

ALGORITMO DIAGNOSTICO DE ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA

ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA: Son un grupo heterogéneo de enfermedades, algunas de ellas hereditarias, con afectación exclusiva o predominante de las neuronas motoras de la corteza cerebral y/o de los núcleos motores del troncoencéfalo (preservándose habitualmente los núcleos oculomotores) y/o de las astas anteriores de la médula espinal.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA): Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente a las neuronas motoras del córtex, el troncoencéfalo y la médula espinal. Característicamente, cursa sin alteraciones sensitivas, sensoriales ni esfinterianas. Puede comenzar por un síndrome bulbar (parálisis bulbar progresiva), por un síndrome de neurona motora superior (esclerosis lateral primaria), por un síndrome de neurona motora inferior (atrofia muscular progresiva) o por una afectación de la función respiratoria.

AMIOTROFIAS ESPINALES: Son enfermedades hereditarias debidas a una degeneración selectiva de las neuronas motoras de las astas ventrales de la médula espinal que se caracterizan por debilidad y atrofia muscular.

(Gutiérrez-Rivas. Historia y terminología. En: Mora Pardiñas, editor. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 3-11).

-Robberecht W, Philips T. "The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis." Nat Rev Neurosci. 2013 Apr;14(4):248-64.

CLASIFICACIÓN

I. ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA

- Esclerosis lateral amiotrófica
 - Esporádica (asociada o no a demencia frontotemporal)
 - Familiar (asociada o no a demencia frontotemporal)
 - Variantes geográficas (Isla de Guam, península de Kii (Japón))
- Atrofia muscular progresiva
- Parálisis bulbar progresiva
- Esclerosis lateral primaria

2. ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES (AME)

- Tipo I (Werdnig-Hoffmann)
- Tipo II (Forma intermedia)
- Tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)
- Tipo IV (atrofia muscular espinal del adulto)
- Atrofia muscular bulboespinal crónica (enfermedad de Kennedy)
- Atrofia muscular bulbar (Fazio-Londe)
- Amiotrofia espinal distal o HMN
- Atrofia muscular espinal escapuloperoneal
- Atrofia muscular espinal facioescápulohumeral
- Atrofia muscular espinal monomérica (Hirayama)

3. SECUNDARIAS O SINTOMÁTICAS

- Infecciosas:
 - Poliomielitis
 - Síndrome postpolio
 - Herpes zóster
 - VIH
 - Enterovirus
 - Eckovirus
 - Western Nile
 - HTLV1
- Tóxicas: plomo, mercurio, latirismo, insecticidas, otras
- Metabólicas:
 - Deficiencia de Hexosaminidasa A
 - Tirotoxicosis
 - Hiperparatiroidismo
- Inmunológicas: discrasias sanguíneas (paraproteinemias, linfomas)
- Agentes físicos: postirradiación
- Paraneoplásicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia en nuestro entorno es de 1,4/100000 habitantes/año y la prevalencia de 5,4/100000 habitantes

Pradas J, Puig T, Rojas-García R, Viguera ML, Gich I, Logroscino G; ALS-CAT Group. . *Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: a population based study*. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2013 May;14(4):278-83

La relación hombre/mujer es de 1.5/1.0. En edades más jóvenes esta diferencia aumenta; por el contrario, tiende a igualarse después de los 60 años.

La parálisis bulbar progresiva es más frecuente en mujeres >60 años.

Entre el 5 y el 10% son formas familiares con un patrón de herencia, generalmente, autonómico dominante. En los últimos años se ha constatado la presencia de mutaciones en el gen C9orf72 en un porcentaje significativo de casos con una presentación esporádica, siendo especialmente relevante en aquellos casos en los que existen antecedentes familiares de demencia fronto-temporal. En un estudio realizado en nuestro país se detectó la presencia de expansión patológica en aproximadamente el 3% de casos con presentación esporádica.

García-Redondo A, Dols-Icardo O, Rojas-García R, Esteban-Pérez J, Cordero-Vázquez P, Muñoz-Blanco JL, Catalina I, González-Muñoz M, Varona L, Sarasola E, Povedano M, Sevilla T, Guerrero A, Pardo J, López de Munain A, Márquez-Infante C, de Rivera FJ, Pastor P, Jericó I, de Arcaya AÁ, Mora JS, Clarimón J and the C9ORF72 Spanish Study Group

Analysis of the C9orf72 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain and different populations worldwide.

