



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral
Amiotrófica
A propósito de um caso clínico**

Cristina Duarte Pinto Valente Gomes Madureira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr. Pedro Rosado

Covilhã, Maio de 2012

Dedicatória

À tia Cila

A quem vi, todos os dias, morrer um bocadinho.

Sufrimento incomparável que a doença provocou, sem dar tréguas, vencendo a sua alegria de viver com que a todos contagiava.

Agradecimentos

Agradeço desde já ao Dr. Pedro Rosado pois a elaboração desta dissertação de mestrado não teria sido possível sem a sua orientação, dedicação e apoio.

Aos meus pais por acreditarem sempre em mim e por estarem sempre ao meu lado. Um especial obrigado à minha mãe pela ajuda que me deu.

Ao meu primo Pedro pela ajuda imprescindível na formatação da tese.

À Lindsey por me ter ajudado sempre que tive dificuldades com o inglês.

À Angélica pela ajuda e apoio que me deu.

À minha irmã, ao meu namorado e a todos os meus amigos, pelo apoio incondicional que me deram.

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

"A persistência é o caminho do êxito."

Charles Chaplin

"É impossível não chorar quando se perde algo que não dá para substituir."

Dean Winchester

Resumo

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, de etiologia desconhecida, que envolve os neurónios motores do córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinhal. O pico da incidência desta doença devastadora situa-se entre os 50 e 75 anos e a sobrevivência média após o diagnóstico é de 3 anos, sendo as complicações pulmonares a causa mais comum de morte.

A apresentação clínica depende do envolvimento dos neurónios motores superiores (espasticidade, parésia e hiperreflexia) e dos neurónios motores inferiores (parésia, atrofia e fasciculações). Os sintomas iniciais da Esclerose Lateral Amiotrófica podem confundir-se com outras doenças neurológicas, tendo sido relatado em revisões sistemáticas, na última década, 9 a 10% de falsos positivos. Esta dissertação de mestrado tem como objetivo rever os critérios de diagnóstico, o quadro clínico e suas variantes, discutir o diagnóstico diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica, tendo em conta um caso clínico, visto que o seu diagnóstico ainda é um problema comum.

Métodos: pesquisa bibliográfica extensa com recurso a base de dados eletrónicas como PubMed, B-on, Sciencedirect, Interscience, motor de busca Google e também livros de referência da área. Os dados clínicos foram obtidos através da consulta do processo clínico do doente, que foi seguido na consulta de Neurologia no Centro Hospitalar da Cova da Beira.

Palavras-chave

Esclerose Lateral Amiotrófica, diagnóstico diferencial, erros de diagnóstico, doenças do neurónio motor, critérios de diagnóstico.

Abstract

Amyotrophic Lateral Sclerosis is a progressive neurodegenerative disease of unknown etiology, which involves motor neurons in the cerebral cortex, the brainstem and the spinal cord. The peak of incidence of this devastating disease is between the ages of 50 and 75 and the average length of survival after diagnosis is three years, with pulmonary complications being the most common cause of death.

The clinical presentation depends on the involvement of the upper motor neurons (spasticity, weakness and hyperreflexia) and of the lower motor neurons (weakness, atrophy and fasciculations). Early symptoms of Amyotrophic Lateral Sclerosis can be confused with other neurological diseases, with 9 to 10% false positives having been reported in the last decade. This work aims to review the diagnostic criteria, the clinical picture and its variations and discuss the differential diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis, in view of a clinical case, given that its diagnosis is still a common problem.

Methods: extensive bibliographical research using electronic databases such as PubMed, B-on, Scencedirect, Interscience, the search engine Google and reference books from the area. The clinical data was obtained by consulting the patient's medical records, who was followed up with a neurology consultation in Cova da Beira Hospital Centre.

Keywords

Amyotrophic Lateral Sclerosis, differential diagnosis, misdiagnosis, motor neuron diseases, diagnostic criteria.

