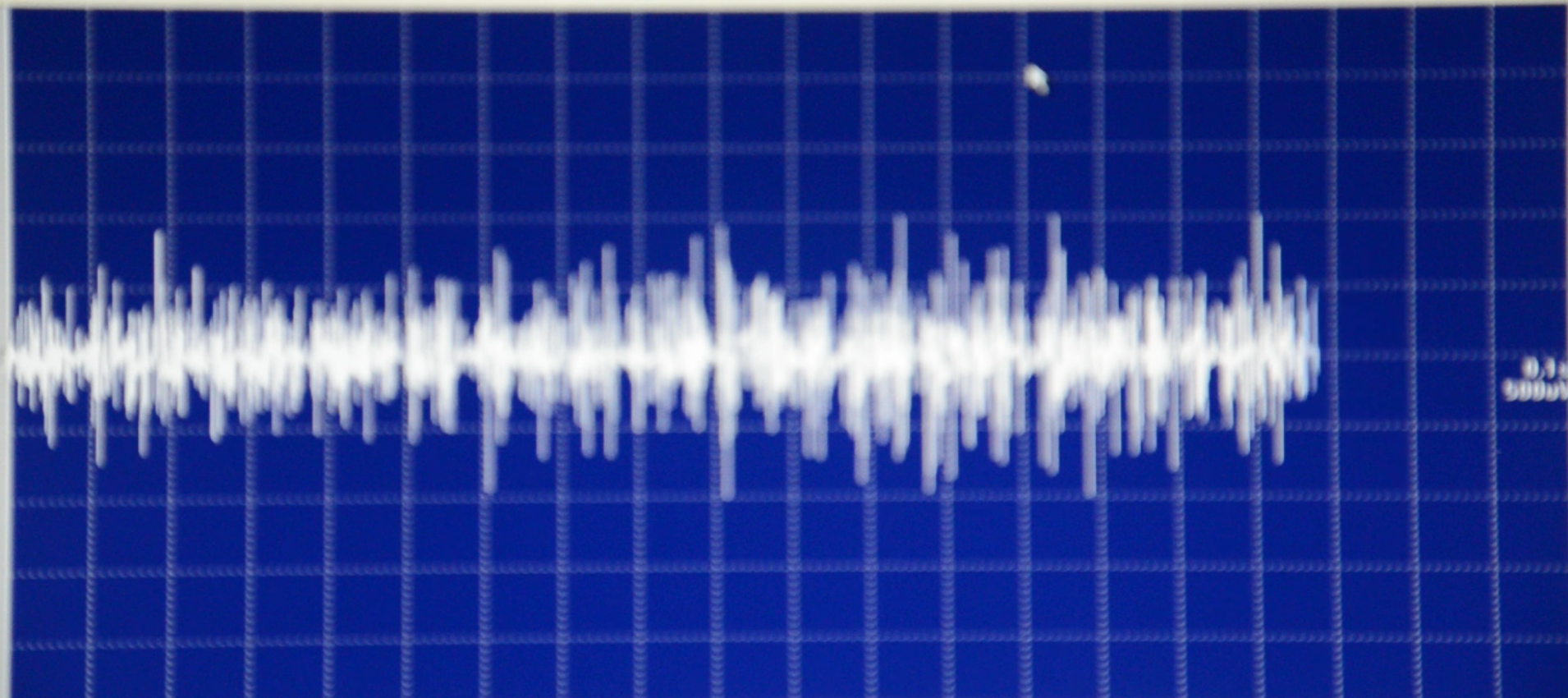


Low Gain/Amplitude

High Gain/Amplitude

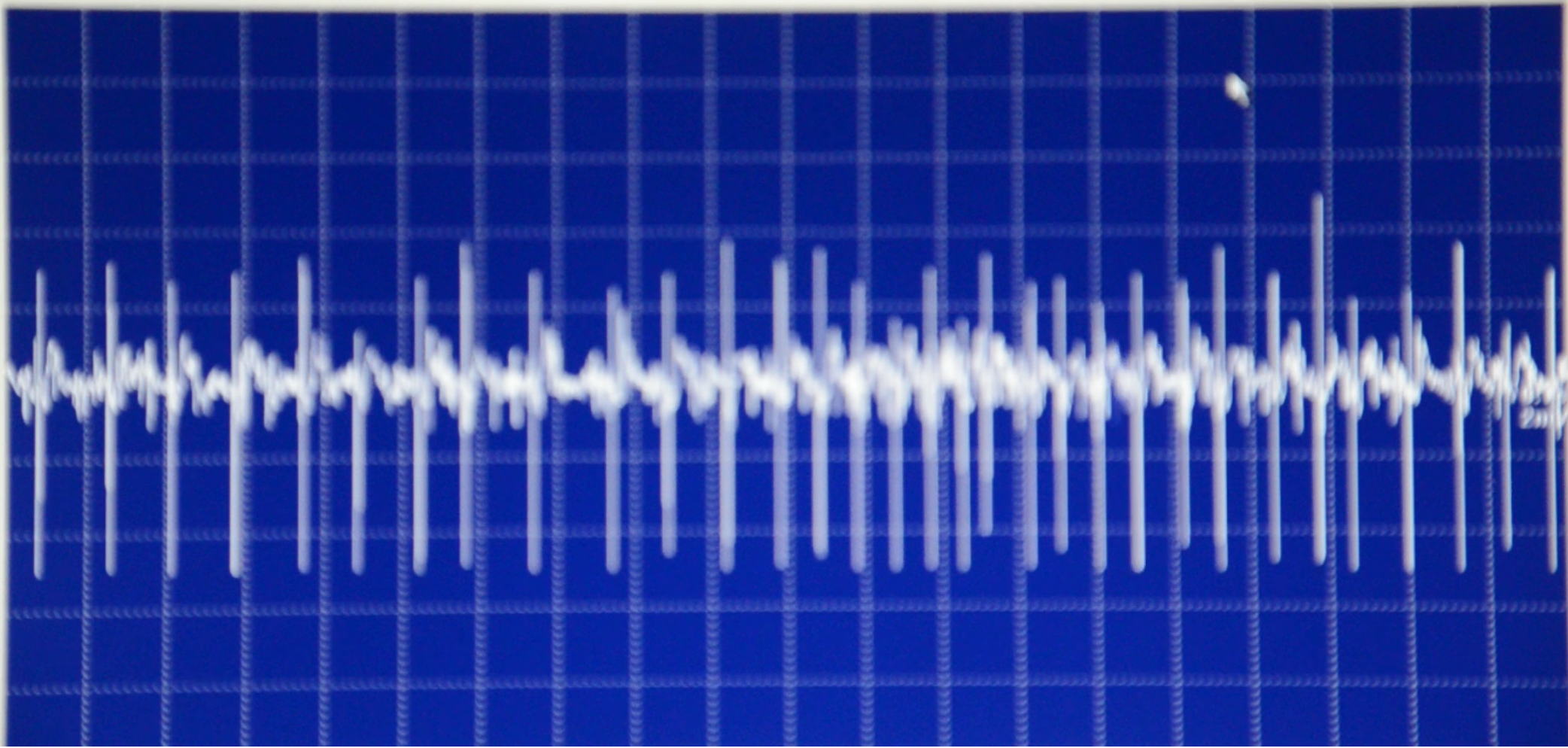
Scale: 1000000

Maximized 4/1/2015



0.1V  
5000V

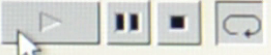
Full Screen Mode     Low Gain Average  High Gain Average  Screen Contrast  Monitor **4.3 (2011)**





Dorsal Inter. Right [24771 Lirio Salvato]