Hum Mutat. 2013 Jan;34(1):79-82.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico de ELA requiere:

A. La presencia de:

A.1 Signos clínicos, neurofisiológicos o neuropatológicos de afectación de neurona motora inferior,

A.2 Signos clínicos de afectación de neurona motora superior, y

A.3 Los síntomas y los signos, constatados por la historia y exploración clínica, deben tener carácter progresivo, con afectación sucesiva de diferentes regiones anatómicas,

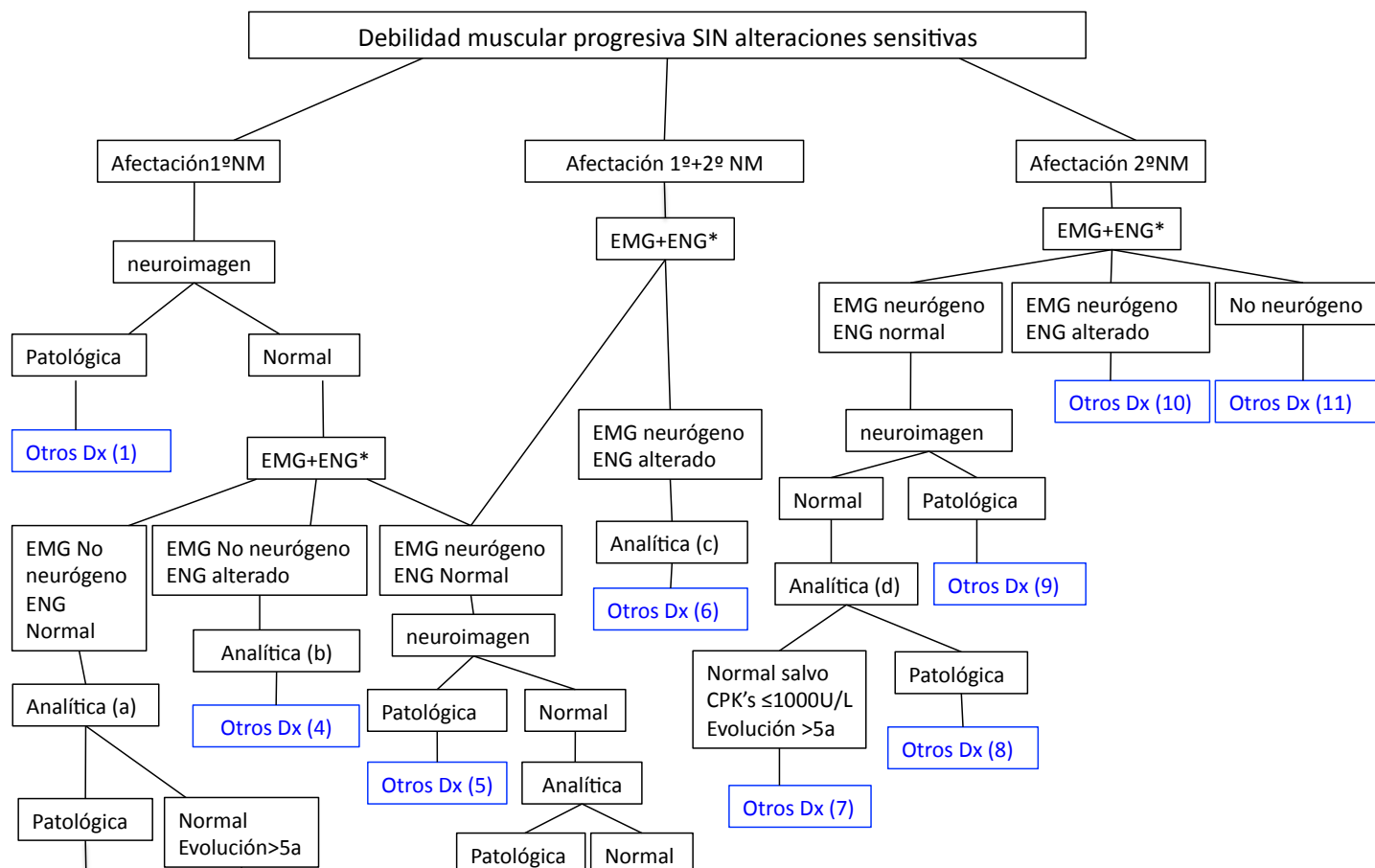
B. Junto con ausencia de:

