

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.4026

Esclerosis lateral amiotrófica, revisión epidemiológica, clínica y terapéutica de una catastrófica enfermedad neurológica en términos pronósticos

Carlos Enrique Arenas Molina

Ceam1006@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1032-1564>

Medico general de la universidad de Santander

José Andrés González Martínez

jgonzalez56@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0005-2720-1958>

Medico general de la Universidad Autonoma de Bucaramanga

María Paula Blanco Rueda

mblanco244@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0000-2659-3797>

Medico general de la Universidad autónoma de Bucaramanga

Andres Felipe González Capacho

afgonzalez94@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-0796-3467>

Medico general de la Universidad autónoma de Bucaramanga

Jesús David González Martínez

Correo: jgonzalez781@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0009-8365-3480>

Medico general de la Universidad de Santander

Laura Kamila Pérez Alquichire

laurakamilaperez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-2415-342X>

Medico general de la Universidad de Santander

Lucero Andrea Garzón Mendoza

lucero game@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-8846-4558>

Medico general de la Universidad Autonoma de Bucaramanga

Angie Vanessa Rincon Guerrero

Vane9512@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-5733-7017>

Medica general de la Fundacion universitaria de ciencias de la salud (FUCS)

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido 15 octubre 2022 Aceptado para publicación: 15 noviembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Theran león, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Saenz Sandoval, E., Arango Fontecha, E. R., & Vera Quintero, D. K. (2022). Esclerosis lateral amiotrófica, revisión epidemiológica, clínica y terapéutica de una catastrófica enfermedad neurológica en términos pronósticos. 6(6), 1-16. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.2903

RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un trastorno neurodegenerativo que afecta principalmente al sistema motor, pero en el que se reconocen cada vez más las manifestaciones extramotoras. La pérdida de neuronas motoras superiores e inferiores en la corteza motora, los núcleos del tronco encefálico y el asta anterior de la médula espinal da lugar a una debilidad muscular progresiva y atrofia. ALS a menudo tiene un inicio focal, pero posteriormente se propaga a diferentes regiones del cuerpo, donde la falla de los músculos respiratorios generalmente limita la supervivencia de 2 a 5 años después del inicio de la enfermedad. Hasta en el 50% de los casos existen manifestaciones extramotoras como cambios en el comportamiento, disfunción ejecutiva y problemas del lenguaje. En el 10%-15% de los pacientes, estos problemas son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios clínicos de demencia frontotemporal (DFT). En el 10% de los pacientes con ELA, los antecedentes familiares sugieren un patrón de herencia autosómico dominante. El 90% restante no tiene familiares afectados y se clasifican como ELA esporádica. Las causas de la ELA parecen ser heterogéneas y solo se comprenden parcialmente. Hasta la fecha, se han asociado más de 20 genes con la ELA. La causa genética más común es una expansión repetida de hexanucleótidos en el Gen C9orf72 , responsable del 30-50% de la ELA familiar y del 7% de la ELA esporádica. Estas expansiones también son una causa frecuente de demencia frontotemporal, lo que enfatiza la superposición molecular entre ALS y DFT. Hasta el día de hoy, no existe una cura o un tratamiento eficaz para la ELA y la piedra angular del tratamiento sigue siendo la atención multidisciplinaria, que incluye el apoyo nutricional y respiratorio y el control de los síntomas. En esta revisión, se discuten diferentes aspectos de la ELA, incluida la epidemiología, la etiología, la patogenia, las características clínicas, el diagnóstico diferencial, las investigaciones, el tratamiento y las perspectivas futuras.

Palabras clave: *esclerosis lateral amiotrófica; ELA esporádica y familiar; patología TDP-43*

Amyotrophic lateral sclerosis, epidemiological, clinical and therapeutic review of a catastrophic neurological disease in prognostic terms.

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder affecting primarily the motor system, but in which extra-motor manifestations are increasingly recognized. The loss of upper and lower motor neurons in the motor cortex, the brain stem nuclei and the anterior horn of the spinal cord gives rise to progressive muscle weakness and wasting. ALS often has a focal onset but subsequently spreads to different body regions, where failure of respiratory muscles typically limits survival to 2–5 years after disease onset. In up to 50% of cases, there are extra-motor manifestations such as changes in behaviour, executive dysfunction and language problems. In 10%–15% of patients, these problems are severe enough to meet the clinical criteria of frontotemporal dementia (DFT). In 10% of ALS patients, the family history suggests an autosomal dominant inheritance pattern. The remaining 90% have no affected family members and are classified as sporadic ALS. The causes of ALS appear to be heterogeneous and are only partially understood. To date, more than 20 genes have been associated with ALS. The most common genetic cause is a hexanucleotide repeat expansion in the C9orf72 gene, responsible for 30%–50% of familial ALS and 7% of sporadic ALS. These expansions are also a frequent cause of frontotemporal dementia, emphasizing the molecular overlap between ALS and DFT. To this day there is no cure or effective treatment for ALS and the cornerstone of treatment remains multidisciplinary care, including nutritional and respiratory support and symptom management. In this review, different aspects of ALS are discussed, including epidemiology, aetiology, pathogenesis, clinical features, differential diagnosis, investigations, treatment and future prospects.

Keywords: *amyotrophic lateral sclerosis; sporadic and familial ALS; TDP-43 pathology*

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) fue definida originalmente como una enfermedad de la neurona motora pura por Jean-Martin Charcot en 1869, pero ahora se reconoce como un trastorno neurodegenerativo multisistémico, con heterogeneidad de la enfermedad a nivel clínico, genético y neuropatológico (Brown & Al-Chalabi, 2017; Hardiman et al., 2017; van Es et al., 2017).

La presentación clínica de la ELA típicamente consiste en debilidad y atrofia muscular focal de inicio en la edad adulta, que tiene una tendencia a extenderse con la progresión de la enfermedad. La debilidad comienza con mayor frecuencia en los músculos de las extremidades, más a menudo en los músculos distales que en los músculos proximales. En alrededor del 25% al 30% de los casos hay un inicio bulbar de la enfermedad, que se presenta con disartria, disfagia, disfonía o, más raramente, con debilidad del masetero.

Existe un alto grado de variabilidad en la edad de inicio, el sitio de inicio y la tasa de progresión de la enfermedad de la ELA. La enfermedad es implacablemente progresiva en la mayoría de los pacientes, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 años después del inicio de los síntomas, donde la muerte se atribuye principalmente a insuficiencia respiratoria. Alrededor del 50% de los pacientes sufrirán manifestaciones extramotoras en algún grado además de sus problemas motores. En el 10%-15% de los casos (Phukan, Pender & Hardiman, 2007), mientras que entre el 35% y el 40% de los pacientes tendrán cambios conductuales y/o cognitivos leves. La DFT se caracteriza por la degeneración de los lóbulos frontal y temporal anterior y se presenta clínicamente por cambios de comportamiento, deterioro del funcionamiento ejecutivo y/o deterioro del lenguaje (Neary et al., 1998). La ELA y la DFT ahora se consideran dos extremos de un espectro debido a la superposición de los mecanismos moleculares que subyacen a ambos trastornos neurodegenerativos (Neary et al., 1998).

A nivel genético, también existe una considerable heterogeneidad de enfermedades, con más de 20 genes que se han asociado con la ELA. Las cinco causas genéticas más comunes son las expansiones de hexanucleótidos en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72) y las mutaciones en la superóxido dismutasa 1 (SOD1), la proteína de unión al ADN TAR 43 (TARDBP), la proteína fusionada en sarcoma (FUS) y la quinasa de unión a TANK 1 (TBK1). Juntos, explican alrededor del 15% de todos los pacientes (Brown & Al-Chalabi, 2017; Hardiman et al., 2017; van Es et al., 2017).