Índice

1	Introdução	1
2	Caso Clínico	3
2.1	Identificação	3
2.2	História da doença atual	3
2.3	Comentário	3
3	Manifestações Clínicas	5
4	CrITÉrios de DiagnÓstico	8
5	DiagnÓstico Diferencial	11
5.1	Neuropatia Motora Multifocal	12
5.2	Esclerose Lateral Primária	13
5.3	Fasciculação Benigna	13
5.4	Mielopatia EspondilÓtica Cervical	14
5.5	DoenÇa ParaneoplÁsica do NeurÓnio Motor	15
5.6	Paraparésia EspÁstica HereditÁria	16
6	Exames Complementares de DiagnÓstico	17
6.1	Estudos eletrofisiolÓgicos	17
6.1.1	Velocidade de condução nervosa	17
6.1.2	Eletromiografia	18
6.2	Estudos de Neuroimagem	18
6.3	BiÓpsia Muscular	19
6.4	Estudos Laboratoriais	20
7	Conclusão	21
	Bibliografia	22

Lista de Figuras

3.1	Atrofia dos músculos intrínsecos da mão num paciente com ELA. Observa-se a "mão em garra" e a atrofia dos músculos inervados pelo nervo ulnar e mediano.[15]	6
3.2	Atrofia da língua num doente com ELA.[15]	6
5.1	Estudo da condução do nervo ulnar esquerdo num paciente com Neuropatia Motora Multifocal (MMN). Existe um bloqueio de condução parcial entre o cotovelo e o punho, com diminuição da resposta motora por mais de 50% e com sinais de dispersão temporal. [5]	13
5.2	RM de um paciente com MEC, que apresenta herniação dos discos cervicais (C3-4, C5-6, T1-2), hipertrofia do ligamento amarelo (C3-4, C5-6, C6-7, T1-2) e fusão espontânea de C4-5. [42]	15
6.1	Comparação da EMG normal com a EMG na ELA. [54]	18
6.2	RM na sequência FLAIR num paciente com ELA. [54]	19

Lista de Tabelas

3.1	Sinais e sintomas da degeneração dos NMS e NMI .[20]	5
4.1	"Critérios El Escorial revistos" para o diagnóstico de ELA. [24]	9
4.2	"Critérios Awaji". Categorias para o diagnóstico ELA [25] [26]	10
5.1	Diagnóstico Diferencial de ELA [3] [16] [20] [25]	11
5.2	Principais características das doenças que podem dificultar o diagnóstico de ELA.	12
5.3	Características do Diagnóstico Diferencial entre a NMM e a ELA [29]	12
6.1	Exames complementares de diagnóstico úteis para excluir outras doenças. [25] [20]	17

Lista de Acrónimos

ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Alanina Transaminase
CK	Creatina Quinase
DFT	Demência Frontotemporal
DPNM	Doença Paraneoplásica do Neurónio Motor
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ELP	Esclerose Lateral Primária
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FB	Fasciculação Benigna
FMN	Federação Mundial Neurologia
HMRS	Espectroscopia por Ressonância Magnética
Ig IV	Imunoglobulina Intravenosa
IgM	Imunoglobulina M
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDH	Lactato Desidrogenase
MEC	Mielopatia Espondilótica Cervical
NMI	Neurónio Motor Inferior
NMM	Neuropatia Motora Multifocal
NMS	Neurónio Motor Superior
PEH	Paraparésia Espástica Hereditária
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
RM	Ressonância Magnética
SOD1	Superóxido Dismutase 1
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único
TC	Tomografia Computadorizada

Capítulo 1

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva associada à degeneração de ambos os neurónios motores, inferiores e superiores. Charcot, o pioneiro da neurologia do século XIX, descreveu pela primeira vez a doença na sua totalidade, tanto clínica como patologicamente. [1] [2]

A Federação Mundial de Neurologia (FMN), desenvolveu em 1994, por consenso entre os especialistas, critérios de diagnóstico para ELA, o "El Escorial". Em 2000, esses critérios foram revistos - "Critérios de Airlie House" ou "Critérios El Escorial revistos". [3] [4] Recentemente, vários peritos no campo da Esclerose Lateral Amiotrófica e da eletromiografia sugeriram um novo conjunto de critérios de diagnóstico (Carvalho et al. 2008), intitulados de "Critérios Awaji". [5] Todas as avaliações concordam que ELA: 1) envolve a degeneração tanto do neurónio motor inferior como neurónio motor superior e 2) é progressiva (meses até alguns anos). [2] Os pacientes sofrem de paralisia progressiva e morrem de insuficiência respiratória ou por complicações infecciosas. Além dos sintomas motores, um subconjunto de pacientes desenvolve distúrbios cognitivos ou mesmo demência frontotemporal (DFT), indicando que ELA pode envolver regiões extra-motoras do cérebro. O pico da incidência desta doença devastadora situa-se entre 50 e 75 anos de idade e o tempo médio de sobrevivência é de cerca de 3 anos após o início dos sintomas. [6]