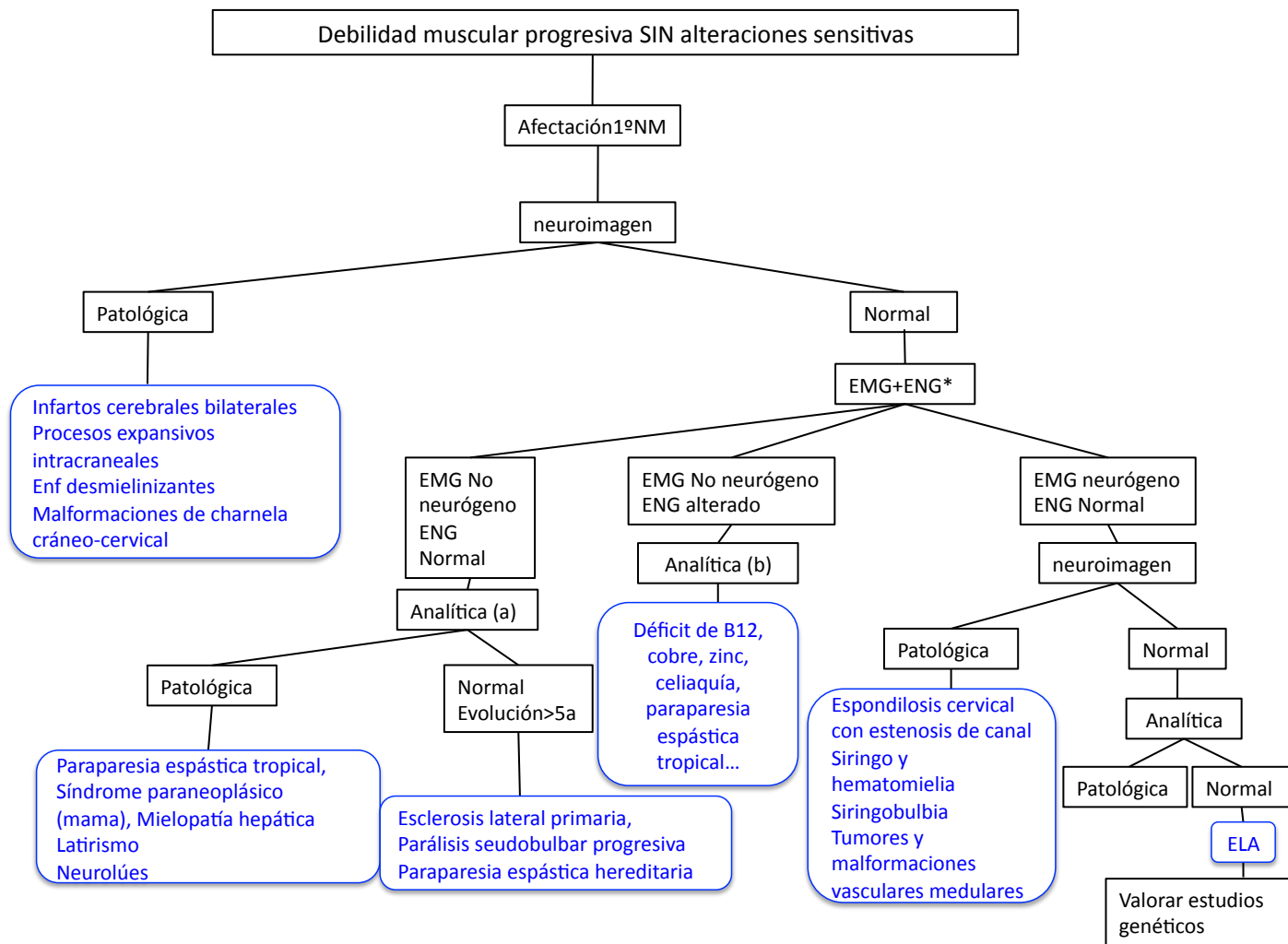
B.1 Signos electrofisiológicos o patológicos de otras enfermedades que puedan explicar la afectación de neurona motora superior y/o inferior, y

