

neurotransmisores aminoácidos excitadores (EAA) mayores. El glutamato produce excitación neuronal y participa en muchas funciones neuronales entre las que se incluye la plasticidad neuronal. Sin embargo, en exceso causa neurotoxicidad. El papel de la excitotoxicidad del glutamato en la neurodegeneración se refuerza por la observación de que los agonistas del receptor de glutamato exógeno causan una neurotoxicidad clínicamente observable, como se observa en el latirismo y el konzo (v. sección anterior sobre enfermedad de las MNS). El ácido domoico es otro potente agonista del receptor no-NMDA que puede causar debilidad motora. Un brote de toxoinfección alimentaria originada por la ingestión de mejillones contaminados con diatomeas de fitoplancton productoras de ácido domoico dio lugar a un síndrome amnésico y, en algunos casos, debilidad muscular significativa (a veces manifestada como hemiplejía alternante).

El glutamato normalmente se elimina de los axones terminales presinápticos en los espacios intersinápticos donde se une a sus receptores produciendo la señal de transducción. Después de la señal de transducción, el glutamato intersticial debe reabsorberse dentro de su reservorio principal, las células gliales astrocíticas que lo rodean. Este proceso de reabsorción precisa proteínas transportadoras específicas conocidas como GLT (transportadoras de glutamato) o proteínas EAAT (transportadoras de aminoácidos excitadores). Entre ellas, el transportador de glutamato astrocítico, llamado GLT1 o EAAT2, está muy reducido en la corteza motora y en las células del asta anterior de los pacientes con ELA, lo que apoya la teoría anterior de que el glutamato intersticial o extracelular (incluyendo el LCR y plasma) está aumentado en la ELA. Rothstein et al encontraron sorprendentes anomalías en el ADN que codifica las GLT1 en el 30-90% de las muestras de tejido de los pacientes con ELA (predominantemente en la forma esporádica). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que las GLT1 no parecen ser un gen candidato para las ELAF ni las ELAE.

El deterioro en el transporte de glutamato reduce el aclaramiento en la hendidura sináptica, que puede conducir a excesivas cantidades de neurotransmisor excitador libre, el cual puede estimular repetidamente el receptor de glutamato facilitando la penetración de iones de calcio en las neuronas. El exceso de calcio iónico se amortigua normalmente por las proteínas calcio-amortiguadoras intracelulares, como la parvalbúmina, o la calbindina, y por las mitocondrias que tienen también la función de reservorio del calcio extra. Niveles bajos de parvalbúmina, calbindina y la función mitocondrial alterada se han podido detectar en casos de ELA. Cuando los niveles de calcio iónico exceden esta capacidad amortiguadora reducida, pueden catalizar la actividad de enzimas destructoras específicas que no se activan en condiciones normales, como la xantina oxidasa, la fosfolipasa y la óxido nítrico sintasa. Estas enzimas producen radicales libres, que incluyen especies de oxígeno y nitrógeno reactivos, que causan una nitración nociva de los residuos de tirosina en armonía con las proteínas neuronales, y finalmente pueden causar apoptosis. Las diferencias regionales en los niveles de actividad de los sistemas amortiguadores y en la expresión del subtipo de receptor de glutamato podrían explicar la vulnerabilidad selectiva de ciertas comunidades de motoneuronas dentro del SNC.

Alteraciones inmunitarias e inflamatorias. Existen varios factores que evidencian la implicación de un proceso inmunitario en la patogénesis de la ELA. Los complejos inmunitarios se han podido identificar en el tejido intestinal y renal de pacientes con ELA. Asimismo, casi el 10% de pacientes tienen una gammopatía monoclonal, y menos del 15% presentan niveles bajos de anticuerpos anti-GM1 (pero es especialmente infrecuente en pacientes con manifestaciones de MNS).

Además, en algunos pacientes con ELA se han encontrado, en el suero, anticuerpos de los canales de calcio regulados por voltaje de entrada de tipo-L, pero experimentos de transferencia no han demostrado una pérdida de motoneuronas. Asimismo, en los tejidos de muestras de ELA se ha hallado activación de las células de la microglia de la médula espinal, niveles elevados de citocinas inflamatorias y, más recientemente, aumento acusado de la expresión de ciclooxigenasa-2 (Almer et al, 2002; Yasojima et al, 2001). Está bien establecido que la infección vírica del SNC, por poliovirus, VNO, HTLV-1/2 y VIH puede causar una lesión de las motoneuronas por un proceso de activación inmunitaria secundaria. Sin embargo, todas las inmunoterapias y las terapias antiinflamatorias previas, como ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, corticosteroides, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, inhibidores de la fosfodiesterasa/factor de necrosis tumoral α e irradiación linfóide total, no han conseguido alterar el curso de la ELA. Aunque estos datos parecen indicar que los mecanismos inmunitarios no son de capital importancia en la patogénesis de la ELA, se mantiene la esperanza en la utilidad de la inmunoterapia de ataque celular y el tratamiento antiinflamatorio.

Disfunción de neurofilamentos y microtúbulos. En el citoesqueleto de los axones motores existen abundantes neurofibrillas cuando el transporte axonal bidireccional se mantiene vital. Los esferoides axonales anormales consisten en materiales derivados de los neurofilamentos, que se han identificado en tejidos de pacientes con ELA. Posteriores investigaciones han mostrado que el transporte axonal anormalmente lento (conocido como «estrangulación axonal») puede tener importancia en la ELA, quizá como resultado de agresiones oxidativas de las neurofibrillas inducidas por el estrés. Sin embargo, es posible que el aumento de neurofilamentos pueda, en realidad, representar una reacción protectora del cuerpo de la célula frente a los niveles nocivos de calcio u otras sustancias.

Las mutaciones en los genes de las subunidades de neurofilamentos parecen incrementar el riesgo para el desarrollo posterior de ELA (Cleveland y Rothstein, 2001). Se cree que las cadenas pesadas de neurofilamentos son importantes para el espaciado correcto de los neurofilamentos entre sí, regulando, de esta manera, el diámetro axonal. En casos infrecuentes de ELA (y más raramente de ELAF), se han encontrado mutaciones en segmentos de los genes de las cadenas pesadas que codifican la repetición de un aminoácido. La sobreexpresión de otra proteína neuroespecífica motora intermedia llamada *periferina* puede conducir a la acumulación de agregados intraneuronales tóxicos, observados en pacientes con ELAE y en ratas con mutaciones en SOD1. De hecho, la toxicidad de motoneuronas selectivas en el marco de la sobreexpresión de *periferina* parece presentarse en las ratas con pérdida ligera de subunidades (Beaulieu et al, 2002). También se ha encontrado una mutación de *periferina* en un caso de ELA (Leung et al, 2004).

La enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios es un trastorno con una edad media de inicio de 40 años que puede manifestarse con signos de MNS, además de apraxia, distonía y demencia frontotemporal (DFT). Existe una acumulación intraneuronal de α -internexina junto con otros neurofilamentos (Cairns et al, 2004). La proteína tau asociada a microtúbulos es una proteína intracelular abundante que se deposita en forma de agregados intracelulares de proteína tau insoluble en muchas formas familiares de DFT, algunas de las que incluyen otras manifestaciones de ELA. Muchos de estos trastornos familiares, pero no todos, están causados por mutaciones en el gen tau en el cromosoma 17. También se encuentra tau hiperfosforilada en ovillos neurofibrilares de la ELA/parkinsonismo-demencia

del Pacífico Occidental, donde se detecta como cuerpos de inclusión en la corteza frontal. También se encuentra una acumulación de tau hiperfosforilada insoluble en astrocitos de la corteza frontal y la sustancia blanca subcortical de pacientes con ELAE. Además, en pacientes con deterioro cognitivo pueden encontrarse hebras de neurofibrilo inmunorreactivo a tau extraneuronal, agregados redondos irregulares y gránulos argirofílicos (Strong et al, 2006).

Susceptibilidad genética en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica. Se encuentran mutaciones de *SOD1* en hasta el 4% de los casos de ELA «esporádica», aunque algunos de estos casos pueden mostrar, de hecho, una penetrancia reducida más que mutaciones de novo. Las proteínas SMN están codificadas por genes inversamente homólogos localizados en el cromosoma 5q y son los genes causales de la SMA (véase antes en este capítulo). Un estudio francés de 167 pacientes con ELA reveló una anomalía del número de copias del gen *SMN1* en el 16% de los casos en comparación con sólo el 4% de los controles, lo que sugiere que el gen *SMN1* puede ser un factor de susceptibilidad de ELA. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia en el número de copias de *SMN2* entre los pacientes con la enfermedad y los controles (Corcia et al, 2002). Se han identificado otras mutaciones infrecuentes en pacientes con ELA, incluido el gen de la APEX nucleasa, el gen de la subunidad *c* de la citocromooxidasa, el gen de *SOD1* cobre-dependiente, y el gen del factor inhibidor de la leucemia. Como ocurre con los genes de las *GLT1/EAAT2*, las cadenas pesadas de neurofibrillas, las proteínas SMN y la apolipoproteína del genotipo E_4 , la evidencia es insuficiente para implicar estas mutaciones en la patogénesis directa de todas las ELA, pero pueden actuar como factores de susceptibilidad determinados genéticamente y algunos (p. ej., angiogenina) tienen un papel importante en grupos étnicos definidos.

Manifestaciones clínicas

Existe acuerdo en considerar que cuando aparecen los síntomas clínicos de la ELA, la enfermedad biológica puede llevar algún tiempo en desarrollo y estar en pleno curso. Las investigaciones electrofisiológicas de los pacientes en los primeros estadios de la enfermedad indican que se produce una extensa remodelación de las unidades motoras como consecuencia de los procesos continuos de desnervación y reinervación, antes de que los individuos afectados puedan reconocer la debilidad muscular. Sin embargo, algunos casos de ELA estudiados por EDX meses antes del primer síntoma no han mostrado ninguna alteración.

La debilidad muscular progresiva de la ELA empieza habitualmente en un área focal, y se expande a los músculos contiguos de la misma región antes de comprometer otra región. La primera aparición puede ser muy semejante a una mononeuropatía focal, a veces llamada *presentaciónseudoneurítica*. No obstante, con más frecuencia, la debilidad de las extremidades se presenta en los músculos que dependen de más de un nervio periférico y/o de la distribución de un nervio radicular; es la llamada *presentación monomélica*. El comienzo de la debilidad es más frecuente en las extremidades superiores que en las inferiores (ELA espinal clásica), pero aproximadamente en el 25% de pacientes la debilidad empieza en los músculos de inervación lumbar (ELA de comienzo bulbar). En algunos pacientes, la manifestación clínica semeja una polineuropatía distal; a veces se llama *presentaciónseudopolineurítica*. En escasas ocasiones (lo 2% de pacientes), la debilidad comienza en los músculos respiratorios (comienzo con disnea). Algunos pacientes presentan debilidad restringida a un lado del cuerpo (variante hemipléjica de Mills), y hasta el 10% de pacientes aparecen

con atrofia bilateral de las extremidades superiores, conocida como «flail arm» («brazos flotantes») o «hombre en barril».