Full Screen Mode

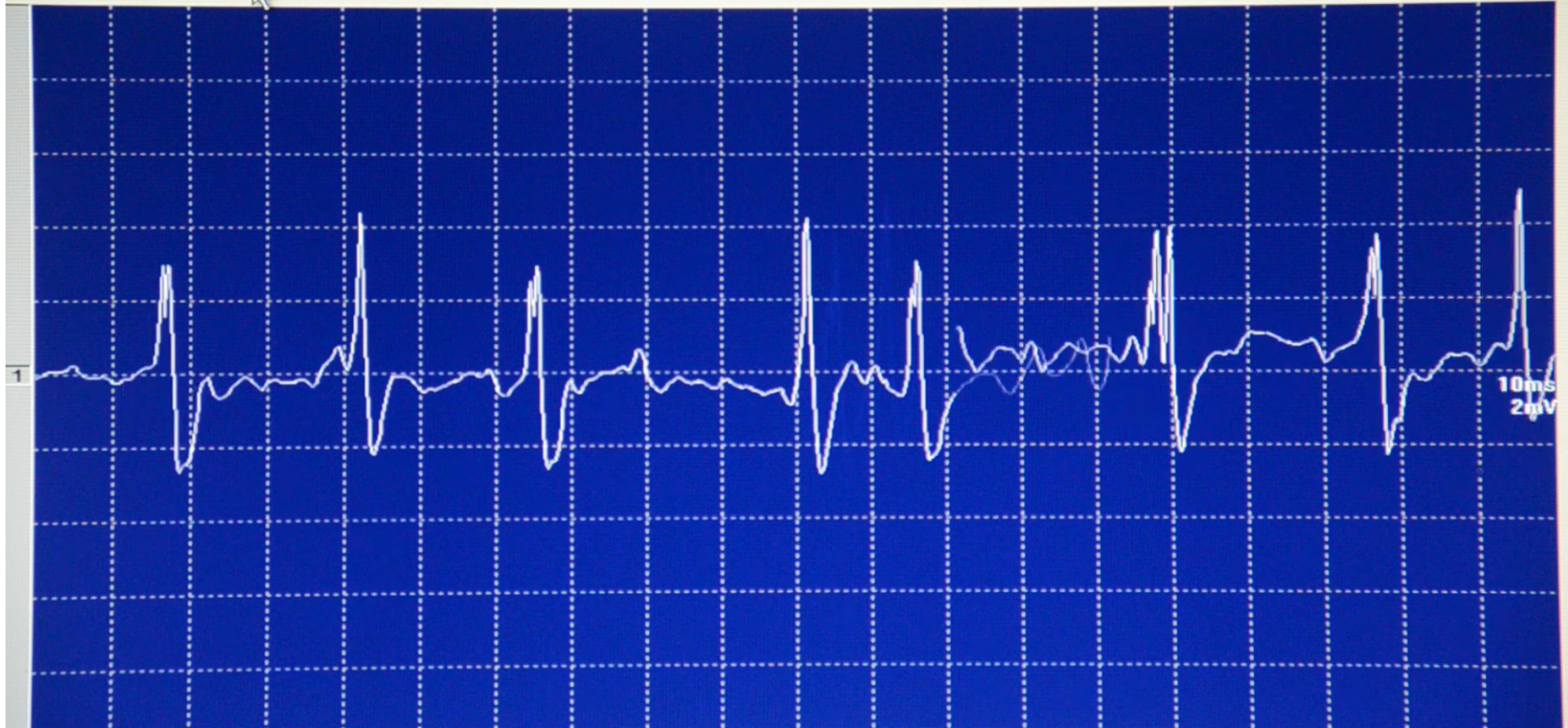


Low Cut through

High Cut through

Sens 2mV/div

Monitor 10ms/div



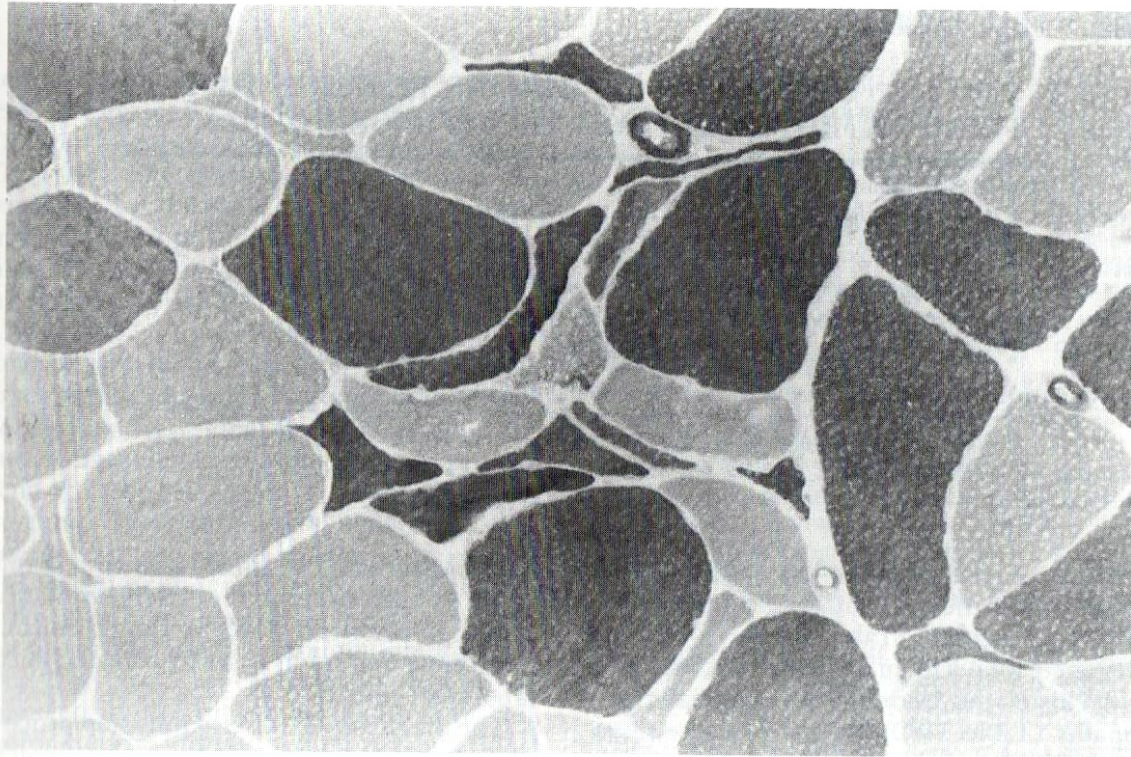
# Síndrome do NMI

## *enzimas musculares*

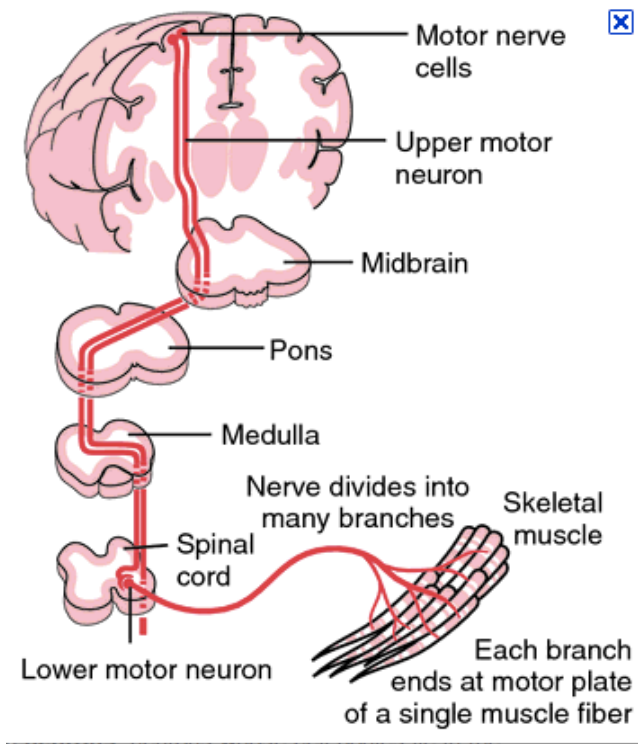
- creatinfosfoquinase
- desidrogenase láctica
- aldolase

# Síndrome do NMI

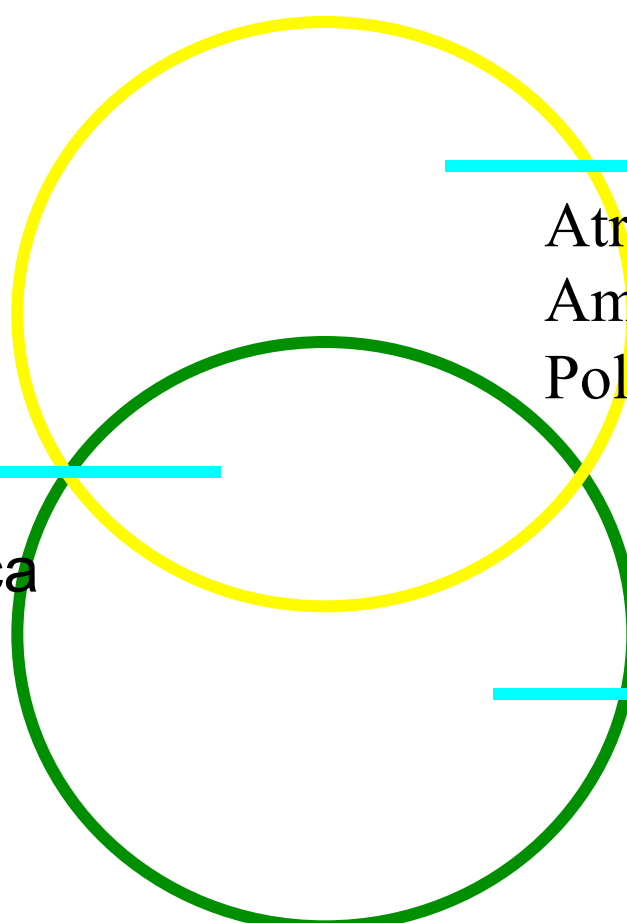
## *Biópsia de músculo*



**Figure 7-1.** Muscle biopsy showing early denervation. There are small groups of angulated, atrophic muscle fibers of both histochemical types. Type II fibers are darkly staining, and type I fibers are lightly staining. ATPase (pH 9.4)  $\times 215$  (before reduction). (Courtesy of TW Smith, MD, University of Massachusetts Medical Center.)