A avaliação clínica neurofisiológica é um método sensível no diagnóstico da doença progressiva e talvez, no futuro, em medir a resposta dos pacientes à terapia. Os exames complementares de diagnóstico (ressonância magnética (RM), espectroscopia por ressonância magnética (HMRS), tomografia por emissão de positrões (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)), podem fornecer uma informação diagnóstica valiosa, apesar de serem procedimentos complexos e dispendiosos. No entanto, exame mais influente para o diagnóstico de ELA é a eletromiografia. [4] [7]

A maioria dos casos de ELA é de causa desconhecida (90%). No entanto, cerca de 10% dos casos são herdados geneticamente (ELA familiar) devido a mutações no gene que codifica superóxido dismutase 1 (SOD1). [8] A maioria dos casos de ELA familiar tem um padrão de herança autossômica dominante. A idade de início da ELA familiar é de cerca de uma década antes dos casos esporádicos e os doentes têm um menor tempo de sobrevivência. [4]

O tratamento de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica mudou consideravelmente nos últimos 20 anos. Apesar de ELA ser incurável, muitos dos sintomas são tratáveis. Uma abordagem paliativa multidisciplinar pode prolongar a sobrevivência e atenuar o impacto sobre qualidade de vida. O tratamento com riluzol melhora a taxa de sobrevivência, 3 a 6 meses, mas tem um efeito marginal sobre a taxa de deterioração funcional, enquanto que a ventilação não-invasiva prolonga a taxa de sobrevivência e melhora ou mantém a qualidade de vida. [1] [8]

Apesar de Esclerose Lateral Amiotrófica e suas variantes serem facilmente reconhecidos por neurologistas, cerca de 10% dos pacientes são mal diagnosticados e atrasos no diagnóstico são comuns. [1] Belsh e Schiffman [2], encontraram erros de diagnóstico no início da doença em 27% dos pacientes. Presumivelmente, o diagnóstico torna-se mais preciso com o evoluir dos sinais característicos. [2] [3] Em um estudo anterior dos mesmos autores, os erros de diagnóstico

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

tiveram consequências emocionais para o paciente, interferiram com a relação médico-paciente e causaram entrada tardia nos ensaios terapêuticos. [2] [9]

Os sintomas iniciais da ELA imitam doenças da medula espinhal, mononeuropatias e diversas síndromes neurológicas que podem adiar um diagnóstico correto. [10] Esta dissertação de mestrado tem como objetivo rever os critérios de diagnóstico, o quadro clínico e suas variantes, discutir o diagnóstico diferencial de ELA, tendo em conta um caso clínico, visto que o seu diagnóstico ainda é um problema comum na atualidade.

Capítulo 2

Caso Clínico

2.1 Identificação

J.P.A, paciente do sexo masculino, 63 anos, raça caucasiana.

2.2 História da doença atual

Doente com quadro clínico progressivo, caracterizado por perda ponderal, alteração da marcha, da voz e da deglutição. História da doença com cerca de um ano de evolução, tendo sido acompanhado pela Medicina Interna, Gastrenterologia e pela Psiquiatria antes de ser solicitada avaliação pelo neurologista.

Durante vários meses foi submetido a vários exames - TC tóraco-abdominal, ecografia abdominal, TC crânio-encefálico, análises laboratoriais, endoscopia digestiva alta e colonoscopia - a única alteração encontrada foi gastrite atrófica com metaplasia da mucosa ao exame histopatológico.

Ao ser avaliado pelo neurologista, o exame neurológico revelou: atrofia dos músculos intrínsecos das mãos, nomeadamente do primeiro interósseo, com parésia dos polegares, atrofia de masséteres e temporais, dos trapézios e peitorais; fasciculações quase contínuas nos deltoídes, bicíspites e na língua; reflexos miotáticos vivos; masseterino e oro-orbicular também muito evidentes; motilidade ocular preservada, sem dismetria nem compromisso da sensibilidade. Com as alterações do exame neurológico foram pedidos vários exames complementares de diagnóstico que revelaram:

- RM da coluna cervical - normal;
- RM crânio-encefálica - múltiplas imagens puntiformes/nodulares dispersas na substância branca cerebral, caracterizada por leve hipersinal em T2, compatíveis com sequelas de lesões de natureza vascular tipo isquémico;
- Eletromiografia - presença de potenciais de fasciculação e deservação ativa e crónica em todos os músculos explorados (4 territórios anatómicos distintos), nomeadamente na língua, o que confirmou o diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica.