La firma neuropatológica más común de la ELA es la agregación citoplasmática de TDP-43, una proteína codificada por TARDBP, que se encuentra en más del 95 % de los casos de ELA (Kwong, Neumann, Sampathu, Lee & Trojanowski, 2007). Las inclusiones de TDP-43 no son exclusivas de los pacientes con mutaciones en TARDBP, sino que también están presentes en pacientes con expansiones de C9orf72 o con mutaciones en TBK1 y en pacientes con ELA esporádica (ELAe). TDP-43 se localiza predominantemente en el núcleo en condiciones basales, pero en la ELA se localiza incorrectamente en el citoplasma para formar agregados y fosforilarse. Otras proteínas de agregación, como SOD1 y FUS, se encuentran en pacientes que tienen mutaciones en SOD1 y FUS, respectivamente. Pacientes con las expansiones repetidas de hexanucleótidos C9orf72 tienen acumulaciones de proteínas repetidas dipeptídicas que se traducen a partir de las repeticiones GGGGCC, aunque esta repetición se encuentra en una región no codificante del gen.

El diagnóstico de ELA sigue siendo un diagnóstico clínico y se basa en la presencia de signos tanto de neurona motora superior (MNS) como de neurona motora inferior (MNI), en pacientes con debilidad muscular progresiva en los que no se puede encontrar una explicación alternativa. La mayoría de los médicos no confían en los criterios revisados disponibles de El Escorial (Brooks, Miller, Swash & Munsat, 2000) o el algoritmo de Awaji (de Carvalho et al., 2008), ya que estos criterios carecen de sensibilidad, más bien capturan la progresión de la enfermedad y solo indirectamente la certeza diagnóstica (Schrooten, Smetcoren, Robberecht & Van Damme, 2011). Además, estos criterios se han desarrollado con fines de investigación para seleccionar pacientes para participar en ensayos clínicos. Existe una gran necesidad de criterios de diagnóstico clínico de ELA y subtipos relacionados de enfermedad de la neurona motora, para reducir el retraso en el diagnóstico, que desafortunadamente todavía es frecuente hasta un año después del inicio de la enfermedad. Recientemente, se han propuesto nuevos criterios de diagnóstico simplificados para la ELA, que requieren solo disfunción combinada de MNS y MNI en una región del cuerpo, o disfunción de MNI en al menos dos regiones (Shefner et al., 2020). Si esto reduce el retraso en el diagnóstico requiere más estudio.

El único fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para tratar la ELA es el riluzol, un antagonista del glutamato, que tiene un efecto pequeño pero significativo

sobre la supervivencia en la ELA (Bensimon, Lacomblez & Meininger, 1994). A pesar del conocimiento cada vez mayor sobre las causas y los mecanismos de la enfermedad que subyacen a la ELA, más de 40 ensayos clínicos aleatorizados han resultado negativos (Mitsumoto, Brooks & Silani, 2014). Existen muchas razones potenciales para esta falta de éxito, pero tratar la ELA como una sola enfermedad, independientemente de la causa subyacente o los mecanismos de la enfermedad involucrados, puede ser una de ellas.

METODOLOGÍA

La metodología utilizada para la elaboración de este artículo fue por medio de la consulta de bases de datos, tales como lo son: Google Scholar, PubMed, UpToDate y SciELO. La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras: “esclerosis lateral amiotrófica, ELA esporádica y familiar, patología TDP-43”, Los criterios de inclusión de la búsqueda fueron: información de los últimos 25 años, en idioma español o inglés y que fueran artículos de revisión, metaanálisis o revisiones sistemáticas. Posterior a eso, se obtuvieron 79 artículos, de los cuales se excluyeron aquellos que no contenían información valiosa y actualizada que respondiera al objetivo de la presente revisión. Posterior a la exclusión, se obtuvieron 50 artículos que cumplen con los requisitos propuestos. A continuación se abordará un derrotero donde se abordará su definición, características, epidemiología, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico, implicaciones terapéuticas y avances al respecto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Epidemiología

La esclerosis lateral amiotrófica tiene una incidencia estimada de 1,75 a 3 por 100 000 personas por año y una prevalencia de 10 a 12 por 100 000 en Europa, pero existen diferencias geográficas significativas (Feigin et al., 2019; Logroscino et al., 2009; Marin et al., 2016). La incidencia asciende a 4-8 por 100.000 personas por año en el grupo de edad con mayor riesgo de desarrollar ELA (45-75 años). La edad media de aparición de los síntomas es variable: 58 a 63 años para ELAe y 40 a 60 años para ELA familiar (ELAf) (Logroscino et al., 2009). Una estimación del riesgo acumulado a lo largo de la vida de desarrollar ELA es de 1:350 en hombres y 1:400 en mujeres (Johnston et al., 2006; Ryan, Heverin, McLaughlin & Hardiman, 2019). Los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar ELA de inicio esporádico en las extremidades en comparación con las mujeres; la proporción global de sexos es de 1,2 a 1,5 (Manjaly et al., 2010).

Etiología

Al igual que otras afecciones neurodegenerativas, se cree que la ELA es causada por una combinación de factores genéticos, factores ambientales y disfunción relacionada con el envejecimiento. A nivel genético, hasta la fecha se han relacionado más de 20 genes con la enfermedad, y se anticipa que se descubrirán más factores genéticos. La arquitectura genética de la ELA parece compleja, donde las mutaciones monogénicas con un tamaño del efecto alto actualmente explican alrededor del 15 % de los pacientes, pero donde las variantes genéticas comunes y raras con un tamaño del efecto bajo y moderado también parecen contribuir al riesgo de desarrollar ELA. La heredabilidad general de la ELA es alta; en pacientes con ELAe, se estima que la heredabilidad es del 30% al 60% (Al-Chalabi et al., 2010; Ryan, Heverin, McLaughlin & Hardiman, 2019). El riesgo de desarrollar ELA se duplica en familiares de primer grado de pacientes con ELA (Al-Chalabi et al., 2010).

Causas autosómicas dominantes de ELA

En 1993, se descubrió el primer gen relacionado con la ELA: SOD1 , responsable del 20 % de la ELAf y del 1 al 2 % de la ELAe (Rosen et al., 1993). Las mutaciones en este gen no causan ELA por la pérdida de la función SOD1 , sino porque hacen que la proteína sea propensa a la agregación, lo que perturba múltiples funciones celulares importantes.

En 2008 y 2009, se descubrieron mutaciones en TARDBP y FUS , los genes que codifican las proteínas de unión al ARN TDP-43 y FUS. Estas mutaciones son responsables del 3% al 5% de ELAf y de <1% de ELAe (Kabashi et al., 2008; Kwiatkowski et al., 2009; Sreedharan et al., 2008; Vance et al., 2009). En 2011, se descubrió C9orf72 , responsable del 30 % al 50 % de la ELAf (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011). Los pacientes con expansiones repetidas de hexanucleótidos en C9orf72 tienen más probabilidades de sufrir ELA de inicio bulbar y también de tener deterioro cognitivo y conductual.

Las mutaciones en TBK1 son probablemente la quinta causa más común de ELA autosómica dominante, responsable de aproximadamente el 1% de los pacientes (Cirulli et al., 2015; Freischmidt et al., 2015) pero hasta del 10% de los pacientes con ELA-DFT (Le Ber et al., 2015).

Aunque la mayoría de las mutaciones de SOD1 tienen una penetrancia alta, se sabe que los otros genes mencionados tienen una penetrancia reducida, lo que complica el

asesoramiento genético. En raras ocasiones, los pacientes portan mutaciones en más de uno de estos genes, lo que sugiere que la ELA puede ser de origen oligogénico (van Blitterswijk et al., 2012).

Usando la secuenciación de próxima generación, se han identificado varias variantes raras en genes adicionales (Brown & Al-Chalabi, 2017; Hardiman et al., 2017; van Es et al., 2017). Si bien las mutaciones en muchos de estos genes rara vez se identifican como la causa de la ELA, parecen agruparse en algunas vías de enfermedades emergentes.