Los síntomas de debilidad muscular varían según la función motora deteriorada. Por ejemplo, cuando la debilidad empieza en la mano y dedos, los pacientes tienen dificultad para girar una llave, abotonarse, destapar una botella o dar vueltas al tirador de una puerta (Fig. 78.4). Cuando la debilidad empieza en la parte inferior de las piernas, el pie caído puede ser el primer síntoma que acusa el paciente con la consiguiente inestabilidad de la marcha, caídas o fatiga al caminar (Fig. 78.5). Cuando se afectan los músculos bulbares, los primeros síntomas pueden ser el lenguaje titubeante, ronquera o incapacidad para cantar o gritar, seguido al poco tiempo de disfagia progresiva (Fig. 78.6). De hecho, los pacientes con ELA de comienzo bulbar acostumbran a consultar en primer lugar con el especialista de garganta, nariz y oído, y el deterioro de la función bulbar es progresivo con babeo exagerado (sialorrea) y pérdida de peso. La parálisis pseudobulbar puede presentarse con llanto o risa incontrolados (v. Signos y síntomas de las enfermedades de las motoneuronas superiores, anteriormente en este capítulo), que es motivo frecuente de sufrimiento emocional para el paciente. Los bostezos repetidos en exceso pueden presentarse asimismo como una manifestación de parálisis pseudobulbar. En los escasos pacientes que presentan debilidad progresiva de los músculos respiratorios, el primer paso a seguir puede ser la referencia a un neumólogo e incluso el ingreso en una unidad de cuidados intensivos; el diagnóstico de ELA se hace si el paciente

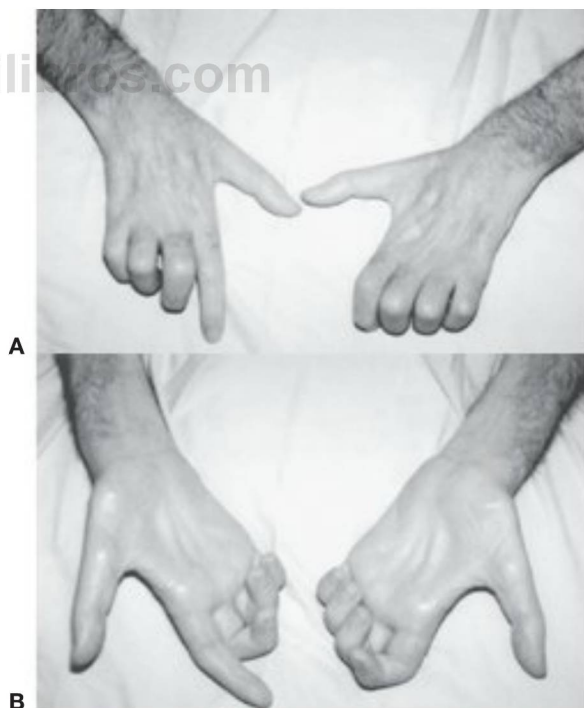


FIGURA 78.4 A y B. Atrofia intensa de los músculos de la mano en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica. Obsérvese la «mano en garra» y la atrofia de los músculos inervados por los nervios cubital y mediano.



FIGURA 78.5 Pie caído izquierdo característico en un paciente de 45 años con esclerosis lateral amiotrófica que comenzó 2,5 años antes, con síntomas bulbares. Cuando se le pidió una flexión dorsal de ambos pies, solamente fue capaz de mover el derecho. El pie caído se presentó 6 meses antes de realizar la fotografía. El paciente usa una ortopedia de pie-tobillo.



FIGURA 78.7 Paciente con esclerosis lateral amiotrófica que muestra la cabeza caída por debilidad de los músculos paraespinales torácicos y cervicales.

no puede ser desconectado del ventilador. La cabeza caída (o inclinada) puede ser característica de la ELA y se debe a la debilidad de los músculos cervicales y torácicos paraespinales (Fig. 78.7). Sin embargo, la debilidad de estos músculos se observa con más frecuencia en la miastenia gravis y la polimiositis. Las fasciculaciones no son ca-

racterísticas de la ELA, pero aparecen en muchos pacientes poco después del comienzo. De hecho, la ausencia de fasciculaciones conduciría a reconsiderar seriamente el diagnóstico. En algunos pacientes las ondas de fasciculaciones se pueden ver a lo largo del tórax o la espalda. Los calambres musculares son uno de los síntomas más comunes en los pacientes con ELA y, a menudo, preceden en varios meses a otros síntomas. Los calambres musculares son frecuentes en individuos sanos y se presentan con preferencia en los músculos de la pantorrilla, pero en la ELA aparecen en músculos inusuales, como en los muslos, abdomen, espalda o lengua.

Al empeorar la disfagia, la reducción en el ingreso de calorías empeora la fatiga y acelera la debilidad muscular. La aspiración de líquidos, secreciones y alimentos supone un riesgo importante. Los pacientes pueden manifestar que producen grandes cantidades de secreciones orales espesas, que fluyen con exceso de la boca. Esta sialorrea empeora cuando la debilidad afecta a los músculos perforales y la cabeza cae. La pérdida de peso es con frecuencia rápidamente progresiva; de hecho, se ha sugerido que no representa una pérdida simple del ingreso de calorías, sino que es una manifestación de una forma de caquexia por ELA. La pérdida acusada de volumen muscular deja expuestas las articulaciones y los tejidos conjuntivos que intervienen en el esfuerzo mecánico anormal, lo cual puede ser causa de contracturas de las articulaciones, deformidades articulares, pericapsulitis dolorosas y bursitis. Se ha visto que los trastornos del sueño, en forma de interrupciones frecuentes por hipopnea e hipoxia,



FIGURA 78.6 Atrofia de la lengua en la esclerosis lateral amiotrófica.

son frecuentes en la ELA y contribuyen a la somnolencia durante el día, dolores de cabeza matutinos y fatiga. A medida que empeora la dificultad respiratoria los pacientes se vuelven incapaces de estar en posición supina porque la debilidad del diafragma empeora y deben compensarla con la colocación de muchas almohadas. En las fases más avanzadas, los pacientes son incapaces incluso de descansar en la cama. Otras manifestaciones de la insuficiencia respiratoria son la disnea de esfuerzo y eventualmente la disnea en reposo. Con el avance de la enfermedad, la función motora empeora progresivamente y las actividades de la vida diaria (p. ej., higiene personal, baño, vestirse, arreglarse, deambulación y comunicación verbal) se vuelven más difíciles. Por todo ello, la calidad de vida del paciente empieza a deteriorarse progresivamente. A veces es difícil descubrir los síntomas de fatiga de día, sueño interrumpido, labilidad afectiva y suspiros propios de la depresión; pero es de vital importancia darse cuenta de la presencia de esta última. La depresión es un problema común y mal diagnosticado en la ELA, que no sólo afecta negativamente a la calidad de vida sino que también acorta la supervivencia.

Antes considerada una rareza en la ELA, ahora existen pruebas suficientes de que se encuentra DFT y/o deterioro cognitivo en muchos casos, aunque en un espectro que varía entre aparentemente normal y una DFT florida. Estas observaciones apoyan el concepto de que la ELA no es un trastorno *puro* de las motoneuronas, sino un trastorno que afecta *principalmente* a las motoneuronas, con potencial para afectar sistemas no motores. Se debe ser cauto al evaluar a los pacientes con ELA y cognición aparentemente normal, porque los déficits pueden ser tan leves que requieren evaluaciones específicas de personalidad, conducta, praxis, fluencia verbal, atención visual y razonamiento verbal. Las alteraciones del lenguaje (especialmente anomia) pueden quedar enmascaradas por la disartria. En un estudio neuropsicológico prospectivo de cognición en la ELA se identificaron déficits cognitivos en hasta un tercio de los pacientes y, en un estudio posterior, se describió una incidencia de DFT en casi el 50% de los pacientes con ELA de inicio bulbar. Además, de 36 casos que inicialmente cumplían los criterios de DFT aislada, un 14% también cumplía criterios de ELA probable y un 36%, de ELA posible (Lomen-Floerth et al, 2002). La demencia en la ELA se caracteriza patológicamente por atrofia lobar frontotemporal, espongiosis lineal superficial, degeneración de tractos corticoespinales y células del asta anterior, inclusiones intraneurales positivas para ubiquitina y depósito de material fibrilar positivo para tau insoluble en neuronas de degeneración, en células gliales y como hebras neuríticas extraneuronales. Este último hallazgo, detectable en hasta el 75% de todas las ELA (con o sin deterioro cognitivo, aunque menos destacado en pacientes con cognición normal), tiene un interés especial por la relación conocida entre las mutaciones tau y varias formas de DFT hereditaria (v. complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia [CDDPA] en la sección «Demencia frontotemporal autosómica dominante con enfermedad de las motoneuronas», más adelante en este capítulo) (Lomen-Hoerth y Strong, 2006). La progranulina es un nuevo gen que causa al menos algunos casos de DFT relacionados con el cromosoma 17, no causada por mutaciones tau y que no causa una degeneración de las motoneuronas. Se localiza a 1,7 Mb del gen tau en el cromosoma 17 y produce un factor de crecimiento con funciones importantes en la inflamación, la reparación de heridas, la tumorigénesis y el desarrollo celular. La mayoría de pacientes con ELA y esta mutación desarrolla tardíamente un trastorno progresivo de la personalidad, la conducta y especialmente el lenguaje, sin signos clínicos de enfermedad de las motoneuronas (Baker et al, 2006; Cruts et al, 2006; Gass et al, 2006).

Características atípicas

Existen ciertas particularidades clínicas que son infrecuentes o están ausentes en la ELA; entre ellas se incluyen la pérdida sensitiva, demencia, disfunción extrapiramidal, movimientos anormales de los ojos, disautonomía y control anormal de los esfínteres. Cuando los pacientes presentan estos síntomas, no se debe establecer el diagnóstico de ELA hasta que se hayan descartado todas las posibles enfermedades alternativas. Aunque el sistema sensitivo está especialmente respetado, algunos pacientes refieren síntomas sensitivos vagos, como adormecimiento o dolor, y hay una evidencia electrofisiológica de que pueden estar comprometidas las vías aferentes ascendentes a pesar de la ausencia de pérdida sensitiva objetiva en el examen físico.

Las motoneuronas de Onufrowicz en la médula sacra están esencialmente preservadas, de manera que los pacientes no suelen presentar especiales problemas con el control de los esfínteres (aunque en algunos casos se presentan leves urgencias de micción). De forma semejante, los movimientos de los ojos son generalmente normales en la ELA; para identificar correctamente las alteraciones en las sacudidas oculares verticales se deben practicar unas pruebas cuantitativas muy minuciosas. Aproximadamente el 5% de pacientes con ELA presentan signos de disfunción del haz extrapiramidal, normalmente en forma de retropulsiones al intentar la deambulación. Los síntomas autonómicos no llaman la atención de los pacientes con ELA, aunque existen pruebas electrofisiológicas de la existencia de sudoración anormal y deservación cardíaca en algunos pacientes en los periodos precoces de la enfermedad (Beck et al, 2002).

Evolución natural de la enfermedad

En 1958, Wohlfart calculó que la reinervación colateral podía compensar el desarrollo de debilidad clínica en hasta al menos el 30% de las motoneuronas perdidas del asta anterior. Los pacientes con la mutación Leu44Phe SOD1 pueden desarrollar dolor y calambres en las extremidades mucho antes del inicio de la debilidad (Ferrara et al, 2003). Swash e Ingram describieron un caso de ELA esporádica con fatiga muscular 6 años antes de presentar debilidad, atrofia y fasciculaciones. En un estudio MUÑE se detectó una pérdida de unidades motoras meses antes de la aparición de los síntomas y signos de ELA en dos portadores de la mutación *SOD1* (Aggarwal y Nicholson, 2002). Juntas, estas observaciones confirman la fase preclínica corta de la ELA (Murray, 2006). Sin embargo, una vez se ha hecho evidente la fase clínica, parece existir una declinación lineal general en la función motora a lo largo del tiempo. Éste es un patrón característico de la extensión de la enfermedad. Cuando comienza en una extremidad superior, la expansión acostumbra ser, en primer lugar, hacia el lado contrario, luego a la extremidad inferior del mismo lado, la extremidad inferior contralateral, y finalmente la región bulbar. El comienzo en la extremidad inferior sigue frecuentemente un patrón semejante, incluso con el mismo final de implicación de la región bulbar. El comienzo bulbar de la ELA tiende a propagarse hacia las partes distales de las extremidades superiores en primer lugar, con implicación de los miotomos torácicos, y luego a las extremidades inferiores. En conjunto, el patrón sugiere que la propagación rostral-caudal es más rápida que la caudal-rostral. Durante el curso de la enfermedad pueden producirse mejorías transitorias, mesetas o empeoramientos repentinos, pero la curación espontánea es sumamente infrecuente.

Pronóstico

La mediana de la duración de la ELA oscila entre 22 y 52 meses y la duración media entre 23 y 43 meses con una tasa de supervivencia media del 22% a los 5 años (aproximadamente 1 de cada 5) y del 9,4% a los 10 años (aproximadamente 1 de cada 10) (Murray, 2006). Los peores factores pronósticos de la ELA son inicio después de los 65 años de edad, corto intervalo entre el inicio y el diagnóstico clínico (se correlaciona con una presentación más agresiva), tasa de progresión rápida evaluada por visitas de seguimiento, bajo índice de masa corporal, presentación de DFT-ELA, disnea al inicio y rápido deterioro de la función pulmonar. La ELP y la AMP suelen tener mejor pronóstico, mientras que otros subtipos clínicos, como la presentación pseudo-neurótica, la variante hemipléjica de Mills y la variante en brazo flotante, pueden tener o no un mejor pronóstico. Los datos sobre la ELA de inicio bulbar varían, pero la supervivencia media oscila entre 12 y 26 meses. Los que sobreviven más de 46 meses y los que están psicológicamente bien adaptados tienen mejor pronóstico. Los que tienen CMAP de baja amplitud con potenciales sensitivos normales (patrón *sensitivo normal, motor bajo generalizado*) parecen tener peor pronóstico, según los estudios de conducción nerviosa. Las concentraciones séricas bajas de cloro se asocian a una supervivencia a corto plazo reducida sin soporte ventilatorio porque reflejan una acumulación de bicarbonato por insuficiencia respiratoria.