2.3 Comentário

O doente, que inicialmente apresentava como sinal proeminente a perda ponderal, foi enviado para a Medicina Interna para esclarecimento etiológico, com suspeita de neoplasia. Foram realizados vários exames e a única alteração encontrada foi gastrite atrófica com metaplasia da mucosa. O doente foi então encaminhado para a Gastrenterologia. Posteriormente, os médicos consideraram a possibilidade de o doente estar a desenvolver um quadro clínico sugestivo de

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

depressão e foi transferido para a Psiquiatria. Com o passar do tempo e evolução dos sintomas (perda ponderal, anorexia, disartria, disfagia e alterações da marcha), foi pedida a colaboração da Neurologia. Após anamnese e exame neurológico completo, que revelavam compromisso dos neurónios motores inferiores (atrofia, fasciculação, disfagia, parésia) e neurónios motores superiores (disartria, parésia, reflexos miotáticos, masseterino e oro-orbicular vivos), existia uma grande suspeita de ELA. Foram então realizados vários exames para confirmação de Esclerose Lateral Amiotrófica e exclusão de outras doenças neurológicas, sendo os resultados da EMG confirmatórios do diagnóstico.

O caso descrito é um reflexo da realidade dos doentes com ELA de difícil diagnóstico precoce, em que os sintomas iniciais inespecíficos e a presença eventual de doenças concomitantes, podem dificultar o diagnóstico.

Capítulo 3

Manifestações Clínicas

Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal. O termo "Amiotrófica" refere-se à atrofia das fibras musculares da qual resulta a parésia dos músculos afetados associada a fasciculações. "Esclerose Lateral" reporta-se à alteração degenerativa do trato cortico-espinal anterior e lateral e, como consequência, os neurónios dessas áreas degeneram e são substituídos por gliose. [11] A apresentação clínica depende do envolvimento predominante dos neurónios motores superiores ou dos neurónios motores inferiores. [12] A Tabela 3.1 resume as principais manifestações clínicas da doença.

Tabela 3.1: Sinais e sintomas da degeneração dos NMS e NMI .[20]

NMS	NMI
<ul style="list-style-type: none"> ● Características pseudo-bulbares <ul style="list-style-type: none"> - Instabilidade emocional - Aumento do reflexo masseterino - Disartria - Disfagia ● Espasticidade e Parésia ● Reflexos tendinosos aumentados ● Respostas patológicas <ul style="list-style-type: none"> - Sinal de Hoffmann - Sinal de Babinski 	<ul style="list-style-type: none"> ● Atrofia ● Fasciculações ● Reflexos tendinosos diminuídos ● Parésia

Os sinais do neurónio motor superior (NMS) ocorrem por lesões dos tratos corticoespinais e corticobulbares, por outro lado, os sinais de neurónio motor inferior (NMI) ocorrem por lesão do corno anterior da medula ou dos núcleos dos pares cranianos motores do tronco cerebral. Na Esclerose Lateral Amiotrófica, não há lesão de raízes ou nervos periféricos. [13] As características clínicas também podem ser consideradas em relação à região ou nível neurológico afetado: [4] [11] [14]

- **Bulbar** - em geral, inicialmente os pacientes apresentam disartria (articulação verbal deficiente com fala lenta e arrastada) e posteriormente podem apresentar disfagia para sólidos ou líquidos. O envolvimento bulbar pode ser do neurónio motor inferior (paralisia bulbar), do neurónio motor superior (paralisia pseudobulbar) ou ambos. A paralisia bulbar é associada a fraqueza facial, diminuição ou perda do movimento do palato, fraqueza e fasciculação da língua e sialorreia. A paralisia pseudobulbar é caracterizada pela

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

instabilidade emocional, aumento do reflexo masseterino, disfagia e disartria.