Factores de riesgo de la esclerosis lateral amiotrófica

Solo se han identificado unos pocos factores de riesgo genéticos para la ELA. Un genotipo en riesgo es UNC13A (van Es et al., 2009), y las expansiones repetidas intermedias en ATXN2 aumentan el riesgo de contraer ELA (Elden et al., 2010; Van Damme et al., 2011). Aparte de los factores genéticos, la edad y el sexo masculino aumentan el riesgo de ELA. Varios estudios han sugerido factores de riesgo ambientales para la ELA, como el tabaquismo, el índice de masa corporal, el ejercicio físico, la exposición ocupacional y ambiental a metales, pesticidas, β -metilamino- L - alanina, lesiones en la cabeza e infecciones virales (Al-Chalabi & Hardiman, 2013; Fang, Ingre, Roos, Kamel & Piehl, 2015; Pupillo et al., 2017), sin embargo, queda por establecer la relación causal de estos factores con la ELA.

Patogénesis

La firma neuropatológica de la ELA se caracteriza por la pérdida de la conexión neuromuscular, la retracción axonal y la subsiguiente muerte celular de las MNS y MNI, rodeadas de astrogliosis y microgliosis, observándose inclusiones de ubiquitina positiva en las neuronas sobrevivientes. TDP-43 es el componente principal de estas inclusiones en más del 95% de los pacientes con ELA (Kwong, Neumann, Sampathu, Lee & Trojanowski, 2007). TDP-43 es una proteína de unión a ARN y ADN involucrada en múltiples procesos, como la transcripción, el empalme, la maduración de microARN, el transporte de ARN y la formación de gránulos de estrés. De acuerdo con sus funciones nucleares y citoplasmáticas, TDP-43 puede desplazarse entre el núcleo y el citoplasma, pero su localización es principalmente nuclear. La mala localización en el citoplasma, que conduce al agotamiento nuclear de TDP-43 junto con la agregación de proteínas citoplasmáticas, es un sello distintivo de la ELA (Mackenzie, Rademakers & Neumann, 2010).

Múltiples vías moleculares han sido implicadas en la patogenia de la ELA, tales como fallas en la proteostasis, excitotoxicidad, neuroinflamación, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, disfunción de los oligodendrocitos, alteraciones del citoesqueleto y defectos del transporte axonal, alteración del metabolismo del ARN, déficit del transporte nucleocitoplasmático y alteración de la reparación del ADN (Brown & Al-Chalabi, 2017; Taylor, Brown & Cleveland, 2016). Curiosamente, muchos de los genes asociados con la ELA parecen agruparse en vías clave: control y degradación de la calidad de las proteínas, metabolismo del ARN y transporte citoesquelético y axonal.

Fracaso de la proteostasis

Los agregados de proteínas o, más probablemente, sus precursores complejos oligoméricos alteran la homeostasis normal de las proteínas e inducen estrés celular. Las chaperonas moleculares pueden ayudar en el replegamiento de proteínas mal plegadas, pero cuando la célula está sobrecargada con proteínas mal plegadas, se degradarán después de la ubiquitinación a través del sistema ubiquitina-proteasoma. Alternativamente, los agregados de proteínas también pueden sufrir degradación lisosomal por la vía de la autofagia después de unirse a p62 (secuestrosoma 1).

Múltiples genes relacionados con la ELA respaldan un papel importante para la agregación de proteínas y la degradación deteriorada como factores clave en la patogénesis de la ELA. De hecho, la ubiquilina-2 (UBQLN2) tiene un papel en la entrega de proteínas ubiquitinadas al proteasoma (Deng et al., 2011). Varias otras mutaciones se encuentran en genes involucrados en el reconocimiento de carga para la vía de la autofagia, ya que codifican proteínas que interactúan con la carga ubiquitinada y la membrana del fagóforo: SQSTM1 (que codifica la proteína p62, que dirige las proteínas ubiquitinadas al fagóforo) (Fecto, 2011), optineurina (OPTN), que funciona como un receptor para la autofagia (Mitsumoto, Brooks & Silani, 2014), TBK1 (activa OPTN por fosforilación) (Freischmidt et al., 2015), la proteína que contiene valosina (VCP) (Johnson et al., 2010) y la proteína C9orf72 (Webster et al., 2016).

Metabolismo del ARN alterado

Un número notable de proteínas de unión a ARN están involucradas en la patogenia de la ELA. La identificación de mutaciones en los genes de dos proteínas de unión a ARN

relacionadas, TDP-43 y FUS, ha introducido el mecanismo de desregulación del metabolismo del ARN en la ELA (Buratti et al., 2010). Mutaciones adicionales en otras proteínas de unión a ARN, como la angiogenina (ANG), la senataxina (STX), la matrinal-3 (MATR3), las ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas A1 (hnRNPA1) y A2B1 (hnRNPA2B1) y la ataxina-2 (ATXN2) respaldan aún más la la noción de que el metabolismo del ARN interrumpido probablemente juega un papel importante en la ELA (Boeynaems, Bogaert, Van Damme & Van Den Bosch, 2016). En condiciones normales, estas proteínas residen predominantemente en el núcleo, donde cumplen funciones importantes en la transcripción, el empalme, el metabolismo del ARN no codificante y la biogénesis del micro ARN. Por lo tanto, el agotamiento nuclear puede ser perjudicial e inducir anomalías graves en el transcriptoma. La localización incorrecta en el citoplasma con agregación también puede inducir toxicidad.

Alteraciones del citoesqueleto y defectos de transporte axonal

Varios factores genéticos en la ELA apuntan hacia la importancia de la integridad del citoesqueleto y el transporte axonal (De Vos & Hafezparast, 2017): las mutaciones de profilina-1 (PFN1) y tubulina alfa-4A (TUBA4A) rara vez causan ELA, pero se descubrió que desestabilizan la red de tubulina y provocan en el transporte axonal déficits. El complejo de dinactina es un activador importante del motor de dineína que estabiliza la unión de cargas y modula la función motora. Las mutaciones puntuales en el gen que codifica la subunidad dynactin1 (DCTN1) del complejo dynactin pueden causar ELA o DFT (Bercier et al., 2019; Munch et al., 2004). Las mutaciones en el extremo C-terminal de la kinesina-1, codificadas por la isoforma 5A de la cadena pesada de la kinesina (KIF5A), puede afectar el transporte anterógrado de cargas a lo largo de los microtúbulos (Brenner et al., 2018; Nicolas et al., 2018).

Características clínicas

Presentación clínica

El sello distintivo de la ELA es la debilidad muscular progresiva, acompañada de atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares y lentitud de movimientos con rigidez muscular. El inicio de la debilidad muscular en la ELA suele ser focal y, por lo general, se propaga a regiones corporales adyacentes. Este patrón es compatible con la propagación de la patología de la enfermedad dentro del sistema motor, con propagación

neuroanatómica dentro de los segmentos de la médula espinal y la corteza motora (Ravits & La Spada, 2009).

La enfermedad generalmente se presenta con debilidad muscular distal unilateral y atrofia en los músculos de los miembros superiores o inferiores (ELA espinal, aproximadamente en dos tercios de los pacientes) o en los músculos bulbares (ELA bulbar, en aproximadamente un tercio de los pacientes). El inicio de la extremidad superior es más común en la mano dominante (Simon, Lomen-Hoerth & Kiernan, 2014), con los músculos tenares más afectados que los músculos hipotenares (lo que se conoce como síndrome de la mano partida) (National Clinical Guideline Centre (UK), 2016), con compromiso temprano del primer músculo interóseo y extensores de los dedos más afectados que los flexores de los dedos (Jenkins et al., 2019). En el miembro inferior, el músculo tibial anterior suele verse afectado antes en el curso de la enfermedad que el músculo gastrocnemio, los isquiotibiales antes que los músculos cuádriceps (Jenkins et al., 2019).