# Doença do Neurônio Motor e Doenças do Neurônio Motor



***NMI***

Atrofia Muscular Progressiva  
Amiotrofia Espinhal Progressiva  
Poliomielite

***NMS e NMI***

Esclerose Lateral Amiotrófica

***NMS***

Esclerose Lateral Primária  
Paraparesias Espásticas

# Doenças do Neurônio Motor Superior

Esclerose lateral primária

Paraplegia espástica hereditária

Mielopatia associada ao HTLV-1 e HTLV-2

Adrenomieloneuropatia

Latirismo

Konzo

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

Atrofia muscular progressiva

Amiotrofia espinhal progressiva

Neuronopatia bulboespinhal ligada ao X

Amiotrofia monomérica benigna

Neuronopatia motora e linfoma

Poliomielite

Síndrome pós-pólio

Deficiência de Hexosaminidase

# **D. Neurônio Motor Inferior e Superior**

Esclerose lateral amiotrófica

Mielopatia espondilítica

Siringomielia

Doenças metabólicas

# Doença do Neurônio Motor Inferior

## **POLIOMIELITE ANTERIOR AGUDA**

Controlada, mas não eliminada!!!



# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

EUA:

< 1956: 20 a 40 casos/100.000 habitantes

1957: < 5 casos/100.000 habitantes\*\*

1970: somente 32 casos

Atualmente: Forma selvagem restrita a poucos países (3)

***Controlada, mas não eliminada!!!***

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### **Agentes etiológicos:**

- poliovirus (3 subtipos - tipo 1 é maior agente)  
(enterovirus fita única RNA da fam. picornavirus)
- outros enterovirus = "polio-like"

**Transmissão:** via fecal-oral

# POLIOMIELITE ANTERIOR AGUDA

## *Principais síndromes:*

- Infecção assintomática
- Doença viral transitória leve
- Meningite asséptica

## *Síndromes raras:*

- Encefalite
- Ataxia cerebelar aguda
- Mielite transversa
- SGB
- Forma paralítica

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Quadro clínico:

- Período de incubação de 3 a 6 dias
- 10% apresentam um quadro de viremia aguda (2 a 3 dias de febre, dor, tosse, mal estar, diarreia, cefaleia)
- 2 a 3%: meningite asséptica por 7 a 14 dias (irritação meníngea e cefaleia)
- < 1% desenvolve paralisia aguda
  - febre
  - mialgia
  - hiperestésias
  - fraqueza aguda, fulminante e assimétrica

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Forma Paralítica - Quadro Clínico

- Febre, sinais meníngeos, mialgia
- Espasmos musculares (antes da paralisia)
- Instalação paralisia assimétrica flácida
  - Morte por insuficiênciaa
- Sensibilidade preservada

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

- Fase de recuperação
  - inicia-se 1ª semana
  - 80% da recuperação ocorre 1<sup>os</sup> 6 meses
  - pode persistir por 24 meses
  - 2/3 dos pctes apresentam fraqueza residual

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Investigação:

- - ENMG (fase dependente):
  - -- desnervação aguda
  - -- denervação aguda/reinervação
  - -- Reinervação (desnervação crônica)
- 
- -LCR: ↑ proteína, glicemia normal
  - pleocitose: polimorfonucleares (f. aguda)
  - linfocitose (f. crônica)

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

- **Diagnóstico de certeza:**
  - - cultura fezes/nasofaringe
  - - titulação Ac contra poliovirus
  - - PCR (identifica o subtipo, ≠ poliovacinal)
- **Tratamento:** suportivo  
reabilitação



# Poliomielite Vacinal

SUPPLEMENT ARTICLE

## Vaccine-Derived Polioviruses

**Cara C. Bums,<sup>1</sup> Ousmane M. Diop,<sup>2</sup> Roland W. Sutter,<sup>2</sup> and Olen M. Kew<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Division of Viral Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and <sup>2</sup>World Health Organization, Geneva, Switzerland

The attenuated oral poliovirus vaccine (OPV) has many properties favoring its use in polio eradication: ease of administration, efficient induction of intestinal immunity, induction of durable humoral immunity, and low cost. Despite these advantages, OPV has the disadvantage of genetic instability, resulting in rare and sporadic cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) and the emergence of genetically divergent vaccine-derived polioviruses (VDPVs). Whereas VAPP is an adverse event following exposure to OPV, VDPVs are polioviruses whose genetic properties indicate prolonged replication or transmission. Three categories of VDPVs are recognized: (1) circulating VDPVs (cVDPVs) from outbreaks in settings of low OPV coverage, (2) immunodeficiency-associated VDPVs (iVDPVs) from individuals with primary immunodeficiencies, and (3) ambiguous VDPVs (aVDPVs), which cannot be definitively assigned to either of the first 2 categories. Because most VDPVs are type 2, the World Health Organization's plans call for coordinated worldwide replacement of trivalent OPV with bivalent OPV containing poliovirus types 1 and 3.

**Keywords.** poliovirus; vaccine-derived poliovirus; VDPV; oral poliovirus vaccine; OPV; poliomyelitis

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Vacina oral (Sabin)

*Significativa contribuição erradicação polio:*

- Barata
- Fácil administração
- Induz imunidade intestinal



Bloqueia a transmissão vírus selvagem

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Vacina oral (Sabin)

#### *Problemas:*

- 1) VAPP (pólio associada à vacina)
  - Evento adverso e raro
  - **Exceções: pequenos surtos tem ocorrido??**

Risco: 1:900.000 na 1ª dose

Diminui 25 vezes nas demais doses

Exceção: imunodeficiência 1ª

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Vacina oral (Sabin)

*Problemas:*

#### 2) VDPV

- Poliovirus com material genético modificado
- Comportamento ~ vírus selvagem
- Potencialmente circular

cVDPV - circulante → surtos em 18 países

iVDPV - associado à imunodeficiência 1<sup>a</sup>

# Outros vírus

## BOX 10.5 Viral Causes of Poliomyelitis Syndrome

### Enteroviruses

- Poliovirus serotypes 1, 2, 3
- Coxsackievirus
  - Group A (A7, A10)
  - Group B (B3, B5)
- Echovirus types 2, 6, 9
- Other human enterovirus types 70, 71

### Adenovirus

### Mumps virus

### Herpesvirus

- Herpes simplex virus type 1
- Varicella-zoster virus
- Epstein-Barr virus

### Togaviruses

- Alphaviruses
  - Eastern equine encephalitis virus
  - Western equine encephalitis virus
  - Venezuelan equine viruses

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

Original Article

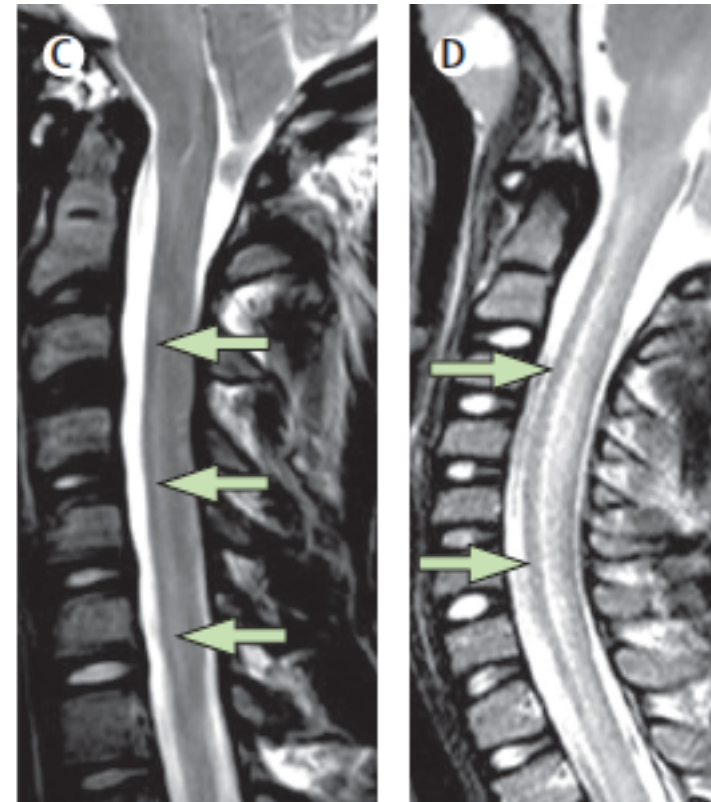
### Polio-Like Illness Associated With Outbreak of Upper Respiratory Tract Infection in Children

Megan Crone, MD<sup>1</sup>, Raymond Tellier, MD<sup>2</sup>, Xing-Chang Wei, MB, MSc<sup>3</sup>, Susan Kuhn, MD<sup>4</sup>, Otto G. Vanderkooi, MD<sup>5</sup>, Jong Kim, MD<sup>6</sup>, Jean K. Mah, MD<sup>1</sup>, and Aleksandra Mineyko, MD<sup>1</sup>

Journal of Child Neurology  
2016, Vol. 31(4) 409-414  
© The Author(s) 2015  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0883073815596613  
jcn.sagepub.com  
SAGE

### A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA

Kevin Messacar, Terri L. Schellinger, John A. Maloney, Adam Wallace, Jan Lu, Qing M. Stephen Oberste, William Nix, Christine C. Robinson, Mary P. Gladk, Martij Abzug, Samuel R. Dominguez



# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

- **Outros diagnósticos diferenciais**
- - SGB, neuropatia motora aguda axonal
- - Trauma medular
- - Botulismo
- - Porfíria intermitente aguda, amiotrofia neurálgica, HIV, paralisia periódica, Lyme, rabdomiólise aguda



*Fig 1. Marked right deltoid atrophy.*



*Fig 2. Atrophy in the left lower limb muscles.*

Arq Neuropsiquiatr 2007;65(2-B):528-531



# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Síndrome Pós-polio

Atinge 28 a 64% dos ptes com poliomielite

Critério diagnóstico: piora da fraqueza ou aparecimento de nova fraqueza muscular em pte que teve poliomielite há pelo menos 10 anos.