- Cervical - aproximadamente dois terços dos pacientes apresentam esta forma da doença. Eles apresentam-se com sintomas relacionados com a parésia, podendo iniciar-se nos segmentos distais ou proximais dos membros superiores ou inferiores. Geralmente, as manifestações clínicas iniciais comprometem os membros superiores. A parésia proximal apresenta-se como limitação da abdução do ombro (lavar e pentear o cabelo) e a parésia distal como limitação das atividades que exigem preensão. Os doentes podem relatar fasciculações ou câibras antes do início da parésia, no entanto é raro isto acontecer. A parésia tem início insidioso e geralmente é assimétrica, no entanto, o membro contralateral desenvolve parésia e atrofia (Figura 3.1 e 3.2) mais cedo ou mais tarde. As fasciculações são geralmente visíveis em mais de um grupo muscular. A espasticidade pode ocorrer tanto nos membros com trofismo normal como enfraquecidos, afetando a destreza manual e/ou a marcha. O sinal de Hoffmann pode ser positivo nos membros superiores e a resposta plantar é frequentemente em extensão (sinal de Babinski). Os reflexos tendinosos podem estar aumentados ou diminuídos, consoante o envolvimento preferencial do NMS ou NMI.
- Lombar - implica a degeneração das células do corno anterior na zona do cone medular e está associada a manifestações clínicas nas pernas, nomeadamente: tendência a tropeçar, por queda do pé (parésia distal), ou dificuldade em subir escadas (parésia proximal).

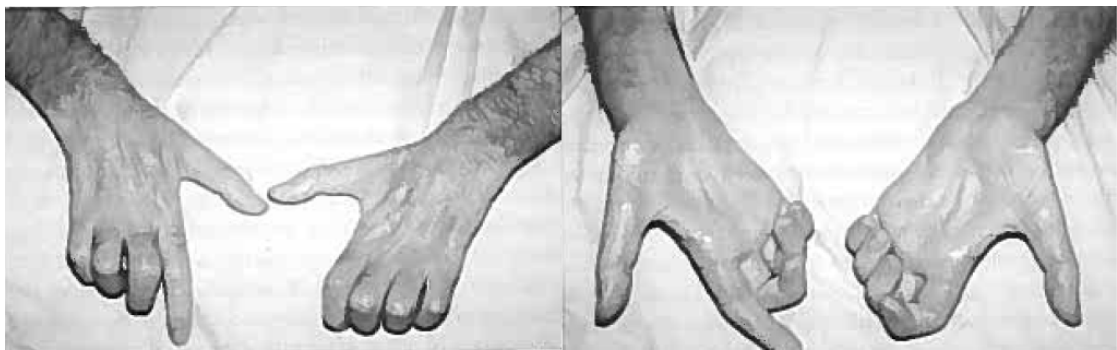


Figura 3.1: Atrofia dos músculos intrínsecos da mão num paciente com ELA. Observa-se a "mão em garra" e a atrofia dos músculos inervados pelo nervo ulnar e mediano.[15]



Figura 3.2: Atrofia da língua num doente com ELA.[15]

Um estudo, publicado em 2008 na revista "Neurology", mostrou que a parésia é o sintoma mais comum no início da doença, seguida por disartria, disfagia, câibras, fasciculações e insu-

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

ficiência respiratória. [16] A evolução da ELA pode comprometer tanto os membros superiores e inferiores, bem como áreas inervadas por fibras nervosas bulbares. A sobrevivência é dependente do envolvimento inicial, ocorrendo a morte geralmente em 3 a 5 anos após o início dos sintomas. [12] [14]

Cerca de 5% dos pacientes com ELA apresentam fraqueza respiratória sem sintomas bulbares ou cervicais, com sintomas de insuficiência respiratória ou hipoventilação noturna, tais como: dispneia, ortopneia, perturbação do sono, cefaleia matinal, sonolência diurna excessiva, anorexia, diminuição da concentração e mudanças de humor. [17] [18] [19]

Raramente, a ELA causa disfunção da bexiga, alterações cognitivas e motoras (como por exemplo: demência, parkinsonismo). [11]

Com a evolução da doença, os pacientes desenvolvem um quadro característico de combinação de sinais e sintomas de NMI e NMS, afetando o território bulbar e medular. A insuficiência respiratória e outras complicações cardio-pulmonares são a causa comum de morte na ELA. [4] [11]