Pruebas de laboratorio

A veces, el diagnóstico de ELA definitiva clínicamente puede alcanzarse según la historia y la exploración física sola, pero se necesitan otras pruebas para excluir otras posibilidades por la gravedad del diagnóstico. Estas pruebas son un complemento para completar la historia clínica y el examen físico e incluyen análisis de sangre, el EDX y neuroimágenes.

No existe una prueba sanguínea definitiva para diagnosticar objetivamente las ELAE. Sin embargo, se acostumbra a emplear varias pruebas en sangre para evaluar los pacientes sospechosos de ELA. La lista incluye la concentración de CK en suero, hemograma, bioquímica (incluyendo calcio, fosfato y magnesio), pruebas de laboratorio para la investigación de enfermedades de transmisión sexual (Venereal Disease Research Laboratories), VIH, títulos de anticuerpos anti-GMP, velocidad de sedimentación, inmunofijación o inmunoelectroforesis de las proteínas del suero, estudios de la función tiroidea que incluyan la hormona tiroideoestimulante, hormona paratiroidea sérica (si el calcio está elevado) y los niveles de vitamina B₁₂. La concentración de CK puede estar discretamente elevada, particularmente al principio de la enfermedad. A los pacientes de más de 50 años y a los fumadores de cualquier edad se les debe practicar una radiografía de tórax. Si se identifica cualquier lesión, se debe determinar el nivel de anticuerpos anti-Hu. Las características clínicas de algunos pacientes sugieren trastornos en las uniones neuromusculares y se pueden beneficiar con las pruebas de los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina o de los canales de calcio regulados por voltaje. Si hay una evidencia química de insuficiencia suprarrenal, es prudente obtener una muestra VLCFA para descartar una posible adrenomieloneuropatía. La ELA de inicio juvenil con manifestaciones clínicas atípicas, como demencia precoz, calambres y temblor, debería instar al médico a realizar un análisis de Hex-A en leucocitos. La edad joven al inicio con fasciculaciones periféricas y ginecomastia debería llevar a la evaluación genética de la expansión de repeticiones de trinucleótidos en el gen del receptor de andrógenos que se encuentra en la

enfermedad de Kennedy. Si existe una historia familiar positiva en una ELA por lo demás característica, es importante asesorar al paciente en la preparación para el análisis de la mutación de *SOD1*. El examen del LCR debe reservarse para casos con manifestaciones indicativas de un proceso infeccioso o infiltrante, como linfoma o meningitis basal, o si se sospecha una CIDP. Para distinguir la ELA de otros procesos neurógenos no existen características específicas en la biopsia muscular, por lo que estas pruebas se deberán reservar para los casos en que haya mayor sospecha de miopatía.

El examen EDX es un arma inestimable en la investigación de la ELA y sus variantes (v. Capítulo 35B). Sirve como auxiliar clínico y es particularmente útil para determinar la presencia y extensión de las enfermedades de las MNI. Nuevamente se insiste en que ninguno de los hallazgos EDX es específico de la ELA, pero pueden reforzar considerablemente el diagnóstico. Además, esta investigación se puede repetir a intervalos para controlar de una manera más objetiva la progresión de la enfermedad. Los estudios de la conducción nerviosa sensitiva dan resultados característicamente normales, a no ser que el paciente tenga una mononeuropatía o polineuropatía coincidente. La conducción motora, según los estudios, puede ser normal, aunque la velocidad de conducción y la amplitud del CMAP pueden estar disminuidas de forma proporcional a la pérdida axonal. No existe evidencia de enlentecimiento de la conducción o de bloqueo, lo que sugiere un trastorno de desmielinización primario. La pérdida intensa de axones motores puede conducir al patrón EDX «sensitivo-normal motor-bajo generalizado», que presagia peor pronóstico.

El examen EMG revela una combinación característica de cambios agudos (ondas positivas elevadas y potenciales de fibrilación) y crónicos (patrón de contracción neurógeno con presencia de unidades motoras de duración y amplitud aumentada y potenciales polifásicos) en una amplia distribución que no está en relación con una raíz única o la distribución periférica del nervio. Habitualmente se identifican potenciales de fasciculación; su ausencia nos inducirá a investigar otras enfermedades. Otros hallazgos comunes incluyen la variación de la amplitud momento-a-momento que indica un deterioro en la estabilidad de la unidad motora, y descargas repetidas conocidas como dobletes. Un hallazgo especial en el EDX es el fenómeno de la mano partida, que en algunos pacientes revela cambios en los músculos laterales de la mano (eminencia tenar) pero conservación relativa de los músculos mediales de la mano (eminencia hipotenar). Los cambios en el EDX se pueden observar con cierta distribución topográfica e idealmente deberían tener lugar en tres o cuatro regiones del neuroeje (bulbar, cervical, torácica y lumbosacra).

Los estudios de neuroimagen del cerebro y de la médula espinal son importantes para descartar trastornos estructurales, inflamatorios o infiltrativos que puedan originar signos de las MNS. Además, la RM del cerebro ponderada en T2 y en densidad de protones puede revelar señales anormales dentro de los tractos motores (especialmente en las cápsulas internas) que se extienden desde la corteza motora hasta el tronco del encéfalo. Se cree que estos cambios representan una degeneración walleriana. Las secuencias de recuperación-inversión con atenuación del líquido y con eco de espín rápido potenciadas en T2 no son tan específicas en su capacidad de detectar cambios en la señal de los tractos corticoespinales. También se puede apreciar una atrofia no específica de la corteza frontal y parietal. Estos cambios de la RM generalmente se ven en pacientes con una ELA definitiva más que en los que tienen una ELA probable o posible. Las técnicas de imagen más nuevas siguen siendo tema de investigación e incluyen índice de transferencia de magnetización y DT. La DT es un fascinante avance porque tiene la capacidad de detectar cambios

de señal antes de la aparición de signos clínicos de las MNS. La espectroscopia por RM es otra herramienta de investigación que puede detectar cambios en la cantidad de metabolitos cerebrales en un volumen dado (vóxel) de tejido cerebral. Las mediciones se expresan como la concentración absoluta de un marcador metabólico llamado TV-acetilaspártato (NAA) o el índice entre NAA y colina o creatina. Se ha detectado una reducción significativa de estos índices en la corteza motora de pacientes con ELA probable o definitiva en comparación con los controles, y las alteraciones de estos niveles cambian con el tiempo (Suh et al, 2002). Los estudios de imagen funcional con tomografía computarizada por emisión de fotón único, tomografía por emisión de positrones o RM funcional dependiente del nivel de oxigenación pueden mostrar una actividad metabólica anormal en áreas motoras y no motoras de la ELA, pero se necesitan más estudios para determinar su papel en la evaluación de la MNS. De forma similar, es necesario seguir investigando para aclarar el papel de la TMS, sola o combinada con DT, en la evaluación del sistema de MNS.

Diagnóstico

En mayo de 1990, en El Escorial, España, la World Federation of Neurology estableció los criterios diagnósticos de la ELA, modificados más tarde en Airlie House, Virginia en 1998 (Brooks et al, 2000). Estos criterios incluyen componentes clínicos, electrodiagnósticos y patológicos. El criterio clínico divide los candidatos en: definitivos, probables, probables con el apoyo del laboratorio, posibles de sospecha, y ELAE basadas en la historia y exámenes minuciosos de cuatro regiones del neuroeje: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra. El propósito al establecer este criterio era el de facilitar la entrada de los candidatos apropiados en los trabajos de investigación clínica, pero se ha demostrado que estos criterios no son aptos para valorar a todos los enfermos de ELA.

Se admite que un paciente tiene una «ELA definitiva» cuando existe evidencia clínica de signos de ambas MNS y MNI en tres o más regiones. «ELA probable» se diagnostica cuando los signos en MNS y MNI se localizan en dos regiones. «ELA posible» supone que un paciente tiene signos de las MNS y MNI en una sola región, o solamente signos de MNS en dos regiones. Además, la «ELA posible» se puede aplicar a los casos con signos de MNI en dos regiones si se detectan rostralmente a los signos de las MNS. La «ELA probable con el apoyo de laboratorio» se refiere a los pacientes que tienen evidencia clínica de ELA posible pero que también tienen evidencias de laboratorio de la existencia de una mayor extensión del compromiso de las MNI (**Tablas 78.9 y 78.10**, disponibles en www.nicp.com). Los exámenes de seguimiento pueden ser beneficiosos para controlar a los pacientes con ELA, ya que la progresión de la enfermedad puede desplazar al paciente a otra categoría, que no solamente ofrezca más claridad diagnóstica sino que además permita la entrada del paciente en programas de investigación.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la ELA es muy extenso; los signos y síntomas motores pueden presentarse en muchas otras enfermedades neurológicas y sistémicas. Como no existen marcadores diagnósticos específicos de la ELA, es esencial diferenciar todas las demás enfermedades de las motoneuronas que puedan producir signos y síntomas de las MNS, de las MNI, o de ambas a la vez. Se puede intentar una aproximación anatómica considerando de qué forma la ELA pue-

de asemejarse a otros trastornos del cerebro, tronco encefálico, médula espinal, células del asta anterior, raíz nerviosa, nervios periféricos, uniones neuromusculares y músculos. Otra forma es considerar el problema en términos de presentación: ¿solamente están dañadas las MNS, solamente las MNI, ambas a la vez, o bulbar solamente?, ¿existen características atípicas, como una alteración sensitiva o vesical importante que sugieran otro diagnóstico? Por ejemplo, cuando la afectación de las MNS sea destacada, se debe pensar en la ELP, las paraparesias espásticas o la HAM, mientras que las afecciones exclusivas de las MNI sugieren la consideración de la AMP, la MMNCB, la SMA del adulto, síndrome miasténico de Lambert-Eaton o la enfermedad de Kennedy.

La espondilosis cervical grave puede invadir la médula espinal y las raíces de los nervios, presentando signos tanto de las MNS como de las MNI. Como el dolor, la vejiga espástica y los signos de la columna posterior no siempre están presentes, en estas ocasiones pueden ser necesarios el EMG y la neuroimagen para diferenciar la espondilosis de la ELA. La neuroimagen es de un valor incalculable para valorar otros trastornos del tronco encefálico y la médula espinal que puedan imitar aparentemente ciertas características de la ELA, como los tumores intrínsecos o extrínsecos, los meningiomas del agujero occipital, la siringobulbia y la siringomielia. La esclerosis múltiple se presenta habitualmente con signos de las MNS, pero en raras ocasiones aparecen signos de las MNI cuando las zonas de salida de las raíces ventrales se ven afectadas por placas de desmielinización. La neuroimagen y la punción lumbar establecen la distinción entre ambas situaciones. La CIDP se puede manifestar como un trastorno predominante de las MNI, pero algunos pacientes tienen asimismo lesiones desmielinizantes en el SNC que originan signos sobreañadidos de MNS.