Fadiga é proeminente

Dor, distúrbio do sono, intolerância ao frio, depressão, disfagia e disartria

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

**Etiologia / mecanismo doença:**

- Modelo da desintegração periférica

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Amiotrofias Espinhais Progressivas

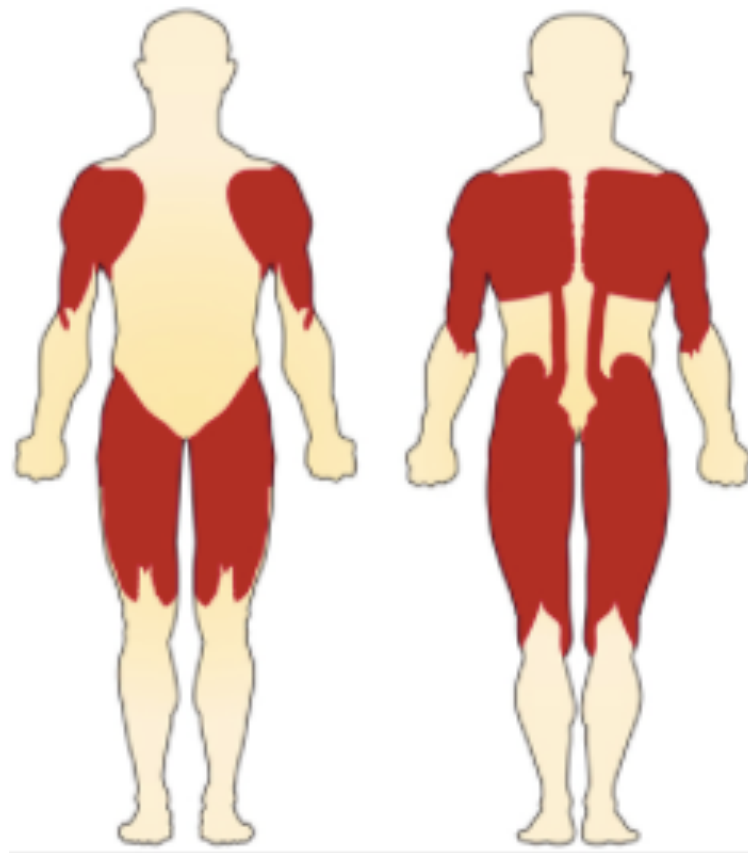
### Amiotrofia Espinhal Progressiva (AEP) ou Neuropatia Hereditária Motora (NHM)

*“Síndrome do NMI hereditária, progressiva, de distribuição simétrica, resultante da degeneração dos NMI do corno anterior da medula espinhal e/ou dos núcleos motores dos nervos cranianos”*

# Doenças do Neurônio Motor Inferior

## Poliomielite Anterior Aguda

### Padrão de fraqueza muscular



# CLASSIFICAÇÃO DAS AMIOTROFIAS ESPINHAIS

TIPO DE AMIOTROFIA ESPINHAL	HERANÇA
<b><i>Amiotrofia espinhal da Infância</i></b>	
Proximal	
- Tipo I (forma infantil aguda, D. Werdnig-Hoffman)	AR
- Tipo II (forma intermediária, forma subaguda)	AR
- Tipo III ( D. Kugelberg-Wellander, forma crônica)	AR
- Forma Proximal Crônica	AD
Outras	
- Amiotrofia Espinhal Infantil Distal	AR/AD
- Amiotrofia Espinhal Infantil Bulbar	AR
- Amiotrofia Espinhal Infantil com Oftalmoplegia	AR
- Amiotrofia Espinhal Infantil com Oftalmoplegia desde o Início	AR
- Amiotrofia Espinhal Infantil Escapuloperoneal	AR
- Amiotrofia Espinhal Infantil com Retardo Mental	AR
<b><i>Amiotrofia Espinhal da Adolescência</i></b>	
- Amiotrofia Espinhal da Adolescência com Hipertrofia da Panturrilha	Ligada ao X
- Amiotrofia Espinhal da Adolescência Escapuloperoneal	AD
- Amiotrofia Espinhal da Adolescência Facioescapuloperoneal	AD
<b><i>Amiotrofia Espinhal do Adulto</i></b>	
- Amiotrofia Espinhal do Adulto Proximal Crônica	AR/AD
- Amiotrofia Espinhal do Adulto Distal	AR/AD
- Neuronopatia Bulbospinal	Ligada ao X

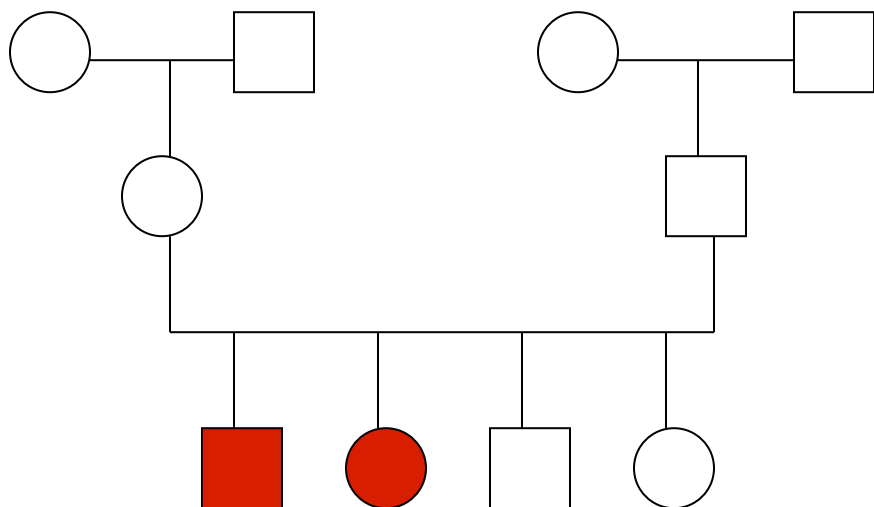
AR = autossômica recessiva, AD = autossômica dominante

# AEP Proximal tipo I ou D. Werdnig-Hoffman

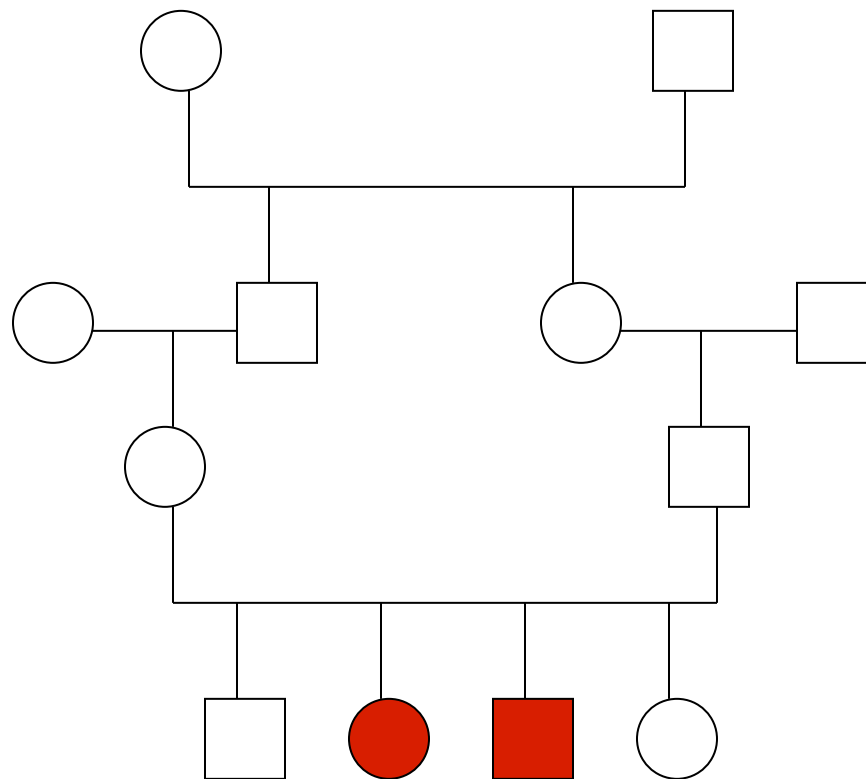


- Herança autossômica recessiva
- Incidência geral : 1:11.000 nascidos vivos  
(10:100.000)
- Incidência específicas:
  - Inglaterra = 1:25.700
  - Judeus Karaite (Israel) = 1: 400
  - Afrodescendentes = 0.9:100.000

# AEP Proximal tipo I ou D. Werdnig-Hoffman



Ausência de consanguinidade



Consanguinidade

# AEP Proximal tipo I ou D. Werdnig-Hoffman

Frequência portadores mutação SMN1:  
1:38 a 1:70



**Table 2.** Results of the estimation of *SMNI* copy number in 150 normal Brazilian individuals

<i>SMNI</i> copies	RQ range (mean)	Subjects	Frequency(%)
1	0.6-0.68 (0.66)	4	2.7
2	0.85-1.14 (0.97)	143	95.3
3	1.21-1.3 (1.25)	3	2
4	0.00-0.00	0	0
Total	-	150	100

RQ values calculated by WAVEMAKER software.