La ELA de inicio bulbar se presenta con mayor frecuencia con disartria o disfagia, con menos frecuencia con disfonía, reducción del cierre de la boca o problemas para masticar. La debilidad de los músculos axiales con caída de la cabeza y problemas de postura son comunes en las últimas etapas de la enfermedad, pero rara vez pueden ser el síntoma de presentación. En alrededor de un tercio de los pacientes, puede haber ataques de risa o llanto incontrolados (lo que se conoce como efecto pseudobulbar) (Parvizi, 2001). En algunos pacientes, la debilidad muscular está precedida por un período en el que se han observado fasciculaciones, calambres musculares o pérdida leve de peso.

En el examen neurológico, se encuentra una combinación de signos de afectación de MNS y MNI en pacientes con ELA clásica. Los signos de afectación de MNI incluyen debilidad muscular, atrofia, fasciculaciones y reducción del tono muscular. Los signos de compromiso de la MNS que se deben buscar incluyen hiperreflexia (o reflejos retenidos en los músculos atroficos), aumento del tono muscular (especialmente en los flexores de las extremidades superiores y extensores de las extremidades inferiores) y lentitud de movimientos (p. ej., del movimiento de la lengua).

Aunque se puede etiquetar a la mayoría de los pacientes con un fenotipo clásico de ELA con inicio espinal o bulbar, se reconoce cada vez más que la ELA es clínicamente un síndrome heterogéneo con distintas manifestaciones motoras y extramotoras. Existe una heterogeneidad considerable dentro de las manifestaciones motoras de la propia enfermedad y las manifestaciones motoras pueden acompañarse de grados variables de afectación frontotemporal. Esto da como resultado diferentes presentaciones fenotípicas de la enfermedad que tienen diferentes trayectorias de enfermedad. Aunque no existen criterios clínicos ampliamente aceptados para los diferentes fenotipos de ELA, existe una necesidad creciente de un nuevo sistema de clasificación que utilice términos universalmente aceptados para dar cuenta de la heterogeneidad de la enfermedad en la ELA (Al-Chalabi et al., 2016).

Fenotipos de esclerosis lateral amiotrófica

Existen muchos fenotipos motores diferentes de ELA y se clasifican principalmente en función de la afectación relativa de la MNS frente a la de la MNI y la distribución regional de la afectación (Al-Chalabi et al., 2016; van Es et al., 2017). Es importante reconocer los diferentes fenotipos motores, ya que la esperanza de vida varía considerablemente entre los subtipos de ELA (Chio, Calvo, Moglia, Mazzini & Mora, 2011). Además, pueden presentarse grados variables de deterioro cognitivo y conductual.

Subtipos de ELA basados en la participación relativa de MNS versus MNI

En la ELA clásica, los signos de pérdida combinada de MNS y MNI están presentes en una o más regiones del cuerpo y la mayoría de los pacientes que presentan una enfermedad de la neurona motora pueden etiquetarse como ELA clásica.

La esclerosis lateral primaria (ELP) se caracteriza por espasticidad progresiva y ralentización de los movimientos con signos aislados de MNS en el examen clínico. No debe haber atrofia muscular ni fasciculaciones visibles, ni signos de denervación en la electromiografía (EMG) 4 años después del inicio de los síntomas (Pringle et al., 1992). Más comúnmente, los síntomas comienzan simétricamente en las extremidades inferiores, pero también pueden comenzar en la región bulbar. La ELA primaria representa del 3% al 5% de todas las enfermedades de las neuronas motoras. Esta puede evolucionar a ALS, generalmente dentro de los 3 a 4 años posteriores al inicio de la enfermedad. La mediana de supervivencia de los pacientes con PLS es de más de 20 años. Los pacientes con ELA con predominio de MNS muestran algunas características de

afectación de MNI, pero mucho menos pronunciadas que las características de MNS. Tienen una supervivencia más corta en comparación con la ELA primaria, pero una progresión de la enfermedad más lenta en comparación con la ELA clásica.

Los pacientes con ELA con predominio de neurona motora inferior tienen signos de MNS muy limitados y pueden tener diferentes tasas de progresión. La atrofia muscular progresiva se caracteriza por signos de MNI aislados y progresivos sin pruebas clínicas de disfunción de la MNI, aunque hasta el 30 % de los pacientes con atrofia muscular progresiva desarrollarán signos de MNI durante el seguimiento.

Subtipos de enfermedad de la motoneurona según la distribución regional de la afectación

La ELA bulbar es una variante devastadora de la ELA, caracterizada por un rápido declive y una mediana de supervivencia de 2 años desde el inicio de la enfermedad. La disfunción bulbar de la MNS produce disartria espástica, que se caracteriza por un habla lenta, laboriosa y distorsionada. La disfunción bulbar del NMI se caracteriza por atrofia y fasciculación de la lengua, acompañadas de disartria flácida y disfagia. Mientras que solo aproximadamente el 30% de los pacientes presentan síntomas bulbares, la mayoría de los casos de ELA finalmente sufren dificultades para hablar y tragar.

La parálisis pseudobulbar se caracteriza por la ausencia de expresiones faciales (cara inexpresiva), disartria espástica y dificultad para masticar, disfagia y protrusión de la lengua debido a la espasticidad, pero sin fasciculaciones ni emaciación de la lengua (Finegan, Chipika, Li Hi Shing, Hardiman & Bede, 2019). Como se trata de afectación de la MNS, el reflejo mandibular es exagerado o clónico. Este trastorno debe diferenciarse de la parálisis bulbar progresiva, donde se ven afectados las MNI, aunque no hay consenso sobre este síndrome en la literatura.

El síndrome de Mill (variante hemipléjica) describe un patrón de compromiso hemipléjico o asimétrico. Los síntomas son progresivamente progresivos y la progresión suele ser más ascendente que descendente; la parálisis también puede involucrar los músculos faciales. Los signos piramidales suelen predominar en el lado de la hemiplejía.

Alrededor del 3% de los pacientes presentan debilidad del diafragma (p. ej., disnea de esfuerzo, disnea de reposo u ortopnea) como problema inicial (ELA respiratoria). Los pacientes con inicio respiratorio tienen mal pronóstico. En la variante axial de ALS, la

enfermedad comienza en los músculos paravertebrales, con una postura encorvada como síntoma de presentación.

La ELA de brazo inestable (diplejía amiotrófica braquial, síndrome del hombre en el barril o síndrome de Vulpian-Bernhardt) es un patrón progresivo de debilidad predominantemente en la MNI de las extremidades superiores, un patrón de debilidad en su mayoría simétrico que típicamente comienza en los músculos proximales con progresión a afectación distal. Los síntomas bulbares se desarrollan hasta en un 77%. Hay una alta preponderancia masculina (proporción hombre:mujer 3:1) (Wijesekera et al., 2009). La ELA de pierna inestable es un patrón de debilidad progresivo, asimétrico y predominantemente MNI con debilidad de inicio distal y atrofia de las extremidades inferiores. No hay debilidad o atrofia significativa en las extremidades superiores y la región bulbar dentro de los 12 meses posteriores al inicio, y la progresión es ligeramente más lenta en comparación con la ELA clásica. La ELA pseudopolineurítica se caracteriza por debilidad distal de las extremidades inferiores y ausencia del reflejo del tendón de Aquiles, y debe distinguirse de la neuropatía periférica.

Subtipos de ELA basados en afectación frontotemporal adicional

Después de la enfermedad de Alzheimer, la DFT es la causa más común de demencia en pacientes menores de 65 años. En alrededor del 50% de los pacientes con ELA, el proceso degenerativo puede extenderse a los lóbulos frontal y temporal anterior, dando lugar a un grado variable de disfunción ejecutiva, alteraciones del lenguaje o cambios de comportamiento. Si no se busca específicamente, estos cambios pueden pasar desapercibidos. La ELA con compromiso cognitivo y conductual puede ser valorada con los criterios de Edimburgo, este es un ensayo de detección útil para identificar la disfunción frontotemporal (Niven et al., 2015). Alrededor del 50 % de los pacientes tendrán una cognición normal, pero en alrededor del 10 % al 15 % de los pacientes se puede hacer un diagnóstico de ELA-DFT, cuando se cumplen los criterios para la variante conductual de DFT o los criterios para la afasia primaria progresiva (Tabla 1). El deterioro conductual de la ELA solo requiere dos de los seis criterios para la variante conductual de la DFT. La ELA sin deterioro cognitivo o conductual se asocia con disfunción en dos dominios no ejecutivos (memoria o funciones visuoespaciales), mientras que el deterioro cognitivo de la ELA se asocia con deterioro en dos pruebas de función ejecutiva (Strong et al., 2017).