Puede resultar difícil diferenciar la PBP de la miastenia gravis bulbar, incluso los estudios de estimulación repetida y las pruebas de anticuerpos en suero contra los receptores de acetilcolina pueden ser negativos en el caso de la miastenia gravis bulbar. Sin embargo, los exámenes de seguimiento revelan de forma habitual la naturaleza progresivamente insidiosa del trastorno de las motoneuronas. Los síntomas bulbares de la ELA se pueden confundir con el embolismo del tronco encefálico, pero la naturaleza progresiva de los síntomas bulbares y las imágenes de RM negativas del tronco encefálico sirven para aclarar el panorama. En raras ocasiones, el aumento del tono, la disartria y la sialorrea de la enfermedad de Parkinson la pueden confundir con la ELA. Sin embargo, en el primer caso, la respuesta característica a la L-dopa y el temblor son predominantes. La atrofia multisistémica se presenta con una combinación de signos de las MNS y las MNI, junto con disartria y disfagia. Sin embargo, la ataxia cerebelosa, los movimientos oculares anormales, los trastornos de los esfínteres y la disautonomía acostumbra a ser características destacadas. La SCA tipos 1 y 2 (enfermedad de Machado-Joseph) también se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. Otras enfermedades que remedan la ELA incluyen la deficiencia de Hex-A del adulto, la adrenomielo-neuropatía y algunos síndromes paraneoplásicos motores. El hipertiroidismo se puede presentar con signos destacados de las MNS, pérdida de peso y fasciculaciones así como con temblor, intolerancia al calor y taquicardia. El hiperparatiroidismo se puede presentar con un trastorno de las MNI e incluso con una alteración miopática similar a la AMP. Tanto el síndrome de las fasciculaciones benignas como el síndrome de las fasciculaciones en forma de calambres pueden ser motivo para investigar la existencia de ELA, aunque estos pacientes no tienen ningún otro signo ni síntoma que haga sospechar un amplio y progresivo trastorno de las motoneuronas.

Tratamiento

Véanse las Tablas 78.11 y 78.12.

Presentación del diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica. El primer paso en el tratamiento de la ELA es la presentación del diagnóstico de una forma caritativa e informativa a la vez. Muchos pacientes tienen dificultades en absorber la información en la primera visita; por ello se requiere en muchas ocasiones planificar una segunda cita al poco tiempo de la primera. En el momento adecuado, es importante ofrecer normas, como avanzar las directrices y principios que deben regir los cuidados de la fase terminal. Proporcionar información sobre los progresos de las investigaciones, las nuevas medicaciones disponibles y la posibilidad de participar activamente en los ensayos clínicos pueden mantener la esperanza de los pacientes (Miller et al, 1999). Debido a la grave naturaleza del diagnóstico, es importante facilitar una segunda opinión si así se solicita.

Medicaciones específicas. En 1996, la United States Food and Drug Administration (FAD) aprobó el riluzol como el primer fármaco específico para el tratamiento de la ELA. Se cree que la función principal es la de un antiglutamatérgico, si bien su mecanismo de acción todavía no es del todo conocido. Los dos estudios que permitieron la aprobación del riluzol demostraban que la supervivencia era significativamente mayor en los pacientes con ELA que tomaban 50 mg de riluzol dos veces al día, en comparación con los que tomaban placebo, aunque esta beneficiosa supervivencia era sólo discreta y desproporcionada en la enfermedad de comienzo bulbar. Un posterior metaanálisis sistemático de tres estudios aleatorizados realizados en poblaciones de Bélgica y Francia ha demostrado una elevación significativa de la supervivencia a los 6, 9, 12 y 15 meses, pero no a los 3 o 18 meses. La prolongación media de la supervivencia se calculó solamente en 2 meses. Sin embargo, estudios no controlados en otras poblaciones que fueron seguidas durante largos períodos de tiempo, han registrado beneficios de supervivencia de hasta 20 meses (Miller et al, 2002). En un metaanálisis de Cochrane de ensayos controlados de riluzol se ha observado que 100 mg/día producen un aumento del 9% en la probabilidad de supervivencia durante 1 año. Los efectos colaterales son relativamente infrecuentes y menores, con la aparición de fatiga, alteraciones gastrointestinales y mareos. Además las pruebas de función hepática revelan aumento de transaminasas. Para minimizar los efectos colaterales, recomendamos 50 mg diarios

por la noche y, después de 1 o 2 semanas, el paciente puede aumentar la dosis hasta la de mantenimiento de 50 mg dos veces al día. No todos los pacientes con ELA se tratan con riluzol; el coste del fármaco es uno de los principales factores a este respecto.

En los trabajos de investigación se han valorado varias sustancias con actividad antiglutamatérgica, como la lamotrigina, aminoácidos de cadena ramificada, topiramato, dextrometorfan y gabapentina. Ninguno de ellos ha proporcionado beneficios clínicos, si bien el dextrometorfan-quinidina ha demostrado poseer algún efecto beneficioso en el tratamiento de la labilidad emocional pseudobulbar. También se han ensayado otra serie de fármacos con propiedades antioxidantes y/o neuroprotectoras en el tratamiento de la ELA, como el L-deprenilo, /V-acetilcisteína y los bloqueadores de los canales del calcio, pero no se ha podido comprobar ningún beneficio en su aplicación en pequeños ensayos clínicos. Los factores neurotróficos forman un grupo heterogéneo de péptidos básicamente pertenecientes a la familia de las citocinas, producidos en cantidades regulares en varios tejidos y con un importante papel en la proliferación celular, diferenciación, mantenimiento, maduración y reparación. Se han investigado varios factores neurotróficos recombinantes en estudios de confianza, como el factor neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1, miotrofina) y el factor neurotrófico derivado de las células gliales. Los resultados en general han sido desalentadores y no se han conseguido niveles históricos adecuados, además de causar efectos secundarios desagradables. Actualmente se está estudiando el polipéptido IGF-1 en un ensayo de fase III. El xaliproden (Sanofi SR57746A), una nueva pequeña molécula no peptídica con propiedades neurotróficas y neuroprotectoras, es prometedor por su buena penetración en el SNC después de la administración oral, pero en dos grandes ensayos de fase III no se observó un efecto sobre la supervivencia suficiente para justificar su uso clínico.

Muchos pacientes con ELA han tomado creatina, un componente muscular natural importante en la función mitocondrial que existe como suplemento sin receta en tiendas de productos naturales. A pesar de pruebas experimentales de que la creatina mejoró la función motora en modelos de animales transgénicos para el *SOD1* de ELA, no se observó ningún beneficio cuando se estudió en humanos. Siguen los esfuerzos para encontrar nuevos fármacos y nuevas técnicas para el tratamiento específico de la ELA, incluidos nuevos compuestos pequeños, terapia con células madre, terapia génica y fármacos combinados. Algunos de los fármacos en estudio se usan en otras áreas de la medicina: CoQ10, minociclina y ceftriaxona, por ejemplo, se están estudiando en ensayos de fase III.

Tratamiento sintomático agresivo. Aunque la farmacoterapia específica todavía está muy limitada en el tratamiento de la ELA, el tratamiento sintomático puede mejorar sustancialmente los síntomas y el malestar del paciente. En la Tabla 78.12 se resumen los tratamientos sintomáticos farmacológicos y no farmacológicos específicos (Miller et al, 1999).

Actuación de un equipo multidisciplinario clínico en la esclerosis lateral amiotrófica. La atención de los pacientes con ELA se ha vuelto extraordinariamente compleja. En consecuencia, muchos pacientes prefieren los cuidados de un equipo multidisciplinario en un centro especializado en ELA antes que el tratamiento practicado por un solo médico. El equipo acostumbra a estar formado por neurólogos, una coordinadora de enfermería, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, dietistas, especialistas del lenguaje y asistentes sociales.

TABLA 78.11

Atención integral y tratamiento de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

- Presentación del diagnóstico de ELA
- Farmacoterapia específica
- Tratamiento sintomático
- Equipo para el abordaje clínico de la ELA
- Consideraciones éticas y legales
- Rehabilitación física
- Control del lenguaje y la comunicación
- Cuidados nutricionales
- Cuidados respiratorios
- Cuidados en domicilio y residencias

ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

TABLA 78.12 Tratamiento sintomático de la esclerosis lateral amiotrófica		
SÍNTOMAS	FARMACOTERAPIA	OTROS TRATAMIENTOS
Fatiga	Bromuro de prlidostigmina Antidepresivos Metilfenidato Amantadina Modafinilo	Energía conservada Modificación laboral Estudio del sueño: BiPAP si anormal
Espasticidad	Baclofeno Tizanldina Dantroleno sódico Diazepam	Fisioterapia Ejercicios de amplitud de movimientos Inyecciones de toxina botulínica
Contractura mandibular Calambres	Benzodiazepinas Sulfato de quinina Baclofeno Vitamina E Clonazepam	Inyecciones de toxina botulínica en los maseteros Masaje Fisioterapia
Fasciculaciones Sialorrea	Carbamazepina Sulfato de hiosciamina Difenhldramina Parche de escopolamina Glucopirrolato Atropina ADT	Control Máquina de succión Inyección de toxina botulínica en glándulas salivales Radioterapia de glándula parótida
Llanto o risa pseudobulbares	ADT ISRS L-dopa/carbidopa Litio Mirtazepina Venlafaxina Quindina/dextrometorfano	
Espujo espeso	Guaifenesina Al-acetilcisteína nebulizada Sero salino nebulizado Propranolol Cisaprida	Insuflación-exsuflación Terapia de oscilación de pared torácica de alto flujo Humidificador por vapor frío
Aspiración		Modificar la consistencia de los alimentos Traqueostomía Laringectomía modificada y derivación traqueal Ejercicios de amplitud de movimientos Calor Asesoramiento Encuentros con grupos de apoyo; psiquiatría
Dolores articulares	Fármacos antiInflamatorios Analgésicos ADT ISRS Venlafaxina Mirtazepina Bupropión Tartrato de zolpidem	
Depresión		
Insomnio		Almohadilla con presión de aire/colchón de gel Presión respiratoria positiva no Invasiva si es adecuado
Laringospasmo Insuficiencia respiratoria	Lorazepam Opiáceos ADT Lorazepam sublingual Broncodilatadores Sulfato de morfina	
Estreñimiento	Aumento de líquidos orales Metamucilo Supositorios de dulcored Lactosa y otros laxantes	Hospitalización en cama Ventilación nocturna no Invasiva Ejercicios «Pudín laxante»: zumo de ciruelas, ciruelas, compota de manzana, salvado

ADT: antidepresivos tricíclicos; IPPB: presión respiratoria positiva intermitente; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Los neumólogos y otros profesionales de la salud pueden, asimismo, ser de utilidad. Según esta concepción holística, el objetivo es mantener la independencia física tanto tiempo como sea posible y proporcionar soporte psicosocial a los pacientes y sus familias.

Voluntades anticipadas. La ELA es casi de forma invariable un trastorno de progresión lenta y terminal. Por ello los médicos, poco tiempo después de confirmado el diagnóstico, deben plantear temas como el testamento vital y el poder notarial permanente para asuntos

médicos para que el enfermo y la familia puedan prepararse. Sin embargo, se debe insistir en que estas decisiones no son definitivas e incluso se pueden cambiar en algún momento. Por otra parte, hay que tener en cuenta que algunos pacientes no desean ni pueden tomar tales decisiones.

Rehabilitación física. El principal objetivo de la rehabilitación en los enfermos de ELA es mejorar la capacidad de desarrollar las actividades de la vida diaria tanto tiempo como sea posible sin causar un esfuerzo emocional o físico innecesario. La fisioterapia también previene las complicaciones secundarias a la falta de uso y a la inmovilización de los músculos, como el hombro congelado. Se emplean varias clases de ejercicios para mantener la fuerza, la resistencia y la amplitud del movimiento. Actualmente se considera que los ejercicios de los músculos enfermos de ELA que alcanzan el punto de fatiga pueden ser perjudiciales, aunque todavía puede leerse su aplicación en la literatura médica. La terapia ocupacional es otro componente valioso del equipo de cuidados de la ELA. Se emplean una serie de dispositivos adaptativos y asistenciales para optimizar la movilidad y la comodidad para poder realizar las actividades diarias. Por ejemplo, los andadores, sillas de ruedas, corsés, férulas ortopédicas y collarines son útiles para el tratamiento de las muñecas caídas, pie caído, cabeza caída y la inestabilidad de la marcha. El éxito de la rehabilitación requiere asimismo una valoración del entorno de la casa y la preparación de una adecuación y modificación del hogar para que el paciente pueda conservar fácilmente su independencia y seguridad.

Control del lenguaje y la comunicación. La disfunción del lenguaje y la comunicación es, probablemente, uno de los factores más importantes en la reducción de la calidad de vida de los enfermos de ELA. Sería ideal que los especialistas del lenguaje y la comunicación realizaran una valoración poco después de establecer el diagnóstico para que el paciente pueda mantener una comunicación independiente el mayor tiempo posible. Por tanto, es necesario realizar un seguimiento a intervalos regulares. La evaluación y la asistencia deben incluir varios elementos:

- Paso 1. Maximizarlas estrategias de inteligibilidad (p. ej., enseñando al paciente a hablar lentamente y cara a cara).
- Paso 2. Introducir técnicas de conservación de energía.
- Paso 3. Entrenar al acompañante principal del paciente para la escucha y la comunicación.
- Paso 4. Introducir técnicas no verbales (gestos y otros signos de lenguaje corporal).
- Paso 5. Incorporar dispositivos asistenciales (como prótesis palatinas) y técnicas para incrementar la comunicación.
- Paso 6. Referencia a profesionales del lenguaje para una valoración completa de la comunicación.