**Frequência gene na população brasileira:  
1 em 37**

# AEP Proximal tipo I ou D. Werdnig-Hoffman

## *Quadro Clínico*



### **Síndrome da Criança Hipotônica**

não sustentam a cabeça

não rolam

não engatinham

não ficam eretas

não andam

# AEP Proximal tipo I ou D Werdnig-Hoffman

## *Quadro Clínico*

sucção e deglutição débeis (disfunção bulbar)  
choro fraco

acentuada fraqueza e atrofia proximais

mãos e dedos com boa força, tremor mãos e dedos  
fasciculação lingua



*olhos vivos*

*inteligência normal*

# AEP Proximal tipo I ou D Werdnig-Hoffman

## *Quadro Clínico*

### **Alterações Osteoesqueléticas**

malformação parede torácica  
luxação congênita do quadril  
retrações osteotendíneas  
artrogripose múltipla congênita

# AEP Proximal tipo I ou D. Werdnig-Hoffman

## *Evolução*

tetraplegia e acometimento  
da musculatura respiratória



morte por insuficiência  
respiratória e/ou pneumonia

*Sobrevida média: 7 meses*

*5% chegam aos 18 meses, nenhum  
ultrapassa 24 meses*



# AEP Proximal tipo I ou D Werdnig-Hoffman

## *Investigação*

Teste DNA: detecção da deleção (>98%)  
(sequenciamento)

Bioquímica: CK levemente aumentado

## AEP Proximal tipo II

45% dos casos de AEP

início: < 18 meses

- sustentam o segmento cefálico, sentam, engatinham
  - não ficam eretos sem apoio, não andam
- distribuição acometimento semelhante ao tipo I
  - progressão lenta (alguns até idade adulta)
- morte por pneumonia e/ou insuficiência respiratória

## AEP Proximal tipo III ou D. Kugelberger-Welander

Menos frequente que as anteriores  
início > 18 meses

- todas as crianças ficam eretas sem apoio
  - a maioria deambula sem apoio
- acometimento respiratório: adolescência
  - sobrevida até idade adulta: comum



# Genética das AEP Infantis Proximais Recessivas

Mapeada: 5q11.1-q13.1

Gene: SMNt ou SMN1

- SMN1: 9 exons - proteína de 294 aa
- 95% das pessoas normais tem 1 cópia do SMN1
- 4% das pessoas normais tem 2 cópias do SMN1
- Expressão: cérebro, medula espinhal, fígado, rins

# Genética das AEP Infantis Proximais Recessivas

## Deleções SMN1:

- éxons 3,6,7,8
- 95% → exon 7 ausente homozigoticamente
- raríssimos pctes. exons 7 e 8 = normais
- grandes deleções: início + precoce
- quadro + grave

# Genética das AEP Infantis Proximais Recessivas

**SMN2:** deleções isoladas: não associadas à AEP

todas as pessoas tem 2 ou + cópias

AEPI tipo I: 2 cópias

AEPI tipo II: 3 cópias

AEPI tipo III: 4 a 8 cópias

efeito  
protetor ?

Deleção: S. DNM inferior distal ?

Não foram descritos pacientes com deleção SMN1 e SMN2  
(associação fatal?)

# Diagnóstico Diferencial das AEP Infantis

## Síndrome da Criança Hipotônica

causas centrais  
miopatias

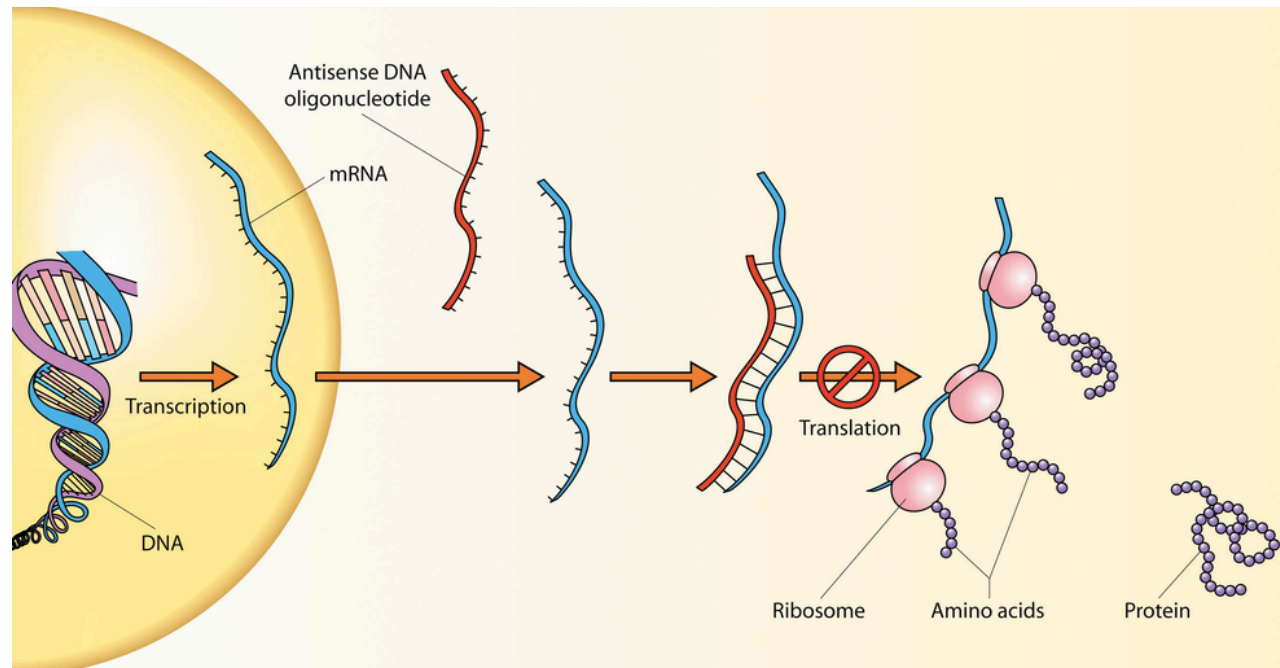
neuropatias periféricas  
síndromes miastênicas  
doenças metabólicas

# Tratamento das AEP Infantis

Tratamento de suporte

Aconselhamento genético

# Oligonucleotideo anti-sense: nusinersen



Melhora sobrevida

Melhora tempo deambulação

# Doenças do Neurônio Motor Superior

## Esclerose Lateral primária

Rara: 2 a 4% dos casos de ELA

Envolvimento isolado do NMS  
(4 anos após o início c/ EMG confirmando  
integridade do NMI)

Anormalidades do NMI podem surgir a longo  
prazo/anatomopatológico

# Doenças do Neurônio Motor Superior

## Esclerose Lateral primária

### *Quadro clínico:*

- Início ~60 anos
- paraparesia espástica lentamente progressiva
- comprometimento MMSS é tardio
- eventualmente causa paralisia pseudo-bulbar
- comprometimento vesica = tardio
- cãimbras e fasciculações podem ocorrer
- duração: 6 a 41 anos



# Doenças do Neurônio Motor Superior

## Esclerose Lateral primária

### *Diagnóstico diferencial:*

- Anormalidades estruturais: Malf. Chiari
- Tumores extrínsecos e intrínsecos SNC
- Esclerose múltipla
- Mielopatia espondilótica cervical
- HIV, HTLV, lues, Lyme
- S. Sjögren, LES?
- Intoxicações nutricionais:
  - latirismo (neurotoxina presente farinha *L. sativus*)
  - Konzo (neurotoxina presente farinha mandioca)
- Doenças hereditárias:
  - paraparesias espásticas hereditária
  - ELA familiar, adrenoleucodistrofia, def. hexosaminidase

# Doenças do Neurônio Superior e Inferior

## Esclerose Lateral Amiotrófica

Doença neurodegenerativa inexoravelmente progressiva e fatal que acomete o neurônio motor superior e o neurônio motor inferior. Adicionalmente, evidências clínicas, de imagem e neuropatológicas indicam um envolvimento mais extenso do sistema nervoso central. Aproximadamente 50% dos pacientes desenvolvem transtorno cognitivo e comportamental e cerca de 13% tem demência fronto-temporal.

van Es et al. Lancet 2017;390:2084-2098

# Doenças do Neurônio Superior e Inferior

## Esclerose Lateral Amiotrófica



*Doença de Charcot*



*Doença de Lou Gehrig*

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Epidemiologia

**Distribuição:** mundial

**Incidência:** 1,5 a 3 por 100.000 hab  
(aumentando?)

**Prevalência:** 1,07 a 11.3 (4-6) por 100.000 hab

- *prevalência aos 70- 79 anos:* 17/100.000 hab

- *prevalência aos 18 - 39 anos:* 0.5/100.000 hab

**Sexo:** *predomínio no sexo masculino:* 1.2-1.5/1

**Sobrevida:** 3-4 anos após o início



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Epidemiologia



- Mortalidade: 1.54 a 2.55/100.000 hab
- Risco ELA aos 70 anos: 1:1000 to 1:400
- Risco total: 1:350 sexo masculino
- Risco total: 1:400 sexo feminino