Capítulo 4

Critérios de Diagnóstico

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) foi inicialmente descrita como uma entidade clinico-patológica por Jean Martin Charcot, em 1869 e em artigos subsequentes em 1874. [21] Por muitos anos, os únicos critérios publicados para o reconhecimento de ELA foram realizados por Lambert e estabelecidos através da eletromiografia. [22] Em 1990, as diretrizes definidas por diferentes pesquisadores foram incorporadas dentro dos critérios de diagnóstico formulados por uma Subcomissão de ELA da Federação Mundial de Neurologia, que culminou com a reunião e edição dos critérios de diagnóstico "El Escorial", Espanha, em 1994. [23] Em 2000, os critérios de El Escorial foram revistos pela Federação Mundial de Neurologia com o objetivo de aperfeiçoar o diagnóstico, ficando conhecido como "Critérios El Escorial revistos" ou "Critérios de Airlie House". Estes critérios são apresentados na Tabela 4.1 e classificam os pacientes em "Clinicamente definidos", "Clinicamente provável", "Clinicamente provável com apoio Laboratorial" e "Clinicamente possível". [24]

Na classificação anterior de 1994, os pacientes com doença NMI puro foram classificados na categoria de "Suspeita Clínica", que foi retirada dos "Critérios El Escorial revistos". No entanto, é bem reconhecido que um número significativo de pacientes com compromisso puro do NMI ou que no início do curso da doença não têm sinais NMS óbvio, terá, indubitavelmente, ELA (ou uma variante), mas não se enquadram em nenhuma dessas categorias nos critérios revistos. Portanto, esses critérios são provavelmente mais úteis para fins de pesquisa e ensaios terapêuticos do que para a prática clínica do dia-a-dia e diagnóstico precoce. [11] Por essa razão, vários peritos no campo da Esclerose Lateral Amiotrófica e da eletromiografia sugeriram um novo conjunto de critérios de diagnóstico (Carvalho et al 2008), intitulados como "Critérios Awaji", os quais são baseadas nos critérios "El Escorial", mas modificaram alguns aspectos relacionados com os achados da EMG e, portanto, aumentaram a sensibilidade diagnóstica. [5] Este grupo que criou os "Critérios Awaji", considera que as alterações eletrofisiológicas encontradas num determinado músculo têm o mesmo valor dos sinais clínicos de envolvimento do neurónio motor inferior. Sendo assim, numa mesma extremidade, as anormalidades necessárias para o diagnóstico de ELA podem ser detetadas tanto pela clínica como pelo estudo eletroneuromiográfico. Com essa interpretação torna-se redundante a categoria de "ELA provável com apoio de laboratório" (Tabela 4.2). [25] [26] Em contraste com os critérios anteriores, os "Critérios de Awaji" são projetados para a prática clínica. [11]

Assim, o diagnóstico de ELA é baseado na história clínica do doente, no exame físico, nas manifestações clínicas e confirmado por exames complementares de diagnóstico. [11] No entanto, o diagnóstico pode ser difícil, dada a variabilidade de manifestações clínicas e ausência de um único teste específico para a confirmação. [27]

Tabela 4.1: "Critérios El Escorial revistos" para o diagnóstico de ELA. [24]

<p>Presença de:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evidência de degeneração de neurónios motores inferiores (NMI), por exame clínico, eletrofisiológico e neuropatológico;2. Evidência de degeneração de neurónios motores superiores (NMS) por exame clínico;3. Disseminação progressiva dos sinais e sintomas numa região ou para outras regiões, determinados pela história clínica e exame físico. <p>Ausência de:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evidência eletrofisiológica e patológica de outra doença ou processo que possa explicar os sinais de degeneração de NMI e NMS;2. Evidência de neuroimagem de outro processo ou doença que possa explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos.
<p>Categorias Diagnósticas:</p> <p>ELA definitiva</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinais de NMS e NMI em 3 regiões <p>ELA provável</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinais de NMS e NMI em 2 regiões com sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI <p>ELA provável com apoio Laboratorial</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinais de NMS em 1 ou mais regiões e sinais de NMI definidos pelo EMG em pelo menos duas regiões <p>ELA possível</p> <ul style="list-style-type: none">• Sinais de NMS e NMI em 1 região• Sinais de NMS em 2 ou mais regiões• Sinais de NMS e NMI em 2 regiões sem sinais de NMS predominando sobre os sinais de NMI

Tabela 4.2: "Critérios Awaji". Categorias para o diagnóstico ELA [25] [26]