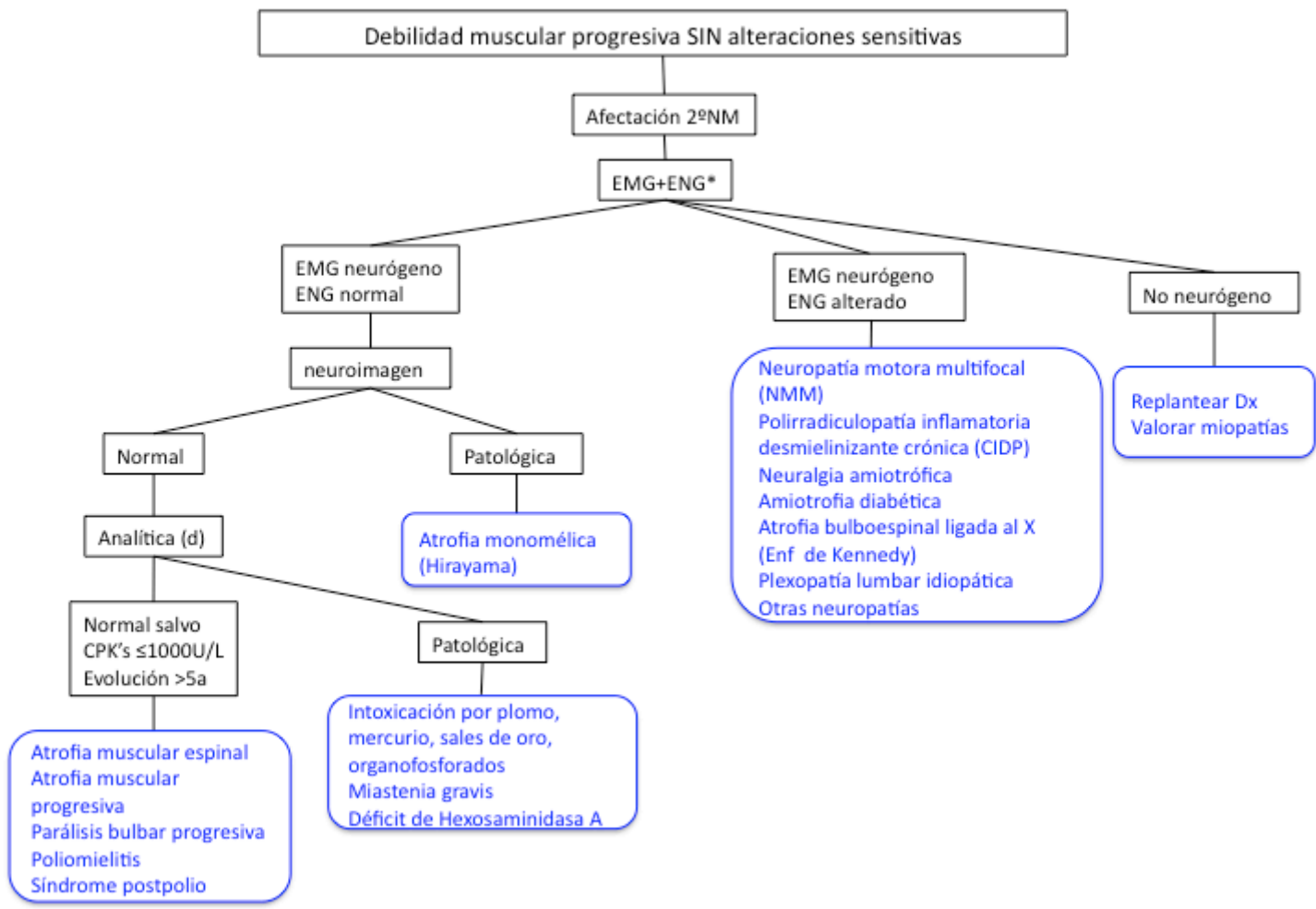
B.2 Estudios de neuroimagen con lesiones que puedan explicar los signos clínicos y los hallazgos electrofisiológicos.