Tabla 1. Criterios para DFT

Trastorno	variantes	Diagnóstico clínico	Imágenes (¹⁸ F FDG PET/CT del cerebro)
	Afasia progresiva primaria variante agramática no fluida (naPPA)	Al menos uno: errores y omisiones de agramatismo, así como la muestra de formas gramaticales prosodia (el ritmo o la melodía del habla), así como errores en los sonidos del habla (como errores de planificación del habla basados en el motor, "apraxia del habla") deben cumplirse al menos dos de los siguientes criterios: problemas de comprensión de oraciones complejas comprensión reservada de una sola palabra conocimiento de objetos reservados	Atrofia de la atrofia perisilviana anterior que afecta las porciones inferior, opercular e insular del lóbulo frontal izquierdo
Afasia progresiva primaria (APP)	Variante semántica de la afasia primaria progresiva (svPPA)	Denominación de confrontación deteriorada Deterioro de la comprensión de palabras sueltas. Se deben cumplir al menos tres de los siguientes criterios: conocimiento de objetos degradados dislexia superficial o disgrafía, en la que las palabras del vocabulario visual se pronuncian tal como están escritas repetición ahorrada producción del habla ahorrada	Atrofia de la atrofia temporal anterior izquierda que afecta las superficies laterales y ventrales, así como el hipocampo anterior y la amígdala
	Afasia progresiva primaria variante logopénica (APP-lv)	Profunda dificultad para encontrar palabras. Deterioro de la repetición de frases, en parte como resultado de una limitada memoria auditivo-verbal a corto plazo Se deben cumplir al menos tres de los siguientes criterios: errores del habla (fonológicos) en el habla espontánea y la denominación ahorró la comprensión de palabras sueltas y el conocimiento de objetos habla motora preservada ausencia de agramatismo franco	Atrofia del lóbulo parietal o perisilviano posterior izquierdo
Variante conductual de la demencia frontotemporal (bvDFT)		Al menos tres: desinhibición conductual apatía o inercia pérdida de simpatía o empatía comportamiento estereotipado, perseverante o compulsivo	Pérdida de la corteza temporal anterior o prefrontal, particularmente en el hemisferio derecho

Trastorno	variantes	Diagnóstico clínico	Imágenes (¹⁸ F FDG PET/CT del cerebro)
		hiperoralidad o cambios en la dieta déficits ejecutivos con relativa preservación de las habilidades visuoespaciales y la memoria	

Predicción de pronóstico

La esperanza de vida en la ELA es extremadamente variable. Se sabe que muchas características clínicas diferentes, ya presentes en la primera presentación de la enfermedad, están asociadas con una supervivencia más corta. Incluyen un inicio bulbar, un retraso breve en el diagnóstico, una disminución funcional rápida (p. ej., según lo medido por la disminución revisada de la escala de calificación funcional de ELA (ALSFRS-R), una pérdida pronunciada de peso (o índice de masa corporal), la presencia de DFT, una mayor edad al inicio de los síntomas y una baja capacidad vital forzada. Además, los factores genéticos también influyen en la supervivencia. Algunas causas monogenéticas se asocian con una supervivencia más corta (mutación Ala5Val en SOD1, expansión de repeticiones C9orf72, mutación P525L en FUS), pero también se han descrito variantes comunes y raras con efectos sobre la supervivencia. Por ejemplo, la homocigosidad para el alelo C de rs12608932 en UNC13a se asocia con una supervivencia más corta (Diekstra et al., 2012).

Se han desarrollado los primeros modelos de predicción personalizados que pueden estimar el resultado de supervivencia en pacientes individuales en función de una combinación de parámetros clínicos (Westeneng et al., 2018). Tales herramientas son valiosas para la selección o estratificación de pacientes en ensayos clínicos y pueden volverse importantes para la estimación personalizada del riesgo y la planificación de la atención.

Diagnósticos diferenciales importantes

El diagnóstico de ELA en pacientes con una presentación típica de la enfermedad es relativamente sencillo y se basa en el reconocimiento de signos de degeneración de MNS y MNI, en presencia de un empeoramiento progresivo de la propagación de síntomas o signos dentro de una región o a otras regiones. Sin embargo, en pacientes con

presentaciones muy tempranas de la enfermedad, con progresión lenta de la enfermedad o con trastornos concurrentes del sistema nervioso central o periférico, el diagnóstico puede ser un desafío. La probabilidad de un diagnóstico erróneo, los llamados "síndromes que imitan a la ELA", es de alrededor del 7-8% (Kiernan et al., 2011). Los síndromes que simulan ELA deben descartarse ya que la demora en el tratamiento puede tener un efecto desfavorable en el resultado.

Para pacientes con afectación predominante de MNS o MNI, el diagnóstico diferencial se vuelve más amplio. En pacientes con afectación predominante de la MNS, se debe considerar una radiculomielopatía cervical, paraplejía espástica hereditaria, adrenomieloneuropatía y xantomatosis cerebrotendinosa. En el caso de características puras de MNI, se debe descartar el diagnóstico de plexopatía, neuropatía periférica (p. ej., neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía infecciosa) o miopatías (p. ej., miositis por cuerpos de inclusión). La ELA de brazo inestable debe distinguirse de imitaciones como la atrofia muscular espinal, la enfermedad de Kennedy, la neuropatía motora multifocal y la amiotrofia monomélica. En el caso de aparición focal de debilidad extensora del cuello, se debe considerar la miastenia grave y la miopatía focal (Huijbers et al., 2016).

Investigaciones

El diagnóstico de ELA se basa en la historia clínica, el examen físico, las pruebas de electrodiagnóstico (con aguja EMG) y las neuroimágenes. La EMG sigue siendo una herramienta diagnóstica muy útil para confirmar la participación del MNI en músculos clínicamente afectados y no afectados (con potenciales de fibrilación, ondas agudas, potenciales de fasciculación en músculos relajados y cambios neurogénicos crónicos tras la contracción) (Brooks, Miller, Swash & Munsat, 2000; Mills, 2010).

Los biomarcadores pueden desempeñar un papel crucial en los estudios de investigación de diagnóstico, pronóstico o predicción. Potencialmente, podrían volverse importantes para la estratificación de los pacientes y el seguimiento de los efectos del tratamiento en los ensayos clínicos. Aunque aún no están integrados en la práctica clínica estándar, varios biomarcadores como los niveles de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo (especialmente la subunidad pesada de neurofilamentos fosforilados) son útiles para

respaldar el diagnóstico (De Schaepdryver et al., 2017; Poesen et al., 2017; Steinacker et al., 2015), particularmente en pacientes con debilidad muscular de aparición muy reciente, sin signos claros de afectación de la MNS, o con neuropatía/plexopatía/mielopatía cervical concomitantes.

La resonancia magnética del cerebro y de la médula espinal a menudo se realiza para excluir lesiones estructurales que afectan el sistema motor (Hardiman, van den Berg & Kiernan, 2011). Además, la tomografía por emisión de positrones con 18 F-fluorodesoxiglucosa (18 F-FDG), si está fácilmente disponible, puede revelar un patrón típico de hipometabolismo en las regiones cerebrales de Roland y afectación frontotemporal (Pagani et al., 2014; Van Laere et al., 2014).