Existen numerosos dispositivos para la comunicación que varían en sofisticación y complejidad, desde los simples artilugios mecánicos, relativamente baratos, como las pizarras de dibujo o con alfabeto incorporado, hasta los ingenios electrónicos especializados, como el sintetizador de voz.

Cuidados nutricionales. La disfagia y la aspiración son complicaciones molestas y peligrosas de la ELA y particularmente predominantes en la variedad de comienzo bulbar. Como la ingestión oral va declinando progresivamente, existe una pérdida de peso acelerada junto con malnutrición, que no solamente agrava la debilidad muscu-

lar sino que también acorta la supervivencia. Por consiguiente, en los pacientes con ELA se debe valorar cuidadosamente el estado nutricional en cada visita. Uno de los mejores indicadores de una alteración en el estado nutricional es el cambio de peso corporal. Asimismo, la historia detallada de la ingesta oral es importante, anotando si el paciente tose o no y si se atraganta al deglutir, o si ha aumentado la duración de las comidas o hay una incapacidad para finalizarlas. Aunque los médicos pueden confeccionar una historia semejante, en muchas ocasiones será de más utilidad la valoración por un dietista experimentado. Inicialmente, los pacientes podrían modificar la textura y la forma de su alimentación y emplear suplementos alimenticios altos en calorías, pero en ocasiones estas medidas son insuficientes para mantener su peso, y se vuelve imperativa la alimentación activa por intubación enteral.

La gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) es un tipo de procedimiento quirúrgico menor que no solamente mejora la calidad de vida, sino que también prolonga varios meses la supervivencia. Se trata de una cirugía relativamente sencilla para los pacientes sanos con disfagia, pero los pacientes con ELA ofrecen unas dificultades particulares y, a menudo, presentan insuficiencia respiratoria que complica el procedimiento. La PEG radiológica es un método alternativo, pero aún no es de uso extendido. Los ALS Practice Parameters aconsejan la colocación de un tubo de PEG en los casos de disfagia, en pacientes que den consentimiento y cuya capacidad vital forzada calculada sea superior al 50% (Miller et al, 1999). Sin embargo, se ha demostrado recientemente en pequeñas series de pacientes que la PEG se puede practicar en pacientes con capacidad vital forzada calculada inferior al 50% siempre que durante el procedimiento se emplee presión de ventilación positiva no invasiva (Gregory et al, 2002). Es importante tener en cuenta que los pacientes con PEG pueden continuar alimentándose por la boca, y que el propósito de la alimentación enteral es proporcionar calorías y fluidos, y no solamente prevenir la aspiración. De hecho, la aspiración es un riesgo continuo a pesar de la inserción del tubo de PEG, y si la aspiración repetida de contenidos de PEG se convierte en un problema persistente se puede recurrir a la yeyunostomía enteral percutánea, que reduce (aunque no elimina completamente) el riesgo o una traqueostomía.

Cuidados respiratorios. La insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de muerte en la ELA. De hecho, la ELA de comienzo con disnea presenta dificultades respiratorias obvias, y por esta razón alberga un pronóstico particularmente peor. No obstante, es importante informar al paciente y a los miembros de su familia de que casi todas las formas de ELA pueden complicarse eventualmente por insuficiencia respiratoria, aunque los síntomas puedan permanecer ocultos durante mucho tiempo en el curso de la enfermedad. El paciente debe comprender que aunque la ventilación con presión positiva a través de una traqueostomía puede prolongar la vida indefinidamente, no tiene ningún efecto sobre la enfermedad en sí misma. En realidad, el hecho de prolongar el curso natural de la enfermedad acentúa la posibilidad de que aparezcan síntomas atípicos, como demencia, alteraciones visuales, pérdidas sensitivas e incontinencia. Muchos pacientes y sus médicos optan por ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI). Una técnica consistente en una modalidad de ventilación mecánica asistida con dos niveles de presión positiva continua en las vías aéreas, ha mostrado retrasar el declive de la función pulmonar, mejora los síntomas y prolonga la supervivencia (Aboussouan et al, 2001; Kleopa et al, 1999). La recomendación común es que los pacientes reciban VPPNI cuando se instaure la disnea, cuando la capacidad vital forzada es menor del 50% calculado, o cuando aparece un rápido índice de la debilidad progresiva y la atrofia de los músculos periorales puede, en

ocasiones, impedir el empleo de la mascarilla de VPPNI; en estos casos pueden ser de utilidad los aplicadores nasales, que generalmente se toleran mejor en todas las circunstancias. Por otra parte, la VPPNI no prolonga la vida indefinidamente, y la falta de expresión facial de estos pacientes dificulta comprender cuándo se debe emplear la ventilación invasiva. Cuando se ha tomado la decisión de suprimir la ventilación asistida o cuando los medios no invasivos de ventilación asistida son insuficientes, es imperativo poner en marcha todos los métodos paliativos humanitarios efectivos terminales. Se prescribirán cuidados paliativos y dosis razonables de opiáceos, oxígeno y ansiolíticos con el objeto de que el paciente viva sus últimos días con dignidad y la máxima tranquilidad posible.

Cuidados en el domicilio y residencias. Cuando el estado de los pacientes se deteriora, se requiere la atención domiciliaria o la alternativa de ingresarlo en un centro especializado. Es precisa una estrecha colaboración entre los pacientes, sus cuidadores, las enfermeras de cuidados generales e idealmente del equipo clínico de ELA para conseguir unos resultados efectivos y satisfactorios. Cuando un paciente no tiene cuidador, se debe escoger otro sitio distinto al domicilio para ofrecerle los cuidados necesarios. La atención en las residencias proporciona cuidados paliativos sumamente eficaces para el paciente y su familia. Es muy importante que la filosofía de la residencia respete la vida de los pacientes que están en fase terminal de la enfermedad para que puedan mantener el mayor grado posible de independencia y dignidad.

Esclerosis lateral amiotrófica familiar

El 5-10% de todas las ELA son hereditarias y se conocen como ELA familiar. Es muy posible que la verdadera frecuencia de la ELAF esté infraestimada; para identificar un miembro afectado de la familia hace falta una historia familiar muy detallada y la penetrancia reducida puede explicar algunos casos de enfermedad aparentemente esporádica. Son formas autosómicas dominantes, autosómicas recesivas y dominantes ligadas al cromosoma X, algunas de inicio juvenil y otras de inicio adulto (v. Tabla 78.8). La presentación clínica varía considerablemente, no sólo en cuanto a la edad y el lugar de inicio, sino también en cuanto a la duración de la enfermedad. La ELAF se clasifica actualmente como ELA-1 a ELA-8. Se ha descrito una ELA dominante ligada al cromosoma X, con una combinación de signos de MNI y MNS, encontrándose el *locus* del gen en el cromosoma Xp11-Xq12 (Siddique y Dellefave, 2006).

ELA-1

La ELA-1 es una forma de trastorno de las motoneuronas de inicio tardío (normalmente después de los 30 años) que explica del 15 al 20% de todos los casos de ELAF (y, por tanto, 1-2% de todas las ELA). Se asocia a mutaciones en el gen que codifica la superóxido dismutasa 1 (SOD1) localizada en el cromosoma 21 q21. La mayoría de casos se heredan de forma autosómica dominante, pero también se ha identificado una variante recesiva. Hay tres isoenzimas de la SOD, llamadas SOD1, SOD2 y SOD3. La primera, SOD1, es una enzima citosólica que elimina derivados de radicales libres de la respiración oxidativa. Ni la SOD2 mitocondrial ni la SOD3 extracelular parecen ser directamente patogénicas en la ELA humana.

La SOD1 es una proteína homodimérica de 32-kDa codificada por un gen que contiene cinco exones localizados en el cromosoma 21. Cada monómero contiene un átomo de cobre y uno de zinc. El zinc

mantiene la formación de dímeros, que duplican la actividad de la dismutasa. Sin embargo, es el cobre del lugar activo el que es importante en la catalización de la conversión de O_2 a H_2O_2 y O_2 . La SOD1 se expresa ubicuamente en cada célula de cada organismo eucariota, y su secuencia y estructura están muy conservadas. La importancia biológica de esta proteína también se evidencia por su gran abundancia en algunas células; representa hasta el 1% de todas las proteínas del SNC.

Hasta ahora se han encontrado más de 110 mutaciones puntuales distintas en los cinco exones del gen *SOD1*; la mayoría son mutaciones de sentido erróneo que suelen dar lugar a la incorporación de un aminoácido erróneo en el producto génico. En la ELAF también se han detectado mutaciones de unión de corte y empalme, delecciones e inserciones.

No se ha demostrado un simple patrón de pérdida de la función enzimática en la ELAF asociada a *SOD1*. Las proteínas imitantes de SOD1 con frecuencia son inestables, pero la actividad enzimática de la SOD1 total se correlaciona mal con la gravedad de la ELAF y ratones con genes inactivados para SOD1 (animales genomanipulados para que nazcan sin proteínas SOD1) no tienen una enfermedad de la motoneurona. La ausencia de asociación entre la actividad enzimática y la presencia de la enfermedad han llevado a la hipótesis alternativa de que existe una ganancia tóxica de función en el *SOD1* mutado. La confirmación de esta teoría procede de estudios de cultivos celulares y animales transgénicos. Las propiedades tóxicas ganadas en la enfermedad humana pueden derivar de uno o varios procesos (Cleveland y Rothstein, 2001).

La conformación alterada del lugar activo de unión al cobre en la proteína SOD1 mutante puede generar estrés oxidativo por interacción con sustratos aberrantes como peróxido de hidrógeno y peroxinitrito. Muchas de las mutaciones de la *SOD1*, como la mutación más común, A4V, se deben a una pérdida de zinc de la *SOD1*. La SOD1 mutante deficiente en zinc puede inducir una nitración perjudicial de residuos de tirosina en proteínas intracelulares clave y, por tanto, desencadenar una apoptosis celular de las motoneuronas. Parece que esta SOD1 deficiente en zinc necesita cobre y no depende de la formación de agregados de *SOD1* (Beckman, 2006).

Las proteínas SOD1 mutantes se aglutinan y forman agregados intracelulares. Se ha propuesto que estos agregados pueden interferir en la descomposición de los proteosomas de proteínas ubiquinadas o alterar el transporte axonal de varias sustancias. Sin embargo, en algunos modelos de ratón con mutación de *SOD1*, la formación de agregados no causa la muerte de las motoneuronas. Una teoría alternativa es que la formación de agregados en la ELA, como en otros trastornos como enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, puede representar realmente un esfuerzo de la parte de la célula para protegerla de la toxicidad.

Las mutaciones de *SOD1* pueden catalizar la inactivación de GLT1 y, por tanto, causar una lesión celular excitotóxica por entrada excesiva de calcio en las motoneuronas. La *SOD1* mutante también puede alterar la homeostasis del calcio por alteración de la función mitocondrial.

La investigación *in vitro* e *in vivo* muestra que la proteína SOD1 mutante se asocia a una mayor muerte celular programada (apoptosis). En ratones transgénicos con mutaciones de la SOD1 se ha observado una expresión aumentada de miembros preapoptóticos y una expresión reducida de miembros antiapoptóticos de la familia bcl-2. Además, se han demostrado caspasas activadas, los efectores de la apoptosis, en células del asta anterior de ratones transgénicos para el *SOD1* y en tejido humano con ELA. Se ha observado que un inhibidor experimental no selectivo de la caspasa, llamado *zVAD-fluorometil cetona*, prolonga la supervivencia y mejora el rendimiento motor

en ratones con mutación del *SOD1*. La activación de caspasa 1 puede ser un paso crítico en la muerte de la célula y de las células circundantes. En un ensayo de tratamiento se está estudiando la minociclina, con efectos inhibidores sobre la actividad de la caspasa 1.