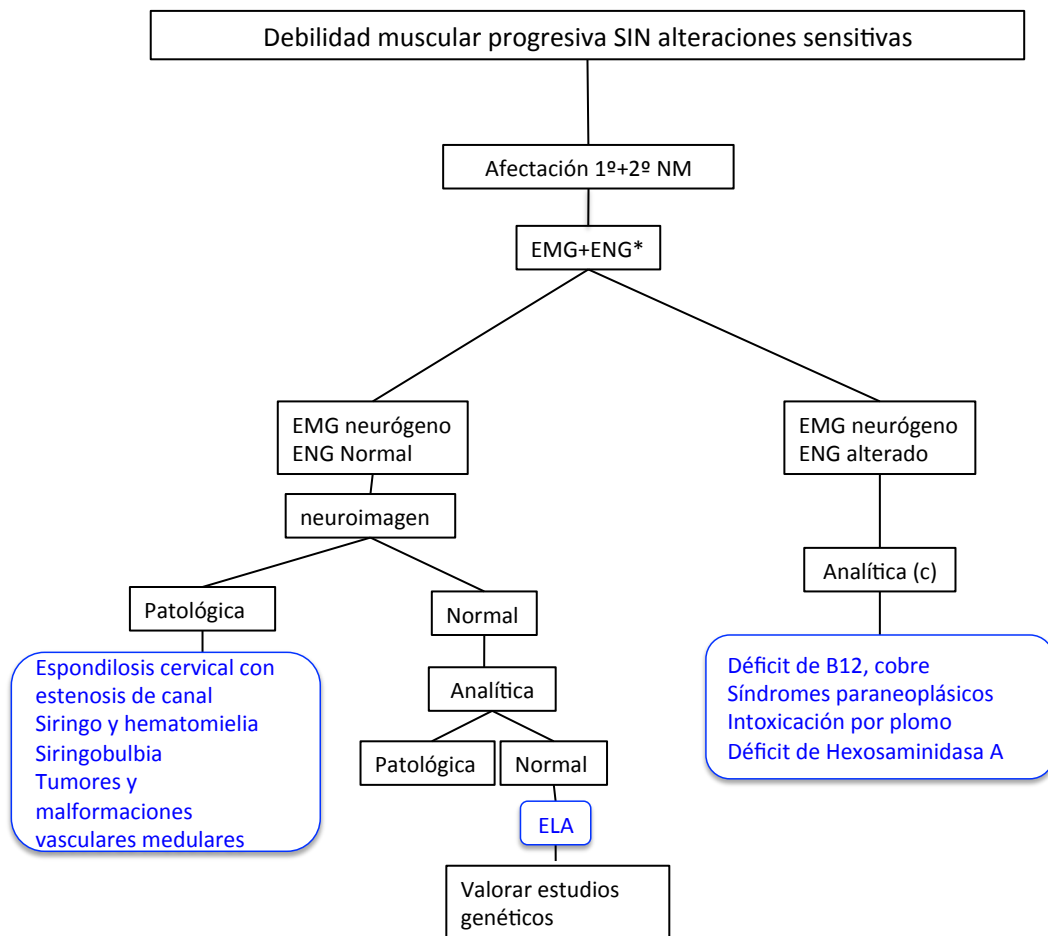
Existen criterios diagnósticos enfocados a la homogeneización de pacientes a la hora de la inclusión en ensayos clínicos. Los más actualizados son los de Awaji.

Mamede de Carvalho et al. *Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS*. *Clinical Neurophysiology* 119 (2008) 497-503.









TEXTOS EXPLICATIVOS DEL ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES DE NEURONA MOTORA

***EMG-ENG:**

Debe ser un estudio de neurografía que incluya al menos 2 nervios sensitivos y 2 motores y de EMG mínimo 2 segmentos (bulbar, cervical, torácico o lumbosacro) y al menos 2 músculos de cada segmento.

El estudio de conducciones motoras debe evaluar específicamente la presencia o no de bloqueos de la conducción motora.

En las enfermedades de neurona motora, la conducción motora y sensitiva periférica es normal. En los casos muy evolucionados, puede aparecer un descenso de la velocidad de conducción motora debido a la pérdida de axones gruesos, en cuyo caso asocia a descenso de amplitud del potencial compuesto motor.