<ul style="list-style-type: none">● ELA clinicamente definida<ul style="list-style-type: none">- Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em região bulbar e pelo menos em 2 segmentos espinhais; ou presença de sinais de envolvimento do NMS e NMI em 3 regiões espinhais. ● ELA clinicamente provável<ul style="list-style-type: none">- Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMI e NMS em pelo menos 2 regiões com manifestações clínicas de NMS necessariamente rostrais ao de NMI. ● ELA clinicamente possível<ul style="list-style-type: none">- Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais do NMS e NMI em 1 região; ou sinais NMS em 2 ou mais regiões; ou sinais NMI detetados em posição rostral aos do NMS. Exclusão de outros diagnósticos através de estudos de neuroimagem e de laboratório.
--

Capítulo 5

Diagnóstico Diferencial

Apesar do consenso recente da Federação Mundial de Neurologia (FMN) para o diagnóstico de ELA, a demora ou erros no diagnóstico não são raros. Há uma longa latência entre o início dos sintomas e o diagnóstico. [12] Num estudo multicêntrico internacional, ISIS Survey [28], composto por 201 pacientes diagnosticados com ELA, o tempo médio necessário para confirmar o diagnóstico foi de 14 meses, com um período de 2 meses de espera para primeira consulta. Além disso, revisões sistemáticas de pacientes com doença do neurônio motor, na última década, têm mostrado 9 a 10% de falsos-positivos para o diagnóstico de ELA. As manifestações clínicas destes doentes apresentam características que podem ajudar no diagnóstico, especialmente no que diz respeito a um diagnóstico definitivo da doença. Essas características são: idade, compromisso unilateral/bilateral, proximal/distal, instalação aguda/subaguda/crônica, evolução temporal e atrofia muscular. Os pacientes que tiveram diagnóstico falso-positivo apresentaram certas características clínicas que colocam o diagnóstico em dúvida, nomeadamente: 1) Idade inferior a 30 anos no início das manifestações clínicas; 2) Forma de apresentação clínica inicial com: instalação abrupta, bilateral e parésia simétrica e proximal; 3) Apresentação clínica com: parésia sem atrofia correspondente, ausência de sinais piramidais em territórios correspondentes a segmentos medulares, variação dos sintomas e novos sintomas de agravamento; 4) evolução clínica mais longa. [12] Os sintomas iniciais da ELA podem confundir-se com diversas doenças neurológicas que podem atrasar o diagnóstico. [10] Várias são essas doenças, algumas passíveis de tratamento, que devem ser lembradas na ocasião do diagnóstico (Tabela 5.1).

Tabela 5.1: Diagnóstico Diferencial de ELA [3] [16] [20] [25]

<p>Com sinais NMS</p> <p>Paraparésia Espástica Hereditária Esclerose Lateral Primária Mielopatia associada HTLV-1 Esclerose Múltipla Fasciculação Benigna</p>	<p>Com sinais NMS e NMI</p> <p>Mielopatia Espondilótica Cervical Seringomielia SIDA Sífilis Doença de Lyme Doenças Paraneoplásticas do Neurônio Motor</p>
<p>Com sinais NMI</p> <p>Atrofia muscular espinhal Síndrome pós-poliomielite Miastenia gravis Miosite de corpos de inclusão Polimiosite Neuropatia Motora Multifocal</p>	<p>Com sintomas Bulbares</p> <p>Lesão estrutural do cérebro: tumores Paralisia Pseudobulbar (de outra etiologia) Seringobulbia</p>

No entanto, nesta dissertação, vão ser caracterizadas apenas as doenças que podem criar maiores dificuldades no diagnóstico diferencial com a Esclerose Lateral Amiotrófica, nomeadamente: Neuropatia Motora Multifocal, Esclerose Lateral Primária, Fasciculação Benigna, Mielopatia Espondilótica Cervical, Doenças Paraneoplásticas do Neurônio Motor, Paraparésia Espástica Hereditária. (Tabela 5.2)

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

Tabela 5.2: Principais características das doenças que podem dificultar o diagnóstico de ELA.

	ELA	NMM	ELP	FB	MEC	DPNM	PEF
Sinais NMI	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Sinais NMS	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Simetria	Assimétrico	Assimétrico	Simétrico		Assimétrico	Assimétrico	Simétrico
Evolução	Progressão rápida	Progressão lenta	Progressão lenta	Não progressiva	Progressão lenta ¹	Progressão rápida	Progressão lenta
ECD	EMG	Velocidade de condução nervosa; anticorpos anti-GM1	²	EMG	RM	Anticorpos anti-Hu; RM; Biopsia de medula óssea	Testes genéticos