Existe un alto grado de variabilidad fenotípica en la expresión de ELAF asociada a *SOD1*, no sólo entre familias diferentes sino también entre individuos de la misma familia. Además, la penetrancia es bastante variable y depende de la edad. En general, el diagnóstico de la ELAF puede establecerse sólo por el hecho de que otros familiares de generaciones sucesivas sufran o sufrieran ELA. Las manifestaciones clínicas de pacientes con ELA se superponen considerablemente con las de los pacientes con ELAE, pero puede haber algunas diferencias entre ambas. Por ejemplo, la ELAF se inicia en las piernas, mientras que el inicio bulbar es infrecuente. La edad media de inicio de la ELAF es de unos 46 años, antes que la ELAE (65-74 años); la relación hombre/mujer es de 1:1 en la ELAF, pero de 1,2 a 1,4:1 en la ELAE. El análisis neuropatológico de la ELAF muestra una afectación frecuente de las columnas posteriores, aunque normalmente no se encuentran signos clínicos de este cambio patológico.

Los signos clínicos son con frecuencia estereotípicos en algunas familias. Por ejemplo, los dos mutaciones más comunes, la sustitución de alanina por valina en el codón 4 del exón 1 (A4V) y la sustitución de histidina por arginina en el codón 43 del exón 2 (H43R), se asocian a una rápida progresión y la mayoría de pacientes muere en 1 año. Por el contrario, otras mutaciones, como la sustitución de histidina por arginina en el codón 46 del exón 2 (H46R) y la sustitución de glicina por arginina en el codón 37 del exón 2 (G37R), se asocian a una enfermedad de más de 15 años de media de duración. La ELAF relacionada con *SOD1* que se manifiesta con signos de MNI se asocia a una mutación en la que la leucina es sustituida por valina en el codón 84 del exón 4 (L84V).

La sustitución de ácido aspártico por alanina en el codón 90 del exón 4 (D90A) del gen *SOD1* puede causar una ELAF autosómica dominante y recesiva. Aunque encontrada en todo el mundo, la ELAF D90A es especialmente prevalente en países escandinavos, donde se ha identificado un efecto fundador común (Andersen et al, 1996). En los países escandinavos, el patrón de herencia es autosómico recesivo y sólo los homocigotos están clínicamente afectados. Los pacientes pueden tener manifestaciones atípicas como síntomas sensitivos, urgencia urinaria, úlceras de decúbito, disfunción de la columna posterior y, ocasionalmente, ataxia. Se han estudiado familias D90A no escandinavas en quienes el patrón hereditario es autosómico dominante en Europa y Estados Unidos. En estas familias, la enfermedad se produce en el estado heterocigoto, lo que sugiere que los escandinavos pueden tener un factor protector genético en una o las dos copias del gen que asegura una función celular normal hasta que se afectan los dos alelos.

ELA-2

La ELA-2 es un trastorno infrecuente heredado de forma recesiva localizado en un gen del cromosoma 2q33 que codifica una nueva proteína llamada *alsina*. El análisis de las familias originales reveló que todos los casos se debían a un producto de proteína truncadora por mutaciones del marco de lectura o sin sentido, pero ahora se sabe que también se producen mutaciones de sentido erróneo. Esta ELA juvenil se describió originalmente en familias cosanguíneas de Túnez, pero también se ha descubierto en familias de Arabia Saudita y Kuwait. El fenotipo de este trastorno varía según la familia de origen. En la familia tunecina, se presenta como un trastorno tipo ELA lenta-

mente progresivo, con una edad media de inicio de 12 años; en la familia kuwaití, el fenotipo es similar a la ELP de inicio precoz. El análisis de homología de secuencia de esta proteína sugiere que es un factor de intercambio de nucleótido guanina para Rab 5 y, por tanto, es importante en la señalización celular intracelular, la dinámica endosómica, el tráfico mitocondrial y la organización del citoesqueleto. A diferencia de la teoría de la ganancia tóxica de la función sobre la patogenia de la ELA-1, parece que la pérdida de función del producto génico causa la lesión selectiva, y la disfunción, de los tractos corticoespinales en la ELA-2. El corte y empalme alterno del gen *alsina* produce transcritos largos y cortos. Las mutaciones del marco de lectura y sin sentido causan un fenotipo ELA cuando existe una pérdida homocigota en las formas corta y larga, mientras que la presentación de la ELP se produce con una pérdida homocigota sólo de la forma larga. Las mutaciones de sentido erróneo pueden causar un producto proteico inestable o dar lugar a un producto proteico que es un tóxico directo celular a través de la regulación aberrante de la vía apoptótica. Algunas mutaciones del gen *alsina* también dan lugar a una paraparesia espástica hereditaria ascendente infantil, que demuestra la relación entre la ELA y enfermedades de la motoneurona relacionadas (Eymand-Pierre et al, 2006; Panzeri et al, 2006).

ELA-3 a ELA-8

La ELA-3 describe a una gran familia europea con ELA autosómica dominante del adulto relacionada con el cromosoma 18q21 (Hand et al, 2002). Aún no se ha identificado el gen de este trastorno. La ELA-4 es una amiotrofia distal lentamente progresiva de inicio juvenil, con signos de la MNS, pero sin manifestaciones bulbares. Está causada por mutaciones en el gen *senatxina* en el cromosoma 9q34, que tiene un dominio helicasa ADN/ARN, sugiriendo un papel en la reparación del ADN y el procesamiento del ARN. Las mutaciones de este mismo gen también causan un trastorno autosómico recesivo llamado apraxia oculomotora y ataxia cerebelosa. La ELA-5 es una ELA recesiva juvenil que se ha descrito en familias norteafricanas y europeas. El síndrome clínico es similar a la ELAE, excepto por la edad de inicio más joven. Se ha relacionado con el cromosoma 15q15-q22, aunque no se ha identificado el gen patogénico. La ELA-6 es una infrecuente ELA autosómica dominante relacionada con el cromosoma 16q12 que también puede asociarse a DFT y alucinaciones. La ELA-7 es un trastorno autosómico dominante infrecuente de inicio tardío relacionado con el cromosoma 20p11. La causa de la ELA-8 es una mutación en el gen *VAPB* (proteína asociada al tráfico de vesículas) en el cromosoma 20q13.3. La presentación clínica tiene una heterogeneidad bastante acusada. Algunos pacientes desarrollan un cuadro tipo ELA lentamente progresivo, con temblor importante e inicio entre los 31 y 45 años de edad, mientras que otros presentan SMA de inicio tardío o una ELA grave, rápidamente progresiva (Nishimura et al, 2004). Aunque no clasificada formalmente como una ELAF (se ha descrito como una atrofia muscular espinobulbar), es aparente que las mutaciones en la subunidad p150Glued del gen *diactina* pueden causar cuadros clínicos similares a la ELA. Además, no siempre se evidencia una historia familiar (Munch et al, 2004). La *diactina* 1 es un componente vital del complejo motor dineína-diactina y es importante en el transporte axonal retrógrado. Puls et al (2005) han descrito un trastorno de las MNI causado por una mutación en la subunidad p150Glued de la *diactina* 1. El fenotipo clínico es característico, con parálisis bilateral precoz de las cuerdas vocales, seguido de una afectación evidente de los músculos intrínsecos de la mano (especialmente de la eminencia tenar), piernas y cara.

Complejo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-demencia (esclerosis lateral amiotrófica del Pacífico Occidental)

En 1954, Mulder et al describieron un trastorno caracterizado por una combinación de ELA y parkinsonismo como causa de muerte más frecuente en los adultos nativos de Chamorro, una población de la isla de Guam del Pacífico Occidental. Un trastorno semejante se describió poco después en Nueva Guinea y en la península Kii de Japón, con una incidencia de ELA entre 50 y 150 veces mayor que en otras partes. Clínicamente, cerca del 5% de los pacientes desarrollaban un trastorno predominantemente del tipo de ELA, mientras que el 38% se presentaba principalmente con una combinación de parkinsonismo y demencia. La patología de esta enfermedad inusual guardaba similitudes con la enfermedad de Alzheimer (EA), con pérdida destacada de neuronas del SNC y presencia de abundantes remolinos neurofibrilares tau-inmunorreactivos (hasta el punto que se clasifica como una *tauopatía*). Se ha detectado alfa-sinucleína patológica en la amígdala del tejido cerebral afectado. Se pueden afectar múltiples miembros de una sola familia, y recientemente se ha demostrado que los parientes en primer grado de los enfermos de ELA-PDC tienen un riesgo de padecer la enfermedad significativamente más alto que los controles. A pesar de estas observaciones y de un reciente estudio de asociación genética que implica al gen tau como un gen de susceptibilidad para la ELA-PDC, las evidencias epidemiológicas acumuladas son sumamente sugerentes de que en la patogénesis de la enfermedad el factor medioambiental es más importante que el factor genético. En la patogénesis de la ELA-PDC se han involucrado varias neurotoxinas medioambientales, principalmente las neurotoxinas derivadas de las semillas de la planta nativa *cycas* (Ince y Codd, 2000). Esta semilla contiene [3-metilamino L-alanina (BMAA), un aminoácido reversiblemente tóxico para las motoneuronas corticales y espinales y se piensa que es el producto de la actividad cianobacteriana en las raíces de la palmera *cycas*. Las semillas de *cycas* también contienen una sustancia tóxica llamada *cycasina* que puede actuar sola o asociada a la BMAA para dañar a las motoneuronas. Recientemente se han aislado esterolglucósidos tóxicos de la harina lavada de *cycas*, y se ha demostrado que puede liberar glutamato (Khabazian et al, 2002). Las semillas de *cycas* tienen muchos usos: al oeste de Nueva Guinea y Guam se usa como medicina tópica para lesiones cutáneas y, en Japón, se usa como medicina oral (Spencer et al, 2005). Cox y Sacks (2002) han propuesto un proceso de biomagnificación de las toxinas de *cycas*, debido a la popular práctica en Chamorro de comer murciélagos, los cuales, a su vez, se alimentan de semillas de *cycas*. La incidencia de la variante de la ELA de Guam ha disminuido rápidamente en las últimas décadas, un proceso que se piensa refleja la occidentalización de la región. El descenso de la incidencia de la ELA-PDC podría reflejar la mengua de la población de murciélagos debida al aumento masivo de la caza con armas de fuego experimentada en las décadas siguientes a la Segunda Guerra Mundial (Cox y Sacks, 2002). Sin embargo, se han producido otros cambios sociales y dietéticos en Guam que podrían ser la causa del descenso.

Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)

La enfermedad de Machado-Joseph es un síndrome autosómico dominante cuyo comienzo oscila entre la tercera y la séptima década de la vida. Aunque la característica principal de la enfermedad es la

ataxia cerebelosa, se presentan frecuentemente con espasticidad generalizada y fasciculaciones en cara y lengua. Otros hallazgos característicos incluyen signos extrapiramidales, como distonía y rigidez, ojos protruidos y oftalmoparesia externa progresiva. Los pacientes afectados tienen una expansión doble o triple de un trinucleótido CAG en el gen de la ataxina-3 del cromosoma 14q32.1. La expansión de la repetición de tripletes conduce a un producto genético mutante que contiene un tramo de poliglutamina expandida, la cual se agrega, según parece, a los cuerpos de inclusión neuronales intranucleares interfiriendo con la función del proteosoma celular en la degradación de las proteínas (Schmidt et al, 2002). El fenotipo de la enfermedad de Machado-Joseph también puede presentarse en la SCA2, con ataxia de progresión lenta, retracción palpebral y fasciculaciones faciales. Los pacientes experimentan a menudo pequeñas sacudidas y oftalmoparesia y los reflejos tendinosos profundos pueden estar reducidos o abolidos. La SCA2 está reducida por una expansión de la secuencia de repetición del triplete CAG codificador de poliglutamina en el cromosoma 12q.

Deficiencia de hexosaminidasa A del adulto

La deficiencia de Hex-A del adulto es una gangliosidosis de comienzo tardío de herencia autosómica recesiva (los otros subtipos son el infantil y el juvenil). Los tres subtipos están causados por una acumulación anormal del gangliósido GM₂ en las neuronas debida a una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal. La Hex-A está codificada por un gen del cromosoma 15q23-q24 que normalmente degrada el gangliósido GM₂. Para el estado normal de salud se requiere solamente alrededor del 10% de actividad de la Hex-A, pero en la forma infantil grave de esta enfermedad, también conocida como *enfermedad de Tay-Sachs*, las mutaciones en la subunidad-a de la Hex-A producen una deficiencia completa de la actividad enzimática. Los jóvenes ya adultos con deficiencia de Hex-A, sin embargo, son compuestos heterocigotos con varios grados de actividad enzimática residual, de manera que la deficiencia A es un trastorno de comienzo posterior con una considerable variedad en el fenotipo. Es más común en hombres y en los descendientes de judíos asquenazíes, pero las mujeres y las personas no judías también pueden desarrollar el trastorno.