Las pruebas genéticas de los cinco genes más prevalentes que se encuentran mutados en la ELA se ofrecen de forma rutinaria a los pacientes con antecedentes familiares positivos (C9orf72 , SOD1 , TDP-43 , FUS , TBK-1) (Roggenbuck, Quick & Kolb, 2017; Vajda et al., 2017). Sin embargo, las pruebas genéticas solo deben realizarse si se puede proporcionar asesoramiento genético en caso de que se identifique una mutación genética patógena. Están surgiendo paneles de genes que también incluyen genes más raros relacionados con la ELA, pero el rendimiento diagnóstico además de los cinco genes mutados con mayor prevalencia sigue siendo bajo.

Tratamiento/manejo

Durante las últimas décadas, más de 40 ensayos controlados aleatorios en pacientes con ELA no lograron mostrar un efecto beneficioso sobre la progresión de la enfermedad o sobre la supervivencia, lo que ilustra la complejidad de la enfermedad (Mitsumoto, Brooks & Silani, 2014). En la mayoría de los países europeos, el riluzol sigue siendo el único fármaco modificador de la enfermedad aprobado. Riluzol 50 mg dos veces al día tiene efectos antiglutamatérgicos y prolonga la supervivencia media de los pacientes entre 3 y 6 meses (Bensimon, Lacomblez & Meininger, 1994; Hinchcliffe & Smith, 2017b; Lacomblez, Bensimon, Meininger, Leigh & Guillet, 1996) Los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas, diarrea, fatiga, mareos y problemas hepáticos.

Más recientemente, el eliminador de radicales libres edaravone se ha estudiado en la ELA. Un estudio doble ciego aleatorizado de fase III de 60 mg/día de edaravona intravenosa durante 2 semanas al mes en pacientes seleccionados con ELA mostró una disminución significativamente menor de las puntuaciones en la ALSFRS-R después de 6

meses de tratamiento (Hinchcliffe & Smith, 2017b). El estudio ha sido criticado por el tamaño pequeño del estudio, la corta duración del estudio, la selección de pacientes y la falta de datos sobre la supervivencia (Al-Chalabi et al., 2017). Hasta la fecha, la edaravona ha sido aprobada para el tratamiento de la ELA en EE. UU., Canadá, Japón, Corea del Sur y Suiza, pero no en la Unión Europea.

Otra terapia bajo investigación es masitinib, un inhibidor oral de la tirosina quinasa. Un ensayo controlado aleatorizado que usó 4,5 mg/kg/día de masitinib como terapia adicional a riluzol sugirió un efecto positivo en la disminución de la progresión, al menos en pacientes con una progresión típica de la enfermedad (Mora et al., 2019), un efecto que explorarse más a fondo en un estudio confirmatorio.

La piedra angular del tratamiento de la enfermedad de los pacientes con ELA sigue siendo la atención multidisciplinar que tiene un efecto positivo en la satisfacción y el resultado del paciente (Andersen et al., 2011). Varios síntomas molestos de la ELA pueden controlarse mediante opciones de tratamiento sintomático, incluidas intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (Andersen et al., 2011). Por ejemplo, la espasticidad se puede tratar con baclofeno, tizanidina, cannabinoides y estiramientos musculares, y la sialorrea se puede tratar con medicamentos anticolinérgicos (amitriptilina, bromuro de glicopirronio y oxibutinina) e inyecciones de toxina botulínica en las glándulas salivales. Los calambres musculares pueden responder a suplementos de magnesio, sulfato de quinina, gabapentina o carbamazepina. En caso de labilidad emocional, se pueden utilizar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, amitriptilina, benzodiazepinas y bromhidrato de dextrometorfano/sulfato de quinidina. Los cambios en la dieta pueden ayudar a mejorar la nutrición y una sonda de gastrostomía es una opción si la ingesta calórica es insuficiente o cuando tragar se vuelve peligroso. La terapia del habla es frecuentemente necesaria y también se puede utilizar la comunicación asistida (software personalizado). La ventilación no invasiva es el tratamiento preferido para prolongar la vida de la insuficiencia respiratoria. En todas las etapas de la enfermedad, se deben tener en cuenta los deseos individuales del paciente y se debe iniciar pronto la planificación anticipada de la atención.

Perspectivas de futuro

En los últimos años, se han dado los primeros pasos en la dirección de un enfoque de medicina de precisión para la ELA. Para varios subtipos genéticos de ELA, se están desarrollando terapias que se dirigen a la causa genética anterior. Uno de estos enfoques terapéuticos utiliza oligonucleótidos antisentido (ASO), que son secuencias de nucleótidos monocatenarias cortas que se unen a pre-ARNm y ARNm para modular la expresión génica o alterar el empalme. Los ASO se han utilizado con éxito en varios modelos preclínicos de ELA causada por mutaciones SOD1 y expansiones repetidas C9orf72 (Smith., 2006b; Jiang., 2016). Estudios clínicos con administración intratecal de ASO dirigidos contra SOD1 y C9orf72 están actualmente en curso y los resultados se esperan ansiosamente. Los tratamientos con células madre, como las células madre de sangre periférica inducidas por el factor estimulante de colonias de granulocitos, las células madre mesenquimatosas de la médula ósea y las células progenitoras no neurales han demostrado ser seguros y bien tolerados; sin embargo, aún no se conocen los efectos sobre la progresión de la enfermedad. Varios ensayos clínicos de fase II y III están en curso (Deda et al., 2009; Moviglia et al., 2012; Niven et al., 2015). En general, existe la esperanza de que una mejor categorización de los casos en función de los mecanismos patogénicos permita terapias dirigidas con efectos beneficiosos en subgrupos seleccionados de ELA y que la ELA se convierta en una afección tratable en el futuro.

LISTA DE REFERENCIAS

- Abe, K., Aoki, M., Tsuji, S., Itoyama, Y., Sobue, G., Togo, M., . . . Yoshino, H. (2017). Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(7), 505-512. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30115-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30115-1)
- Al-Chalabi, A., Andersen, P. M., Chandran, S., Chio, A., Corcia, P., Couratier, P., . . . van den Berg, L. H. (2017). July 2017 ENCALs statement on edaravone. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(7-8), 471-474. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1369125>
- Al-Chalabi, A., Fang, F., Hanby, M. F., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Ye, W. & Rijsdijk, F. (2010). An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), 1324-1326. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.207464>

- Al-Chalabi, A. & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nature Reviews Neurology*, 9(11), 617-628. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.203>
- Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M. C., Chiò, A., Rix-Brooks, B. & van den Berg, L. H. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*, 15(11), 1182-1194. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30199-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30199-5)
- Andersen, P. M., Abrahams, S., Borasio, G. D., de Carvalho, M., Chio, A., Van Damme, P., . . . Weber, M. (2011). EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 19(3), 360-375. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
- Bensimon, G., Lacomblez, L. & Meininger, V. (1994). A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 585-591. <https://doi.org/10.1056/nejm199403033300901>
- Bercier, V., Hubbard, J. M., Fidelin, K., Durore, K., Auer, T. O., Revenu, C., . . . Del Bene, F. (2019). Dynactin1 depletion leads to neuromuscular synapse instability and functional abnormalities. *Molecular Neurodegeneration*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0327-3>
- Boeynaems, S., Bogaert, E., Van Damme, P. & Van Den Bosch, L. (2016). Inside out: the role of nucleocytoplasmic transport in ALS and FTLD. *Acta Neuropathologica*, 132(2), 159-173. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1586-5>
- Brenner, D., Yilmaz, R., Müller, K., Grehl, T., Petri, S., Meyer, T., . . . Kassubek, J. (2018). Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. *Brain*, 141(3), 688-697. <https://doi.org/10.1093/brain/awx370>
- Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. & Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 1(5), 293-299. <https://doi.org/10.1080/146608200300079536>
- Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. Recuperado de [https://377\(2\), 162–172. https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471](https://377(2), 162–172. https://doi.org/10.1056/NEJMra1603471)