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Idade de início

Pico incidência: 65-74 (70 a 80) anos

< 20 anos: existência questionável (ELA esporádica)

< 30 anos: < 5%

< 40 anos: < 10%

incidência aumenta dos 40 aos 80

➤ 80 anos: risco diminuir

➤ **Formas genéticas\***: início 10 anos mais cedo



\*Classicamente a ELA é dividida nas formas esporádicas e formas hereditárias (5 a 10%)

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## *forma esporádica*

## Fatores de risco ambientais

Fatores confirmados: tabagismo e idade avançada

Possíveis fatores não confirmados:

- Cianotoxinas (B-Metilamino-L-alanina): Ilha de Guam e península de Kii (japão)
- Futebol (Itália), futebol americano
- exposição campo eletromagnético,
- atividade física excessiva, alta ingestão glutamato, Guerra Golfo Pérsico, astronautas, Se, Al, Cu, Fe, Mn, etc





# Esclerose Lateral Amiotrófica

## *forma esporádica*

Fatores de risco genéticos (susceptibilidade genética):

*APOE, SMN, peripherin, VEGF, paraoxonase, APEX nuclease gene, DPP6,*

# Esclerose Lateral Amiotrófica

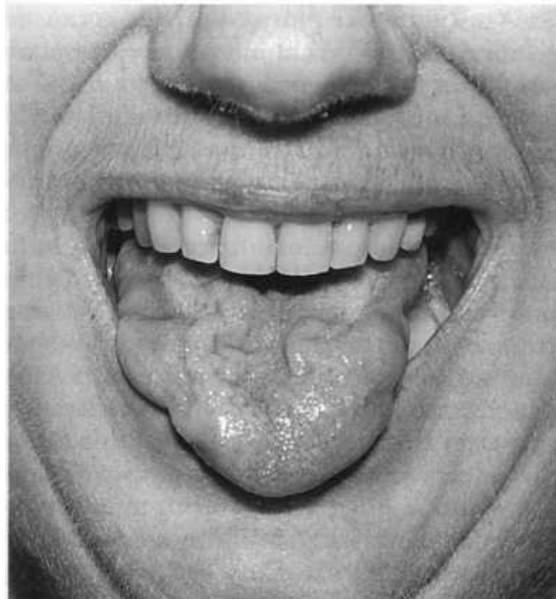
## **M**anifestações Iniciais da ELA - topografia

membros

74%

bulbar

19%



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## **M**anifestações Iniciais da ELA

- ✓ Fraqueza muscular (60%)
- ✓ Cãibras (9%)
- ✓ Fasciculações
- ✓ Perda de peso (raramente)
- ✓ Dificuldade respiratória (muito raramente)

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## **M**anifestações Clínicas

### *Sinais e sintomas bulbares*

- ✓ disartria
- ✓ disfagia (refeições longas, engasgos)
- ✓ dificuldade mastigação
- ✓ atrofia e fasciculação de língua\* (SNMI)
- ✓ diminuição (ausência) reflexo faríngeo (SNMI)
- ✓ movimentação da língua alentecida (SNMS)
- ✓ aumento reflexo mandibular (SNMS)
- ✓ presença reflexo esternutatório (SNMS)

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

- Início insidioso de fraqueza e atrofia indolores se instalando em um membro, com evolução para o membro contralateral
- Início insidioso de dificuldade na fala e deglutição, seguindo-se fraqueza e atrofia nos membros

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

- Rigidez e espasticidade muscular progressivas, com câibras e fasciculações
- Doença respiratória restritiva, com padrão de fraqueza diafragmática seguindo-se fraqueza e atrofia nos membros

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

- Síndrome da cabeça caída, com fraqueza mm tronco e mm paraespinal, com SNMS ao exame

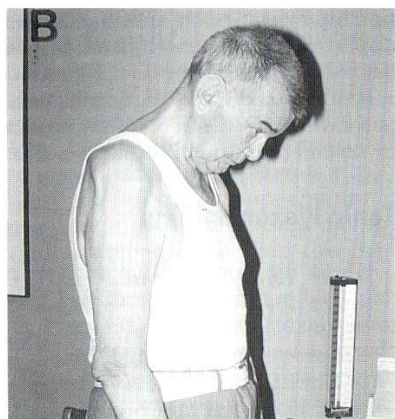
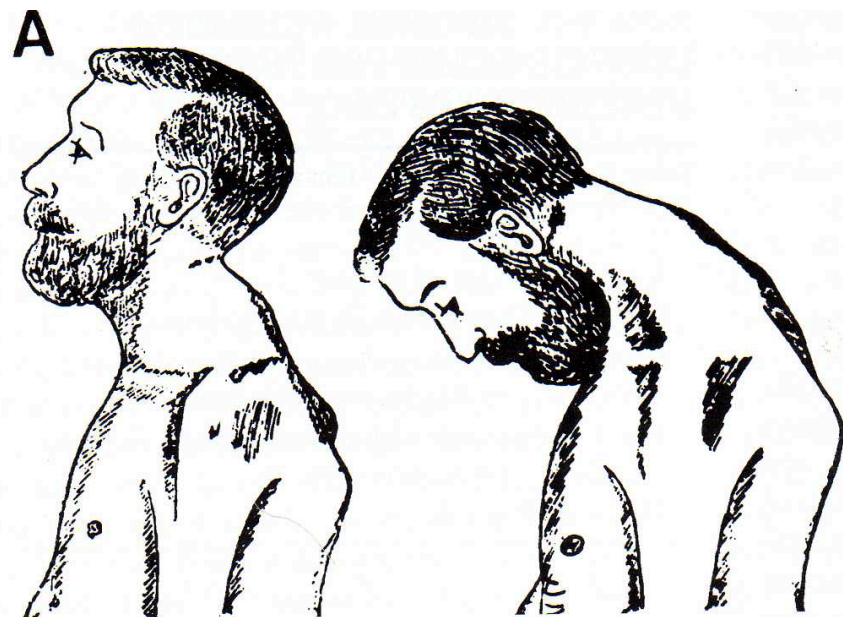


Figure 4-1 (B) Marked head droop in a 65-year-old man with ALS who first developed in both upper extremities. Head droop causes neck pain and marked functional imp



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

### *Sinais e sintomas membros superiores*

- ✓ levantar objetos, pentear-se , etc (NMI, proximal)
- ✓ escrever, abotoar, usar utensílios, abrir/frchar porta (NMI, distal)
- ✓ Alentecimento movimentos repetitivos (NMS)
- ✓ NMS: sem importância clínica nos MMSS

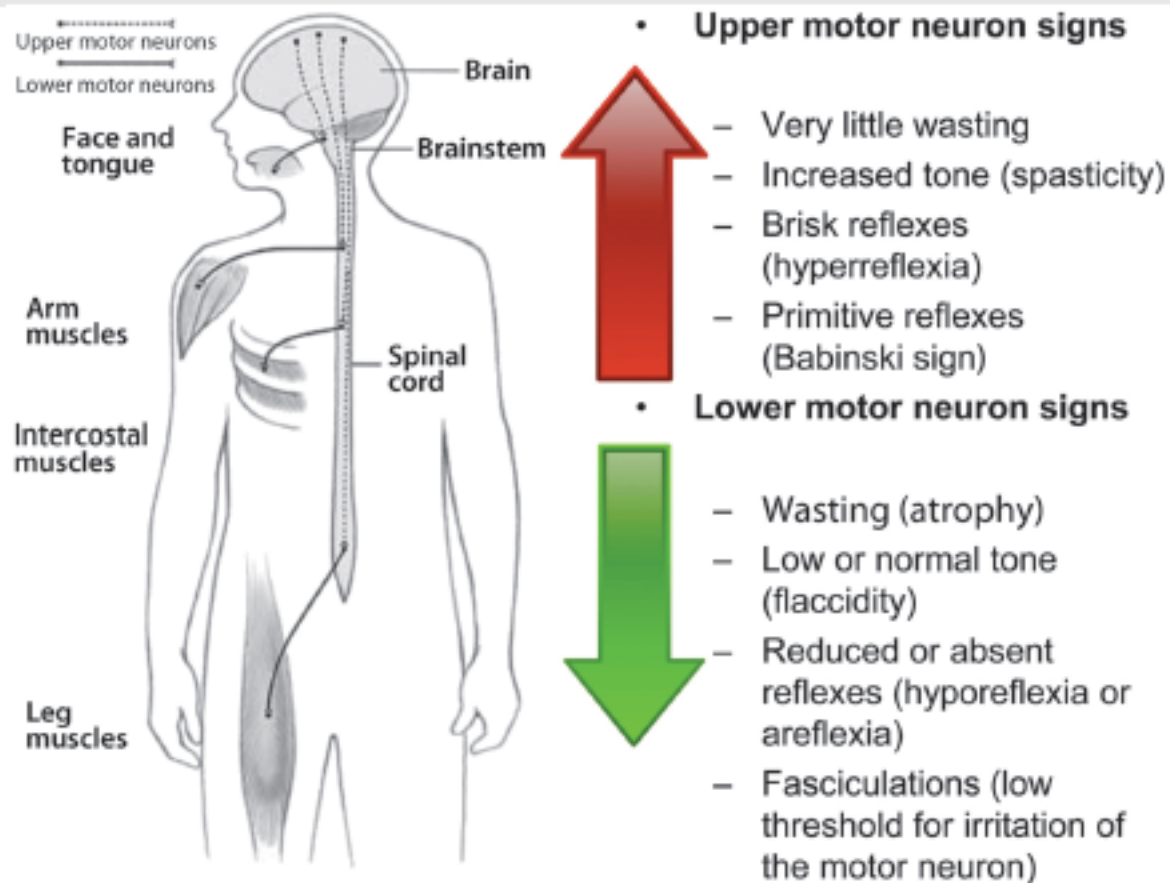


# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

### *Sinais e sintomas membros inferiores*

- ✓ distúrbio da marcha
  - NMI: pé caído (simétrico/assimétrico)
  - NMS: marcha espástica (simétrica/assimétrica)
- ✓ Alentecimento movimentos repetitivos (NMS)
- ✓ Reflexos anormais



**FIGURE 1-2**

Upper motor neuron and lower motor neuron signs that are seen in addition to weakness.