NEUROIMAGEN:

Las pruebas de neuroimagen (TAC o RM craneal o de columna espinal) se realizan para descartar otras patologías. No son esenciales en aquellos pacientes con inequívocos signos clínicos y electrofisiológicos de enfermedad de neurona motora; por ejemplo, en ciertas amiotrofias espinales de larga evolución o en pacientes con sospecha de esclerosis lateral amiotrófica (ELA), que presentan signos de primera y segunda neurona motora en tres regiones anatómicas. Si las pruebas de neuroimagen son anormales, deben explicar todos los signos y síntomas del paciente. Las alteraciones degenerativas de la columna espinal observadas en las pruebas de neuroimagen pueden ser un hallazgo concomitante en las enfermedades de neurona motora, sin relación causal.

Aunque en el algoritmo, de forma esquemática, se han considerado normales las pruebas de neuroimagen en las enfermedades de neurona motora, sin embargo pueden detectarse signos de degeneración de la vía córticoespinal en la RM convencional (aumento de señal en flair y T2) o en la RM espectroscópica. Asimismo, en la atrofia monomérica puede aparecer atrofia segmentaria en la región correspondiente de la médula

ANALÍTICA:

No existe ningún marcador biológico para el diagnóstico positivo de la ELA.

Puede detectarse un aumento de la CK que no suele superar cinco veces los valores normales.

Ante un paciente con sospecha de ELA, un protocolo analítico básico incluiría: Sistemático de orina, hemograma, VSG, y bioquímica general. Calcio, fósforo, CK, proteinograma, hormonas tiroideas, paratiroideas, vitamina B12, ácido fólico, factor reumatoide, ANA, Ac anti-gangliósidos, particularmente anti-GM1 y plomo en orina de 24h.

Dado que podría sugerir un diagnóstico alternativo y apoyar la realización de una prueba terapéutica, la determinación de anticuerpos anti-gangliósido debería ser realizada por métodos estandarizados de ELISA. La determinación por Inmunoblot puede dar lugar con relativa frecuencia a falsos positivos y falsos negativos.

Además del protocolo básico, en algunos casos será conveniente la realización de otros estudios:

- a) Básico+ : HTLV-1, serología a sífilis, HIV, Lyme
- b) Básico+ HTLV-1, Ac antigliadina y antitransglutaminasa, Cobre, Zinc
- c) Básico+: Cobre, Hexosaminidasa A, Marcadores tumorales, Ac antineuronales
- d) Básico+: Ac anti AchR, Ac anti MusK, Mercurio, Sales de oro, hexosaminidasa A

OTROS DIAGNÓSTICOS:

1.- Un síndrome de neurona motora superior o un síndrome pseudobulbar, sin alteraciones electrofisiológicas de sistema nervioso periférico puede ser debido a múltiples etiologías que pueden ser detectadas por las pruebas de neuroimagen, como infartos cerebrales bilaterales, procesos expansivos intracraneales, enfermedades desmielinizantes, malformaciones de charnela cráneo-cervical...

2.- Paraparesia espástica tropical, síndrome paraneoplásico (sobre todo mama), mielopatía hepática, latirismo, neurolúes.

3.- Esclerosis lateral primaria, parálisis pseudobulbar progresiva, Paraparesia espástica hereditaria

4.- Déficit de B12, cobre, zinc, celiaquía, paraparesia espástica tropical...

5.- La patología más frecuente que puede simular una ELA es la espondilosis cervical con estenosis de canal, ya que puede manifestarse con un síndrome de neurona motora inferior en extremidades superiores y un síndrome de neurona motora superior en las cuatro extremidades. Habitualmente hay alteraciones precoces de la sensibilidad, pero pueden faltar o ser de leve intensidad. Otras patologías estructurales frecuentes que los estudios de neuroimagen nos permiten identificar son la siringobulbia, siringo y hematomielia, tumores y malformaciones vasculares de la médula,

6.- Déficit de B12, cobre, síndromes paraneoplásicos, intoxicación por plomo, déficit de Hexosaminidasa A

7.- Atrofia muscular espinal, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva, poliomielitis, síndrome postpolio

8.- Intoxicación por plomo, mercurio, sales de oro, organofosforados, miastenia gravis, déficit de Hexosaminidasa A

9.- Atrofia monomérica (Hirayama, O'Sullivan-McLeod)

10- Neuropatía motora multifocal (NMM)

Polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP)

Neuralgia amiotrófica

Amiotrofia diabética

Atrofia bulboespinal ligada al X (Enf de Kennedy)

Plexopatía lumbar idiopática

Otras neuropatías

11.- Replantear diagnóstico, valorar miopatías.