- Buratti, E., De Conti, L., Stuani, C., Romano, M., Baralle, M. & Baralle, F. (2010). Nuclear factor TDP-43 can affect selected microRNA levels. *FEBS Journal*, 277(10), 2268-2281. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07643.x>
- Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Vucic, S. & Hodges. (2011). Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*, 134(9), 2582-2594. <https://doi.org/10.1093/brain/awr195>
- Chio, A., Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L. & Mora, G. (2011). Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(7), 740-746. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235952>
- Cirulli, E. T., Lasseigne, B. N., Petrovski, S., Sapp, P. C., Dion, P. A., Leblond, C. S., . . . Goldstein, D. B. (2015). Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science*, 347(6229), 1436-1441. <https://doi.org/10.1126/science.aaa3650>
- de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., Kaji, R., Kimura, J., . . . Swash, M. (2008). Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology*, 119(3), 497-503. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143>
- De Schaepdryver, M., Jeromin, A., Gille, B., Claeys, K. G., Herbst, V., Brix, B., . . . Poesen, K. (2017). Comparison of elevated phosphorylated neurofilament heavy chains in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 89(4), 367-373. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316605>
- De Vos, K. J. & Hafezparast, M. (2017). Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? *Neurobiology of Disease*, 105, 283-299. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.02.004>
- Deda, H., Inci, M., Kürekçi, A., Sav, A., Kayihan, K., Özgün, E., . . . Kocabay, S. (2009). Treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients by autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year follow-up. *Cytotherapy*, 11(1), 18-25. <https://doi.org/10.1080/14653240802549470>
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I., Boeve, B., Boxer, A., Baker, M., Rutherford, N., . . . Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding

- Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
- Deng, H. X., Chen, W., Hong, S. T., Boycott, K. M., Gorrie, G. H., Siddique, N., . . . Siddique, T. (2011). Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*, 477(7363), 211-215. <https://doi.org/10.1038/nature10353>
- Diekstra, F. P., van Vught, P. W., van Rheenen, W., Koppers, M., Pasterkamp, R. J., van Es, M. A., . . . Veldink, J. H. (2012). UNC13A is a modifier of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 630.e3-630.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.029>
- Elden, A. C., Kim, H. J., Hart, M. P., Chen-Plotkin, A. S., Johnson, B. S., Fang, X., . . . Gitler, A. D. (2010). Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature*, 466(7310), 1069-1075. <https://doi.org/10.1038/nature09320>
- Fang, F., Ingre, C., Roos, P., Kamel, F. & Piehl, F. (2015). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Epidemiology*, 181. <https://doi.org/10.2147/clep.s37505>
- Fecto, F. (2011). <emph type="ital">SQSTM1</emph> Mutations in Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology*, 68(11), 1440. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.250>
- Feigin, V. L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M. S., Beghi, E., Blake, N., . . . Vos, T. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 459-480. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30499-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30499-x)
- Finegan, E., Chipika, R. H., Li Hi Shing, S., Hardiman, O. & Bede, P. (2019). Pathological Crying and Laughing in Motor Neuron Disease: Pathobiology, Screening, Intervention. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00260>
- Freischmidt, A., Wieland, T., Richter, B., Ruf, W., Schaeffer, V., Müller, K., . . . Weishaupt, J. H. (2015). Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature Neuroscience*, 18(5), 631-636. <https://doi.org/10.1038/nn.4000>

- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., . . . van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- Hardiman, O., van den Berg, L. H. & Kiernan, M. C. (2011). Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 7(11), 639-649. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.153>
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M. L., . . . Williams, J. (2009). Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41(10), 1088-1093. <https://doi.org/10.1038/ng.440>
- Hinchcliffe, M. & Smith, A. (2017). Riluzole: real-world evidence supports significant extension of median survival times in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 7*, 61-70. <https://doi.org/10.2147/dnnd.s135748>
- Huijbers, M. G., Niks, E. H., Klooster, R., de Visser, M., Kuks, J. B., Veldink, J. H., . . . Verschuuren, J. J. (2016). Myasthenia gravis with muscle specific kinase antibodies mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular Disorders*, 26(6), 350-353. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.04.004>
- Jenkins, T. M., Alix, J. J. P., Fingret, J., Esmail, T., Hoggard, N., Baster, K., . . . Shaw, P. J. (2019). Correction to: Longitudinal multi-modal muscle-based biomarker assessment in motor neuron disease. *Journal of Neurology*, 267(1), 257-258. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09648-8>
- Jiang, J., Zhu, Q., Gendron, T. F., Saberi, S., McAlonis-Downes, M., Seelman, A., Stauffer, J. E., Jafar-Nejad, P., Drenner, K., Schulte, D., Chun, S., Sun, S., Ling, S. C., Myers, B., Engelhardt, J., Katz, M., Baughn, M., Platoshyn, O., Marsala, M., Watt, A., . . . Lagier-Tourenne, C. (2016). Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron*, 90(3), 535-550. <https://doi.org/10.1016/j.neurona.2016.04.006>
- Johnson, J. O., Mandrioli, J., Benatar, M., Abramzon, Y., Van Deerlin, V. M., Trojanowski, J. Q., . . . Traynor, B. J. (2010). Exome Sequencing Reveals VCP Mutations as a

- Cause of Familial ALS. *Neuron*, 68(5), 857-864. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.036>
- Johnston, C. A., Stanton, B. R., Turner, M. R., Gray, R., Blunt, A. H. M., Butt, D., . . . Al-Chalabi, A. (2006). Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting. *Journal of Neurology*, 253(12), 1642-1643. <https://doi.org/10.1007/s00415-006-0195-y>
- Kabashi, E., Valdmanis, P. N., Dion, P., Spiegelman, D., McConkey, B. J., Velde, C. V., . . . Rouleau, G. A. (2008). TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 40(5), 572-574. <https://doi.org/10.1038/ng.132>
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., . . . Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377(9769), 942-955. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61156-7)
- Kwiatkowski, T. J., Bosco, D. A., LeClerc, A. L., Tamrazian, E., Vanderburg, C. R., Russ, C., . . . Brown, R. H. (2009). Mutations in the *FUS/TLS* Gene on Chromosome 16 Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*, 323(5918), 1205-1208. <https://doi.org/10.1126/science.1166066>
- Kwong, L. K., Neumann, M., Sampathu, D. M., Lee, V. M. Y. & Trojanowski, J. Q. (2007). TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. *Acta Neuropathologica*, 114(1), 63-70. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0226-5>
- Lacomblez, L., Bensimon, G., Meininger, V., Leigh, P. & Guillet, P. (1996). Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 347(9013), 1425-1431. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91680-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91680-3)
- Le Ber, I., De Septenville, A., Millicamps, S., Camuzat, A., Caroppo, P., Couratier, P., . . . Vercelletto, M. (2015). TBK1 mutation frequencies in French frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis cohorts. *Neurobiology of Aging*, 36(11), 3116.e5-3116.e8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.009>
- Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., . . . Beghi, E. (2009). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(4), 385-390. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525>

- Mackenzie, I. R., Rademakers, R. & Neumann, M. (2010). TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 9(10), 995-1007. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70195-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70195-2)
- Manjaly, Z. R., Scott, K. M., Abhinav, K., Wijesekera, L., Ganesalingam, J., Goldstein, L. H., . . . Al-Chalabi, A. (2010). The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11(5), 439-442. <https://doi.org/10.3109/17482961003610853>
- Marin, B., Boumédiene, F., Logroscino, G., Couratier, P., Babron, M. C., Leutenegger, A. L., . . . Beghi, E. (2016). Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, dyw061. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw061>
- Maruyama, H., Morino, H., Ito, H., Izumi, Y., Kato, H., Watanabe, Y., . . . Kawakami, H. (2010). Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 465(7295), 223-226. <https://doi.org/10.1038/nature08971>
- Mazzini, L., Mareschi, K., Ferrero, I., Vassallo, E., Oliveri, G., Nasuelli, N., . . . Fagioli, F. (2008). Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 265(1-2), 78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.016>
- Mills, K. R. (2010). Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(5), 549-551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.186833>
- Mitsumoto, H., Brooks, B. R. & Silani, V. (2014). Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *The Lancet Neurology*, 13(11), 1127-1138. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70129-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70129-2)
- Mora, J. S., Genge, A., Chio, A., Estol, C. J., Chaverri, D., Hernández, M., . . . Hermine, O. (2019). Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 21(1-2), 5-14. <https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1632346>
- Moviglia, G. A., Moviglia-Brandolino, M. T., Varela, G. S., Albanese, G., Piccone, S., Echegaray, G., . . . Gaeta, C. A. (2012). Feasibility, Safety, and Preliminary Proof of Principles of Autologous Neural Stem Cell Treatment Combined with T-Cell