La forma adulta se inicia de promedio a los 18 años de edad y normalmente se puede presentar como una debilidad progresiva de predominio en los músculos proximales de las extremidades superiores e inferiores (Neudorfer et al, 2005). Algunos pacientes sufren intensos calambres junto con debilidad de los músculos que remedan la SMA. En otros, sin embargo, la combinación de disartria, espasticidad y signos de las MNI recuerdan la ALSA. Posteriormente pueden aparecer signos añadidos sensitivos, cerebelosos, cognitivos, psiquiátricos y de características extrapiramidales. El EDX puede revelar descargas repetidas complejas destacadas y SNAP anormales. Generalmente, esta constelación de signos y síntomas no suele confundirse con la ELA, pero en períodos relativamente tempranos los pacientes con deficiencia de Hex-A pueden presentar como única característica la disfunción del sistema motor. El asesoramiento genético del paciente deberá seguir a la confirmación del diagnóstico después de la investigación en suero y leucocitos de la deficiencia de Hex-A.

Síndrome de Allgrove (síndrome de las 4 A)

El síndrome de las 4 A (síndrome de Allgrove) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente, cuyo nombre se debe a la combinación de alacalia, alacría, insuficiencia adrenocorticotrófica y amiotrofia.

El gen *AAAS* está localizado en el cromosoma 12q13 y codifica una proteína ubiquitaria llamada *aladina*, que se expresa intensamente en el sistema neuroendocrino y puede ser importante en la regulación del ciclo celular, el transporte intracelular de señalización celular y el citoesqueleto celular. El síndrome puede manifestarse desde la primera década de la vida con disfagia e insuficiencia adrenocortical, pero más adelante pueden surgir un amplio rango de problemas neurológicos, como deterioro cognitivo, atrofia óptica, convulsiones, alteración autónoma (boca seca, hipotensión postural y síncope) y amiotrofia espinobulbar (amiotrofia de extremidades y lengua con fasciculaciones de la lengua y signos piramidales) (Kimber et al, 2003).

Demencia frontotemporal autosómica dominante con enfermedad de las motoneuronas

Hasta un 5% de pacientes con ELAE pueden manifestar signos claros de demencia, que generalmente es de tipo frontotemporal. Sin embargo, durante más de 50 años, varios investigadores han señalado que los signos y síntomas de ELA y DFT, en algunas familias, aparecen asociados con una frecuencia creciente. Un análisis de árboles genealógicos identificaba un *locus* en el cromosoma 9q21-22 para la ELA y la DFT autosómicas dominantes. La edad media de comienzo de la enfermedad en estas familias era alrededor de los 54 años (intervalo 40-62 años). Algunos pacientes desarrollan solamente signos y síntomas de ELA, pero otros presentan también conducta inapropiada, impulsividad y, eventualmente, trastornos de la memoria. Los estudios patológicos y de neuroimágenes revelaron atrofia frontotemporal y gliosis confirmada histológicamente, vacuolas, raramente cuerpos de Pick y algunos remolinos neurofibrilares con placas seniles (Hosier et al, 2000). Recientemente, se ha descrito otro *locus* de ELAF y DFT en el cromosoma 9p13.2-21.3 (Vanee et al, 2006). Las mutaciones en la subunidad p150 del gen dinactina causan un síndrome de MNI espinobulbar, pero una de las mutaciones puede causar una ELA o DFT autosómica dominante (Munch et al, 2005). La demencia en la ELA se caracteriza patológicamente por atrofia lobar frontotemporal, espongiosis lineal superficial y degeneración de tractos corticoespinales y células del asta anterior con inclusiones intraneuronales positivas para ubiquitina. Además, existe un depósito de material fibrilar positivo para tau insoluble en neuronas en degeneración, células gliales y hebras neuríticas extraneuronales. Este último hallazgo, detectable en hasta el 75% de todas las ELA (con o sin deterioro cognitivo, aunque menos importante en los que tienen una cognición normal), tiene un interés concreto por la relación conocida entre las mutaciones tau y varias formas de DFT hereditaria ligada al cromosoma 17 (Lomen-Hoerth y Strong, 2006). En este trastorno, el complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (CDDPA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva autosómica dominante descrita en una gran familia irlandonorteamericana (familia Mo) en Estados Unidos, y se caracteriza clínicamente por conducta desinhibida (con ingesta excesiva y conducta sexual inadecuada), cambios de la personalidad, demencia, manifestaciones parkinsonianas y, en dos casos, amiotrofia con fasciculaciones. La autopsia mostró una extensa pérdida neuronal en la sustancia negra, corteza cerebral y asta anterior de la médula espinal, junto con una degeneración esponjosa abundante en los lóbulos temporal y frontal. Investigaciones posteriores identificaron la presencia de cuerpos de inclusión inmunorreactivos a tau en regiones del SNC afectadas. El CDDPA se debe a mutaciones de donante de las zonas de corte y empalme (en la posición +14) en el gen que codifica la proteína tau asociada a microtúbulos. Recientemente se ha descrito otro trastorno familiar relacionado con el cromosoma 17q en una fami-

lia de San Francisco, con una superposición clínica de manifestaciones de ELA, DFT y enfermedad de Parkinson. A pesar de la presencia de cuerpos de inclusión tau, no se han identificado mutaciones en el gen tau (Wilhemsen et al, 2004). Otras familias con DFT autosómica dominante muestran un ligamiento a la misma región en el cromosoma 17 que el gen tau, pero no se asocian con mutaciones en este gen. El examen patológico de algunos de estos trastornos revela cuerpos de inclusión intranucleares neuronales positivos para ubiquitina y negativos para tau, igual que en la ELA (con o sin manifestaciones clínicas de enfermedad de la motoneurona). La investigación ha revelado que las mutaciones en el gen *progranulina*, un gen de factor de crecimiento, causan algunos de estos trastornos de inclusión (Baker et al, 2006; Cruts et al, 2006; Gass et al, 2006).

Enfermedad por inclusiones de poliglucosanos del adulto

La enfermedad de los cuerpos de poliglucosano es muy infrecuente, su comienzo es tardío y la progresión lenta se caracteriza por una combinación de signos de MNS y MNI, declive cognitivo, pérdida sensitiva distal y trastornos de la función vesical e intestinal. La RM del cerebro puede revelar un aumento difuso de señal en la materia blanca en las imágenes en tiempo T2. El diagnóstico se confirma por la presencia de cambios patológicos característicos en el tejido de los nervios periféricos, corteza cerebral, médula espinal y piel. Los axones y las vainas de las células nerviosas contienen inclusiones de poliglucosano ácido peryódico-Schiff-positivos no rodeados de membrana citoplasmática. El examen ultraestructural revela que las inclusiones consisten en filamentos ramificados de 6-8 nm, más abundantes en las fibras mielinizadas. En pacientes judíos asquenazíes (y en 1 paciente judío no asquenazí) la enfermedad estaba producida por mutaciones del gen de la enzima del glucógeno ramificado (*GBE*), con la deficiencia subsiguiente del producto proteico. Sin embargo, la enfermedad de los cuerpos de poliglucosano del adulto se produce en muchas poblaciones diferentes y se ha observado una heterogeneidad molecular considerable en casos, por lo demás característicos, que carecen de mutaciones *GBE*, a pesar de la deficiencia de actividad enzimática (Klein et al, 2004). La reciente (aunque accidental) generación de inclusiones de poliglucosano en los músculos en la rata transgénica manipulada para sobreexpresar glucógeno sintasa, en presencia de niveles normales de enzima de glucógeno ramificado, sugiere que el desequilibrio en las actividades de estas dos enzimas es el posible mecanismo molecular que subyace en este inusual trastorno (Raben et al, 2001). Es interesante el hecho de que en la ELA se pueden ver dos tipos de cuerpos de poliglucosano, los cuerpos de Lafora y los cuerpos amiláceos, aunque ninguno de ellos se considera una característica patológica distintiva.

Enfermedad paraneoplásica de las motoneuronas

Las evidencias demuestran que las enfermedades de las motoneuronas rara vez son fenómenos paraneoplásicos, aunque aún no se excluye la posibilidad de que la ELA y la neoplasia sean asociaciones casuales. En estos casos los pacientes pueden presentar rasgos clásicos de la ELA «espinal» pura o manifestaciones semejantes a la AMP o la ELP. Otras manifestaciones de las motoneuronas pueden presentarse formando sólo parte de un gran síndrome paraneoplásico, como los anticuerpos anti-Hu asociados a encefalomielititis con características atípicas, como disautonomía o ataxia. Desgraciadamente,

muchos trastornos motores paraneoplásicos no responden al tratamiento del tumor subyacente. También se han descrito otros trastornos motores más infrecuentes en asociación con otros cuerpos paraneoplásicos, como el anti-Yo en una paciente con carcinoma de ovario y un nuevo anticuerpo antineuronal en una paciente con cáncer de mama. En el linfoma (tanto en el tipo Hodgkin como en el no Hodgkin), se ha descrito acertadamente un tipo de trastorno de las MNI subagudo, indoloro y progresivo. Los pacientes pueden desarrollar ocasionalmente signos de MNS, y algunos incluso pueden mejorar con el tratamiento del cáncer o espontáneamente. La presencia de concentraciones elevadas de proteínas en el LCR o de una paraproteína en sangre nos impulsará a investigar concienzudamente la presencia de un linfoma. No existen pruebas suficientes que permitan concluir que existe un aumento del riesgo de cáncer en la ELA; no obstante, se ha descrito asimismo una combinación de signos de MNI y MNS en pacientes con cáncer de mama, útero, ovario y de células grandes. Este trastorno de tipo ELA progresa muy rápidamente y no parece responder al tratamiento del tumor subyacente ni a la inmunoterapia. Los signos y síntomas de las MNS que remedan la ELP se presentan raramente en pacientes con tumores de mama y, de hecho, pueden preceder varios meses al diagnóstico del cáncer. En general, se investigará la existencia de un trastorno paraneoplásico cuando existan características atípicas como ataxia, pérdida sensitiva y disautonomía, y sería prudente la exploración de mamas en las mujeres con una presentación de ELP.

Trastorno de la motoneurona asociado al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

En una revisión retrospectiva de 1.700 casos de pacientes infectados por VIH-1 con síntomas neurológicos se identificaron 6 casos que presentaban un síndrome tipo ELA reversible (Moulinier et al, 2001), que representa un riesgo 27 veces mayor de desarrollar un trastorno tipo ELA en esta población concreta de pacientes infectados por VIH-1. En general, los pacientes eran algo más jóvenes que la población normal de ELA, todos menos uno tenían menos de 40 años en el momento del diagnóstico. Se iniciaba característicamente con un patrón monomérico, seguido de una extensión muy rápida a otras regiones en unas semanas. Existían manifestaciones clínicas de afectación de MNS y MNI, con fasciculaciones, calambres y síntomas bulbares. Dos pacientes también tuvieron una demencia rápidamente progresiva, con otros signos indicativos de complejo demencia-sida. No se evidenciaron alteraciones sensitivas ni esfinterianas. Las concentraciones de proteínas en el LCR eran ligeramente mayores a veces y se evidenció una pleocitosis linfocítica en tres pacientes, aunque los restantes resultados analíticos (además de la seropositividad a VIH-1) eran negativos. El EDX reveló un trastorno extenso de las células del asta anterior en ausencia de un bloqueo de conducción desmielinizante y la RM de un paciente mostró un aumento difuso de la señal de la sustancia blanca, indicativo del complejo sida-demencia. En cada caso, la terapia antirretrovírica fue beneficiosa para estabilizar o, en dos casos, curar la enfermedad. No se han identificado casos similares en esta población de estudio concreta desde la introducción de la quimioterapia antirretrovírica de gran actividad en el tratamiento de la infección por VIH. Se hallaron manifestaciones clínicas similares en un paciente de 32 años positivo al VIH que también mostró una respuesta completa a la terapia antirretrovírica. La RM de cerebro mostró una señal aumentada potenciada en T2 en el pedúnculo cerebeloso medio con mínimo realce de contraste. La resolución de los síntomas motores coincidió con una ausencia de VIH

detectable en plasma y LCR. Además, la señal anormal de RM se resolvió casi completamente (MacGowan et al, 2001). Otras formas de VIH también pueden estar relacionadas con la patogenia de la enfermedad de la motoneurona; se describió un síndrome de MNI puro en una mujer seropositiva a VIH-2. En general, existen pruebas suficientes que implican al VIH como causa potencial del trastorno tipo ELA, pero también debe considerarse la posibilidad de una coinfección por VIH en pacientes con una ELA esporádica verdadera.