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Síndromes Clínicas

Forma espinhal da doença 2/3 pctes

Forma bulbar da doença ~ 1/3 pctes

Forma respiratória da doença ~ 5% pctes

Síndromes raras:

Síndrome homem barril

Síndrome pernas flácidas

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Variantes regionais

Diplegia amiotrófica braquial (S. homem em barril)



*Figure. A 77-year-old man had a 12-month history of bilateral painless arm weakness and wasting. Neurologic examination showed a peculiar posture of the "man in the barrel" with both hands hanging loosely at his sides.*

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Variantes regionais

Diplegia amiotrófica crural

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Variantes regionais

Forma bulbar isolada da ELA





# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Manifestações Clínicas

### *Funções preservadas*

- ✓ incontinência urinária e outras disfunções autonômicas: excepcional
- ✓ movimentação ocular extríntrica: excepcional
- ✓ sensibilidade



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Variantes Clínicas

Esclerose lateral primária ~ 3%

Atrofia muscular progressiva ~ 10%

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## **V**ariantes Clínicas

### **ELA e Demência Fronto-temporal (DFT)**

**Table 1.** Summary of Revised El Escorial Diagnostic Criteria for ALS [31]

Clinically possible ALS	UMN and LMN signs in one region, or UMN signs in at least two regions, or UMN and LMN signs in two regions with no UMN signs rostral to LMN signs
Laboratory-supported probable ALS	UMN signs in one or more regions and LMN signs defined by EMG in a least two regions
Clinically probable ALS	UMN and LMN signs in two regions with some UMN signs rostral to the LMN signs
Clinically definite ALS	UMN and LMN signs in three regions

EMG – electromyogram; LMN- lower motor neuron; UMN – upper motor neuron

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Curso da doença

curso é progressivo, sem exacerbaçãoe abruptas e/ou remissões  
(insuficiência respiratória aguda)



locked in



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Duração e velocidade de progressão

Média sobrevida ~3 anos

1 em 5 sobrevive 5 anos

1 em 10 sobrevive > 8 anos

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Duração e velocidade de progressão

- ✓ a velocidade de progressão parece ser determinada no início: quanto mais rápido o diagnóstico, pior a doença
- ✓ bi-braquial: mais lenta
- ✓ bi-crural: mais lenta
- ✓ início bulbar: pior prognóstico
- ✓ início precoce: mais lenta

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Diagnóstico

Clinico

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Diagnóstico

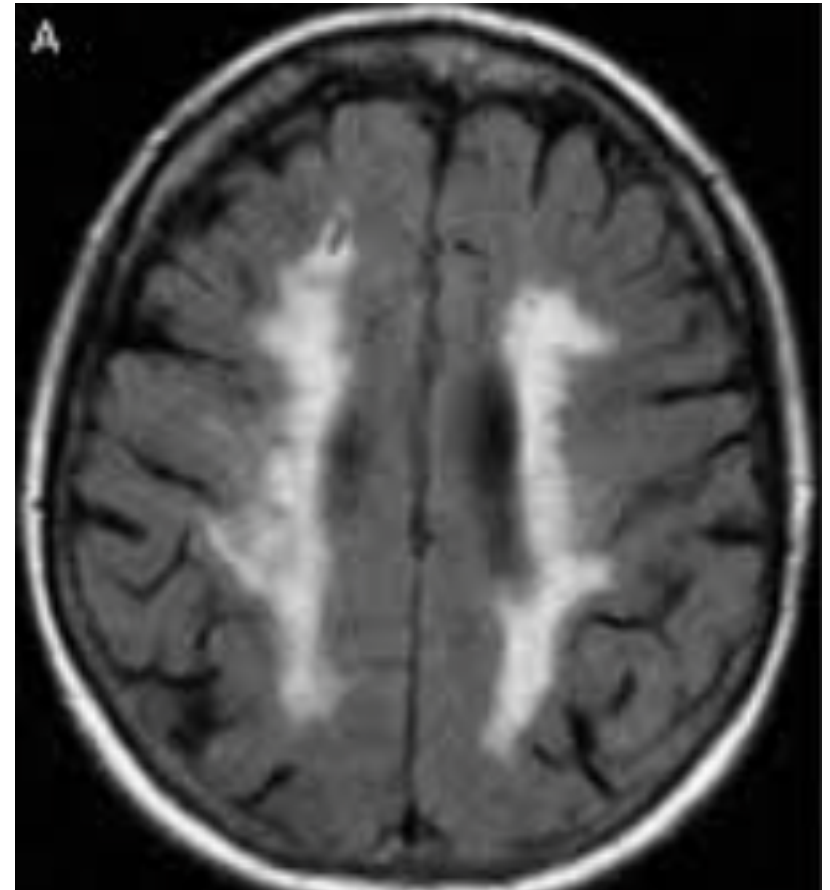
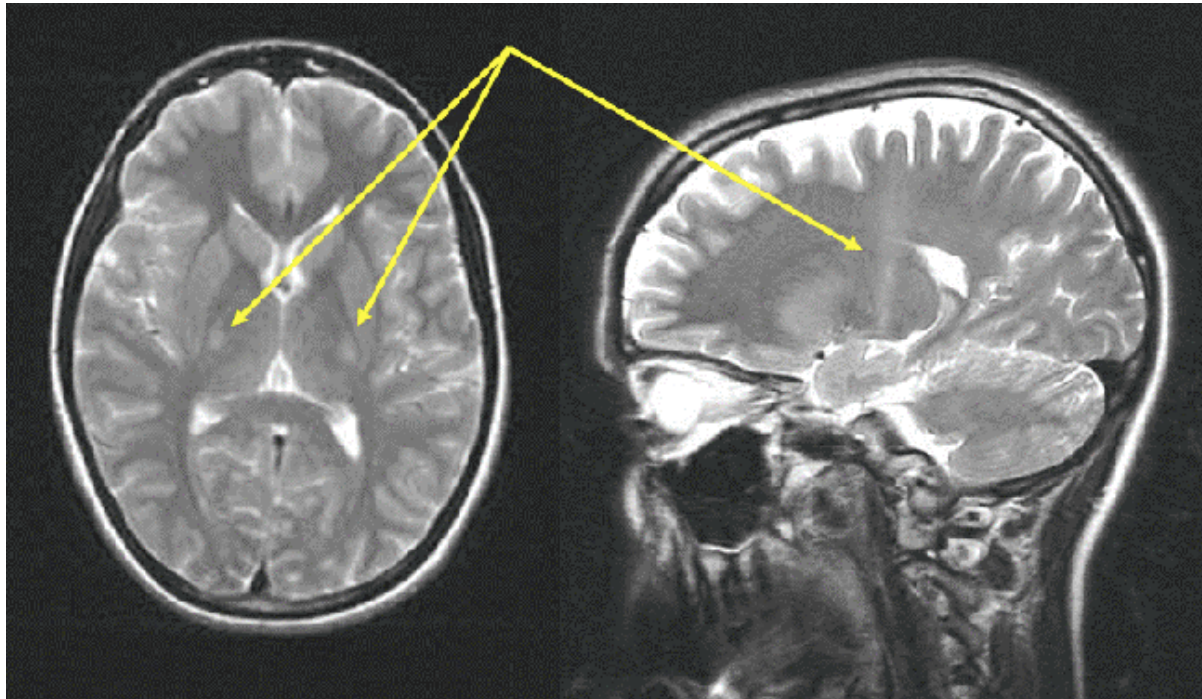
Eletromiografia



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Diagnóstico

Imagem



# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Etiologia

- Desconhecida
- Interação complexa entre fatores genéticos e meio ambiente.