- Vaccination for ALS Patients. *Cell Transplantation*, 21(1_suppl), 57-63.
<https://doi.org/10.3727/096368912x633770>
- Munch, C., Sedlmeier, R., Meyer, T., Homberg, V., Sperfeld, A. D., Kurt, A., . . . Ludolph, A. C. (2004). Point mutations of the p150 subunit of dynactin (DCTN1) gene in ALS. *Neurology*, 63(4), 724-726.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134608.83927.b1>
- National Clinical Guideline Centre (UK). (2016). *Motor Neurone Disease: Assessment and Management* [London: National Institute for Health and Care Excellence] (NICE Guideline, Vol. 42). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349620/>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., . . . Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546-1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>
- Nicolas, A., Kenna, K. P., Renton, A. E., Ticozzi, N., Faghri, F., Chia, R., . . . Twine, N. A. (2018). Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron*, 97(6), 1268-1283.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.027>
- Niven, E., Newton, J., Foley, J., Colville, S., Swingle, R., Chandran, S., . . . Abrahams, S. (2015). Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(3-4), 172-179.
<https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1030430>
- Pagani, M., Chio, A., Valentini, M. C., Oberg, J., Nobili, F., Calvo, A., . . . Cistaro, A. (2014). Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 83(12), 1067-1074. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000792>
- Parvizi, J. (2001). Pathological laughter and crying: A link to the cerebellum. *Brain*, 124(9), 1708-1719. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1708>
- Phukan, J., Pender, N. P. & Hardiman, O. (2007). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*, 6(11), 994-1003.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70265-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70265-x)
- Poesen, K., De Schaepdryver, M., Stubendorff, B., Gille, B., Muckova, P., Wendler, S., . . . Van Damme, P. (2017). Neurofilament markers for ALS correlate with extent of

- upper and lower motor neuron disease. *Neurology*, 88(24), 2302-2309.
<https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004029>
- Pringle, C. E., Hudson, A. J., Munoz, D. G., Kiernan, J. A., Brown, W. F. & Ebers, G. C. (1992). Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain : a journal of neurology*, 115(2), 495-520.
<https://doi.org/10.1093/brain/115.2.495>
- Pupillo, E., Poloni, M., Bianchi, E., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., . . . Beghi, E. (2017). Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a european population-based case-control study from the EURALS consortium. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19(1-2), 118-125.
<https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1386687>
- Ravits, J. M. & La Spada, A. R. (2009). ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: Deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology*, 73(10), 805-811.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b6bbbd>
- Renton, A., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J., . . . Traynor, B. (2011). A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257-268.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>
- Roggenbuck, J., Quick, A. & Kolb, S. J. (2017). Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genetics in Medicine*, 19(3), 267-274. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.107>
- Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., . . . Brown, R. H. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59-62.
<https://doi.org/10.1038/362059a0>
- Ryan, M., Heverin, M., McLaughlin, R. L. & Hardiman, O. (2019). Lifetime Risk and Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology*, 76(11), 1367.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2044>
- Schrooten, M., Smetcoren, C., Robberecht, W. & Van Damme, P. (2011). Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study. *Annals of Neurology*, 70(1), 79-83. <https://doi.org/10.1002/ana.22380>

- Shefner, J. M., Al-Chalabi, A., Baker, M. R., Cui, L. Y., de Carvalho, M., Eisen, A., . . . Kiernan, M. C. (2020). A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*, 131(8), 1975-1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.005>
- Simon, N. G., Lomen-Hoerth, C. & Kiernan, M. C. (2014). Patterns of clinical and electrodiagnostic abnormalities in early amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*, 50(6), 894-899. <https://doi.org/10.1002/mus.24244>
- Smith, R. A. (2006). Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2290-2296. <https://doi.org/10.1172/jci25424>
- Sreedharan, J., Blair, I. P., Tripathi, V. B., Hu, X., Vance, C., Rogelj, B., . . . Shaw, C. E. (2008). TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science (New York, N.Y.)*, 319((5870)), 1668-1672. <https://doi.org/10.1126/science.1154584>
- Steinacker, P., Feneberg, E., Weishaupt, J., Brettschneider, J., Tumani, H., Andersen, P. M., . . . Otto, M. (2015). Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2015. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-311387>
- Strong, M. J., Abrahams, S., Goldstein, L. H., Woolley, S., McLaughlin, P., Snowden, J., . . . Turner, M. R. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18(3-4), 153-174. <https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1267768>
- Taylor, J. P., Brown, R. H. & Cleveland, D. W. (2016). Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature*, 539(7628), 197-206. <https://doi.org/10.1038/nature20413>
- Vajda, A., McLaughlin, R. L., Heverin, M., Thorpe, O., Abrahams, S., Al-Chalabi, A. & Hardiman, O. (2017). Genetic testing in ALS. *Neurology*, 88(10), 991-999. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003686>
- van Blitterswijk, M., van Es, M. A., Hennekam, E. A., Dooijes, D., van Rheenen, W., Medic, J., . . . van den Berg, L. H. (2012). Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic

- lateral sclerosis. *Human Molecular Genetics*, 21(17), 3776-3784. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds199>
- Van Damme, P., Veldink, J. H., van Blitterswijk, M., Corveleyn, A., van Vught, P. W. J., Thijs, V., . . . Robberecht, W. (2011). Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology*, 76(24), 2066-2072. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31821f445b>
- van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H. & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 390(10107), 2084-2098. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31287-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31287-4)
- van Es, M. A., Veldink, J. H., Saris, C. G. J., Blauw, H. M., van Vught, P. W. J., Birve, A., . . . van den Berg, L. H. (2009). Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Genetics*, 41(10), 1083-1087. <https://doi.org/10.1038/ng.442>
- Van Laere, K., Vanhee, A., Verschueren, J., De Coster, L., Driesen, A., Dupont, P., . . . Van Damme, P. (2014). Value of ¹⁸Fluorodeoxyglucose–Positron-Emission Tomography in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology*, 71(5), 553. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.62>
- Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., De Vos, K. J., Nishimura, A. L., Sreedharan, J., . . . Shaw, C. E. (2009). Mutations in FUS, an RNA Processing Protein, Cause Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Type 6. *Science*, 323(5918), 1208-1211. <https://doi.org/10.1126/science.1165942>
- Webster, C. P., Smith, E. F., Bauer, C. S., Moller, A., Hautbergue, G. M., Ferraiuolo, L., . . . De Vos, K. J. (2016). The C9orf72 protein interacts with Rab1a and the ULK 1 complex to regulate initiation of autophagy. *The EMBO Journal*, 35(15), 1656-1676. <https://doi.org/10.15252/embj.201694401>
- Westeneng, H. J., Debray, T. P. A., Visser, A. E., van Eijk, R. P. A., Rooney, J. P. K., Calvo, A., . . . van den Berg, L. H. (2018). Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *The Lancet Neurology*, 17(5), 423-433. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30089-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30089-9)
- Wijesekera, L. C., Mathers, S., Talman, P., Galtrey, C., Parkinson, M. H., Ganesalingam, J., . . . Leigh, P. N. (2009). Natural history and clinical features of the flail arm and flail

leg ALS variants. *Neurology*, 72(12), 1087-1094.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2>