Bibliografía

- Aboussouan, L. S., Khan, S. U., Arroliga, A. C., et al. 2001, Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on pulmonary function, respiratory muscle strength and arterial blood gases in amyotrophic lateral sclerosis, *Muscle Nerve*, vol. 24, pp. 403-409
- Aggarwal, A., & Nicholson, G. 2002, Detection of preclinical motor neuron loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, pp. 199-201
- Alexander, L. N., Seward, J. F., Santibanez, T. A., et al. 2004, Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States, *JAMA*, vol. 292, pp. 1666-1671
- Aimer, G., Teismann, P., Stevie, Z., et al. 2002, Increased levels of the pro-inflammatory prostaglandin PGE2 in CSF from ALS patients, *Neurology*, vol. 58, pp. 1277-1279
- Andersen, P. M., Forsgren, L., Binger, M., et al. 1996, Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity of Asp90Ala Cu,Zn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients, *Brain*, vol. 119, pp. 1153-1172
- Araujo, A., & Hall, W. W. 2004, Human T-lymphotropic virus type II and neurological disease, *Ann Neurol*, vol. 56, pp. 10-19
- Atsuna, N., Watanabe, H., Ito, M., et al. 2006, Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients, *Brain*, vol. 129, pp. 1446-1455
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., et al. 2006, Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17, *Nature*, vol. 442, pp. 916-919
- Beaulieu, J. M., Kriz, J., & Julien, J. P. 2002, Induction of peripherin expression in subsets of brain neurons after lesion injury or cerebral injury, *Brain Res*, vol. 946, pp. 153-161
- Beck, M., Giess, R., Magnus, T., et al. 2002, Progressive sudomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, pp. 68-70
- Beckman, J. S., & Esteves, A. G. 2006, Superoxide dismutase, oxidative stress, and ALS, in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, edited by H. Mitsumoto, S. Przedborski, & P. H. Gordon, Taylor & Francis Group, New York, pp. 339-354
- Blair, M. A., Ma, S., & Hederá, P. 2006, Mutation in KIF5A can also cause adult-onset hereditary spastic paraplegia, *Neurogenetics*, vol. 7, pp. 47-50
- Bowen, J., Gregory, R., Squier, M., et al. 1996, The post-irradiation lower motor neuron syndrome. Neuronopathy or radiculopathy? *Brain*, vol. 119, pp. 1429-1439
- Brooks, B., Miller, R., Swash, M., et al., for the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. 2000, El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, vol. 1, pp. 293-299, available at www.wfnals.org/Articles/el Escorial/1998.htm
- Brooks, B. R., Thisted, R. A., Appel, S. H., et al. 2005, Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial, *Neurology*, vol. 63, pp. 1364-1370
- Brugman, F., Wokke, J. H., Scheffer, H., et al. 2005, Spastin mutations in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes, *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 865-869
- Cairns, N. J., Grossman, M., & Arnold, S. E. 2004, Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease, *Neurology*, vol. 63, pp. 1376-1384

- Cervenakova, L., Protas, I. I., Hirano, A., et al. 2000, Progressive muscular atrophy variant of familial amyotrophic lateral sclerosis (PMA/ALS), *J Neurol Sci*, vol. 177, pp. 124-130
- Chan, S., Sungu, D. C., Douglas-Akinwande, A., et al. 1999, Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain, *Radiology*, vol. 212, pp. 763-769
- Cleveland, D. W., & Rothstein, J. D. 2001, From Charcot to Lou Gehrig: Deciphering selective motor neuron death in ALS, *Nat Rev Neurosci*, vol. 2, pp. 806-819
- Corcia, P., Mayeux-Portas, V., Khoris, J., et al. 2002, Abnormal SMNI gene copy number 1 is a susceptibility factor for amyotrophic lateral sclerosis, *Ann Neurol*, vol. 51, pp. 243-246
- Cox, P. A., & Sacks, O. W. 2002, Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam, *Neurology*, vol. 58, pp. 956-959
- Cruts, M., Gijssels, I., van der Zee, J., et al. 2006, Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21, *Nature*, vol. 442, pp. 920-924
- Dabby, R., Lange, D. J., Trojaborg, W., et al. 2001, Inclusion body myositis mimicking motor neuron disease, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 1253-1256
- Del Bono, R., Locatelli, F., Corti, S., et al. 2006, Coexistence of CMT-2D and distal SMA -V phenotypes in an Italian family with a GARS gene mutation, *Neurology*, vol. 14, pp. 752-754
- Depienne, C., Tallaksen, C., Lephay, J. Y., et al. 2006, Spastin mutations are frequent in sporadic spastic paraparesis and their spectrum is different from that observed in familial cases, *J Med Genet*, vol. 43, pp. 259-265
- Dubourg, O., Azzedine, H., Ben Yaou, R., et al. 2006, The G526R glycytRNA synthetase gene mutation in distal hereditary motor neuropathy type V, *Neurology*, vol. 66, pp. 1721-1726
- Eymard-Pierre, E., Yamanaka, K., Haeussler, M., et al. 2006, Novel missense mutation in ALS2 gene results in infantile hereditary spastic paraparesis, *Ann Neurol*, vol. 59, pp. 976-980
- Ferrante, M. A., & Wilbourn, A. J. 1997, The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease, *Muscle Nerve*, vol. 20, no. 3, pp. 323-329
- Ferrara, L., Caponnetto, O., Marini, V., et al. 2003, An Italian dominant FALS Leu144Phe SOD1 mutation; genotype-phenotype correlation, *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, vol. 4, pp. 167-170
- Fink, J. K. 2006, Hereditary spastic paraplegia, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 6, pp. 65-76
- Gass, J., Cannon, A., Mackenzie, I. R., et al. 2006, Mutations in the progranulin gene are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration, *Hum Med Genet*, vol. 15, pp. 2988-3001
- Getahun, H., Lambein, F., Vanhooime, M., & Van der Stuft, P. 2002, Pattern and associated factors of the neuropathy epidemic in Ethiopia, *Trap Med Int Health*, vol. 7, pp. 118-124
- Goetz, C. G. 2000, Amyotrophic lateral sclerosis: Early contributions of Jean-Martin Charcot, *Muscle Nerve*, vol. 23, pp. 336-343
- Gonzalez, H., Stibrant Sunnerhagen, H., Sjoberg, I., et al. 2006, Intravenous immunoglobulin for post-polio syndrome: A randomized controlled trial, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 493-500
- Gordon, P. H., Cheng, B., Katz, I. B., et al. 2006, The natural history of primary lateral sclerosis, *Neurology*, no. 5, pp. 624-625
- Gourie-Devi, M., & Nalini, A. 2003, Long-term follow up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy, *Acta Neurol Scand*, vol. 107, pp. 215-220
- Gregory, S., Siderowf, A., Golaszewski, A. L., & McCluskey, L. 2002, Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival, *Neurology*, vol. 58, pp. 485-487
- Hand, C. K., Khoris, J., Salachas, F., et al. 2002, A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis on chromosome 18q, *Am J Hum Genet*, vol. 70, pp. 251-256
- Hirth, D., Iannaccone, S., Heeskerk, J., et al. 2005, Challenges and opportunities in clinical trials for spinal muscular atrophy, *Neurology*, vol. 65, pp. 1352-1357
- Hosier, B. A., Siddique, T., Sapp, P. C., et al. 2000, Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-22, *JAMA*, vol. 284, pp. 1664-1669
- Howard, R. S. 2005, Poliomyelitis and the postpolio syndrome, *BMJ*, vol. 330, pp. 1314-1319
- Ince, P. G., & Codd, G. A. 2005, Return of the cycad hypothesis—Does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. 31, pp. 345-353
- Katz, J. S., Barohn, R. J., Kojan, S., et al. 2002, Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination, *Neurology*, vol. 58, pp. 615-620
- Kaufmann, P., & Mitsumoto, H. 2002, Amyotrophic lateral sclerosis: objective upper motor neuron markers, *Curr Neurol Neurosci Rep*, vol. 2, pp. 55-60
- Kaufmann, P., Pullman, S. L., Shunga, D. C., et al. 2004, Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), *Neurology*, vol. 62, pp. 1753-1757
- Khabazian, I., Bains, J. S., Williams D. E., et al. 2002, Isolation of various forms of sterol beta-D-glucoside from the seed of *Cycas circinalis*: neurotoxicity and implications for ALS-parkinsonism dementia complex, *J Neurochem*, vol. 82, pp. 516-528
- Kilpatrick, A. M., Kramer, L. D., Jones, M. J., et al. 2006, West Nile Virus epidemics in North America are driven by shifts in mosquito feeding behavior, *PLoS Biol*, vol. 4, pp. e82
- Kimber, J., McLean, B. N., Prevett, M., & Hammans, S. R. 2003, Allgrove or 4 "A" syndrome: An autosomal recessive syndrome causing multisystem neurological disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 74, pp. 654-657
- Klein, C. J., Boes, C. J., Chapin, J. E., et al. 2004, Adult polyglucosan body disease: case description of an expanding genetic and clinical syndrome, *Muscle Nerve*, vol. 29, pp. 323-328
- Kleopa, K. A., Sherman, M., Neal, B., et al. 1999, BiPAP improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS, *J Neurol Sci*, vol. 164, pp. 82-88
- Le Forestier, N., Maisonneuve, T., & Piquard, A. 2001, Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature, *Brain*, vol. 124, pp. 1989-1999
- Leung, C. L., He, C. Z., Kaufmann, P., et al. 2004, A pathogenic peripherin gene mutation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis, *Brain Pathol*, vol. 14, pp. 290-296
- Lomen-Hoerth, C., Anderson, T., & Miller, B. 2002, The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, *Neurology*, vol. 59, pp. 1077-1079
- Lomen-Hoerth, C., & Strong, M. J. 2006, Frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis, in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, edited by H. Mitsumoto, S. Przedborski, & P. H. Gordon, Taylor & Francis Group, New York, pp. 117-140
- MacGowan, D. J. L., Scelsa, S. N., & Waldron, M. 2001, An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy, *Neurology*, vol. 57, pp. 1094-1097
- Maystadt, I., Zahrate, M., & Leclair-Richard, D. 2006, A gene for an autosomal recessive lower motor neuron disease with childhood onset maps to 1p36, *Neurology*, vol. 67, pp. 120-124
- McDermott, C. J. 2006, Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation, *Neurology*, vol. 67, pp. 45-51
- McGuire, V., & Nelson, L. M. 2006, Epidemiology of ALS, in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, edited by H. Mitsumoto, S. Przedborski, & P. H. Gordon, Taylor & Francis Group, New York, pp. 17-41
- Miller, R. G., Mitchell, J. D., Lyon, M., & Moore, D. H. 2002, *Riluzole for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (Motor Neuron Disease (MND))* [Cochrane Review], Update Software, Oxford, The Cochrane Library, issue 3
- Miller, R. G., Rosenberg, J. A., Gelinas, D. F., et al. 1999, Practice parameter: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force, *Neurology*, vol. 52, pp. 1311-1323
- Monani, U. R. 2005, Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease, *Neuron*, vol. 48, pp. 885-896
- Moulinier, A., Moulouquet, A., Pialoux, G., & Rozenbaum, W. 2001, Reversible ALS-like disorder in HIV infection, *Neurology*, vol. 57, no. 6, pp. 995-1001
- Mukherjee S., Newby E., & Harvey J. N., 2006, Adrenomyelopathy in patients with "Addison's disease": genetic case analysis, *J R Soc Med*, vol. 99, pp. 245-249
- Munch, C., Rosenbohm, A., Sperfeld, A. D., et al. 2005, Heterozygous R1101K mutation of the DCTN1 gene in a family with ALS and FTD, *Ann Neurol*, vol. 58, pp. 777-780