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Patogênese

"considerada uma doença multifatorial e multissistêmica que afeta vários tipos de células, na qual múltiplos fatores se sobrepõem, contribuindo para a neurodegeneração. Até momento, nenhuma droga isoladamente foi suficiente para o controle da doença"

**Estresse  
oxidativo**

**Agregação  
proteica**

**Excitotoxicidade**

**Fatores  
genéticos**

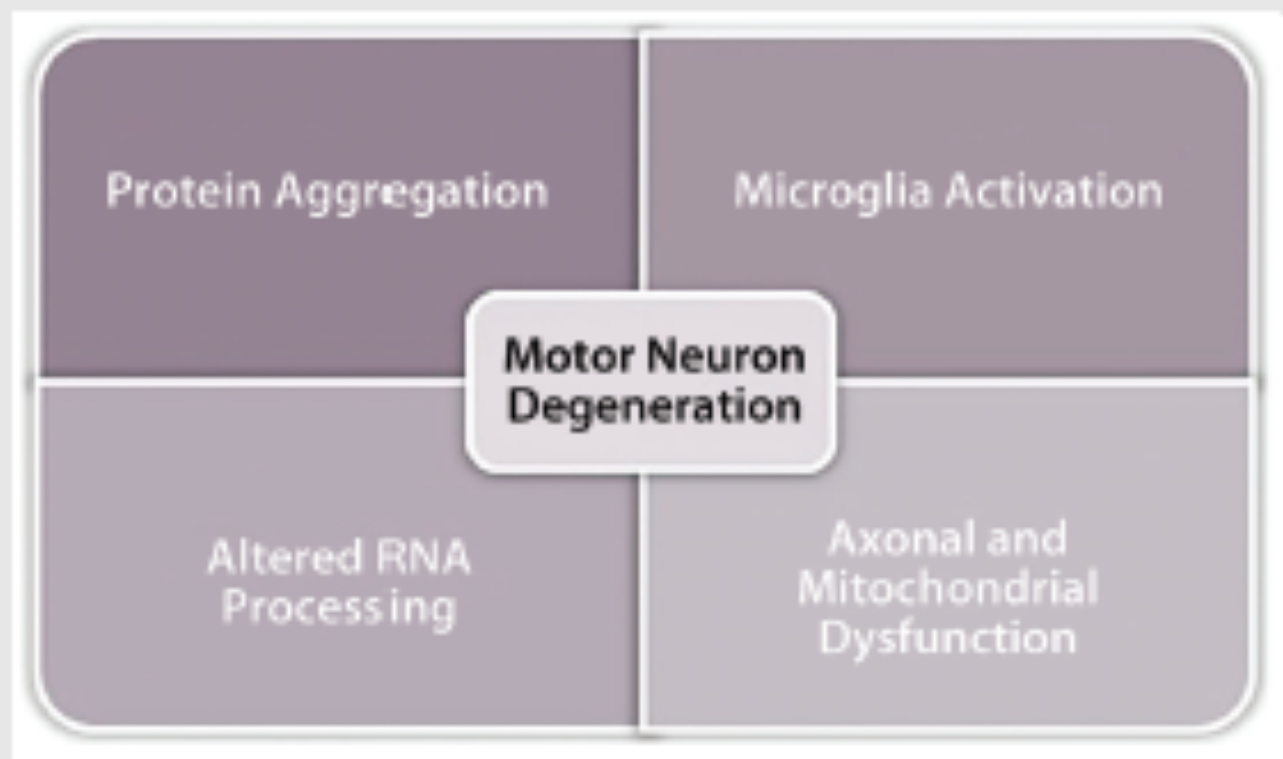
**ELA**

**Neuroinflamação**

**Transporte  
axonal**

**PATOGÊNESE**

**Fatores  
neurotróficos**



**FIGURE 1-6**

Pathophysiology of motor neuron degeneration.  
RNA = ribonucleic acid.

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## forma hereditária

~ 10 % casos são genéticos

Também encontradas casos esporádicos

**Herança:**

>ia = autossômica dominante

Autossômica recessiva

Ligada ao X

**Herança poligênica / multifatorial**

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## forma hereditária

- >30 genes identificados
- Funções comprometidas:

# Esclerose Lateral Amiotrófica forma hereditária

Principais genes envolvidos:

- C9orf72
- SOD1
- TARDBP
- FUS



# Esclerose Lateral Amiotrófica forma hereditária

**Table 1 Genes in amyotrophic lateral sclerosis**

Name of disease	Gene	Chromosome	Mode of inheritance	Onset	TDP-43 neuropathology	Occurrence of FTLD
ALS1	<i>SOD1</i>	21q	Autosomal dominant (autosomal recessive)	Adult	-/+	(+)
ALS2	<i>Alsin</i>	2q	Autosomal recessive	Childhood	?	-
ALS3	?	18q	Autosomal dominant	Adult	?	-
ALS4	<i>Senataxin</i>	9q	Autosomal dominant	Childhood and adolescent	?	-
ALS5	?	15q	Autosomal recessive	Childhood	?	-
ALS6	<i>FUS/TLS</i>	16p	Autosomal dominant (autosomal recessive)	Adult	-	-
ALS7	?	20p	Autosomal dominant	Adult	?	-
ALS8	<i>VAPB</i>	20q	Autosomal dominant	Adult	?	-
ALS9	<i>Angiogenin</i>	14q	Autosomal dominant	Adult	+	+
ALS10	<i>TDP-43</i>	1p	Autosomal dominant	Adult	+	+
ALS11	<i>FIG4</i>	6q	Autosomal dominant	Adult	?	-
ALS-FTD1	?	9q	Autosomal dominant	Adult	?	+
ALS-FTD2	?	9p	Autosomal dominant	Adult	+	+
ALS-FTD3	<i>CHMP2B</i>	2p	?	Adult	-	+

CHMP2B, charged multivesicular body protein 2B; FIG4, factor-induced gene 4 protein; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; FUS/TLS, fused in sarcoma/translocated in liposarcoma; SOD1, superoxide dismutase 1; TDP-43, transactive response DNA-binding protein 43; VAPB, vesicle-associated membrane protein B.

# Esclerose Lateral Amiotrófica forma hereditária **Mecanismos Envolvidos**

SOD1: estresse oxidativo

TARDBP: distúrbio maquinaria RNA

FUS: distúrbio maquinaria RNA

c9ORF72: distúrbio maquinaria RNA

VAPB: trânsito vesículas endossomais

UBQLN2: ubiquitinação

# Esclerose Lateral Amiotrófica

## Tratamento

- Etiológico: Riluzole
- Sintomático (sialorréia, depressão, síndrome pseudo bulbar, etc.)
- Insuficiência respiratória
- Nutrição

**Table 2.** Standard evaluation in multidisciplinary consultation [31]

<b>Multidisciplinary team members</b>	<b>Standard evaluation</b>
<b>ALS Nurse</b>	Organizes and supervises the practice Welcomes and orients the patient Helps in various tests (weighing, measuring lung capacity). Oversees collection of clinical data
<b>Dietician</b>	Evaluates nutritional status and dietary needs. Advises means maintain caloric balance.
<b>Occupational therapist</b>	Evaluates dexterity and independence
<b>Physical therapist</b>	Evaluates motor function and safety; Assesses need for adaptive equipment.
<b>Psychologist</b>	Assesses the presence of anxiety-depressive disorders Provides a supportive environment Assesses cognitive disorders (memory, attention, concentration) Provides coping strategies
<b>Social worker</b>	Helps with disability plans, insurance, home care, advance directives Provides emotional support
<b>Speech therapist</b>	Evaluates the voice, speech and swallowing. Advises regarding alternative communication devices (communication boards, speech synthesis)

**Table 3.** Criteria for initiation of respiratory support in ALS patients

---

<b>Presence of symptoms related to respiratory failure associated with one of the following objective criteria:</b>	PaCO <sub>2</sub> greater than 45 mm Hg and / or Vital capacity less than 50% of normal and / or Nasal inspiratory pressure and maximum pressure sniff below 60% of normal and / or or Nocturnal desaturation below 90% PaO <sub>2</sub> more than 5% of the time
---	---

---

**Data:** Sat, 29 Jan 2011 19:18:48 -0200

**De:**

**Para:** <wmjunior@fmrp.usp.br>

**Assunto:** RE: ELA Cabeçalho Completo

Todos os Anexos

Bom Doutor minha luta chegou ao fim , ontem dia 28/01/2011 minha amada e adorada mae veio a obito as 15:15 mais eu rezo se é que existe um deus e algum lugar para que voces um dia cheguem a uma cura ou a uma estabilidade para que ninguem mais passe pelo o que eu estou passando, obrigado por tudo e adeus .....

# Especialidade médica 1º atendimento

Especialidade	Núm. de pacientes
Ortopedista	35
Neurologista	33
Clínico geral	10
Otorrino	08
Cirurgia Cabeça e pescoço	02

# Tempo médio para o diagnóstico

---

Início	Tempo para o diagnóstico
MMII	15 meses
MMSS	11 meses
Bulbar	10 meses

---



# Distribuição quanto ao diagnóstico inicial

---

Diagnóstico	Número pacientes (%)
ELA	30 (30,3%)
Outros	69 (68,7%)

---

# Diagnósticos diferentes de ELA

Diagnóstico	Núm. pacientes
Hérnia de disco	17
AVC	09
Depressão/ansiedade	06
LER	05
Neuropatia ( MM)	04
Refluxo gastroesofágico	03
Esclerose múltipla	02
Disfunção prótese dentária	02
Lesão cordas vocais	02

# Diagnósticos diferentes de ELA

Diagnóstico	Núm. pacientes
Entorse	02
Doença de Parkinson	02
Trauma mão	02
Atrofia de múltiplos sistemas	01
Síndrome do túnel do carpo	01
Ins. respiratória/pneumopatia	02
Mononeuropatia mediano	01
Trauma pós-prótese	01