5.1 Neuropatia Motora Multifocal

É importante fazer diagnóstico diferencial entre a Neuropatia Motora Multifocal (NMM) e ELA, visto que a primeira é potencialmente tratável. [14] As características mais importantes no diagnóstico diferencial entre NMM e a ELA estão resumidos na Tabela 5.3. Em contraste com ELA, NMM é uma doença que afeta exclusivamente o NMI e é caracterizada pela distribuição da fraqueza muscular com o padrão típico de uma mononeuropatia múltipla, que não é simplesmente assimétrica, mas compromete o território de nervos periféricos distintos. [29] Os nervos cranianos e os músculos respiratórios raramente são afetados. [29] [30] [31] Além disso, os sinais NMS estão ausentes e o curso da doença NMM é mais prolongado e lentamente progressivo, ao longo de um período de até 30 anos. [14] [29] Cerca de 80% dos pacientes com NMM desenvolvem os primeiros sintomas entre os 20 e os 50 anos de idade. [32] [33] Por último, a atrofia muscular acentuada é menos comum na NMM, pelo menos durante as fases iniciais. Em linha com esta ideia, a atividade espontânea na EMG é mais acentuada e generalizada na ELA. No entanto, a distinção entre NMM e ELA com compromisso predominante do NMI e sem sinais e sintomas do NMS é muitas vezes difícil com base meramente clínica. Neste caso, a detecção de bloqueio da condução nervosa (Figura 5.1) e a presença de anticorpos anti-GM1, presentes na NMM, pode ser útil. [29]

Tabela 5.3: Características do Diagnóstico Diferencial entre a NMM e a ELA [29]

	NMM	ELA
Sintomas	Assimétricos	Assimétricos
Sintomas sensoriais	Ausentes	Ausentes
Reflexos tendinosos	Diminuídos	Aumentados/diminuídos
Evolução da doença	Lentamente progressiva	Rapidamente progressiva
IgM anti-GM1	30-50%	10%
Resposta ao Ig IV	Sim	Não

¹Exceto nos casos de traumatismo

²Diagnósticos de exclusão

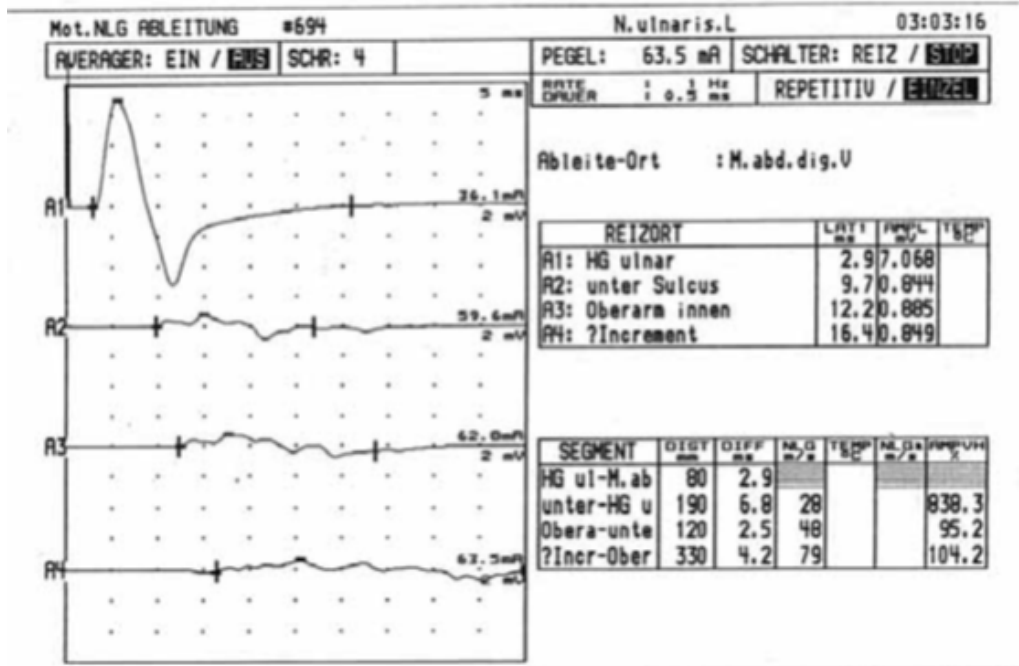


Figura 5.1: Estudo da condução do nervo ulnar esquerdo num paciente com Neuropatia Motora Multifocal (MMN). Existe um bloqueio de condução parcial entre o cotovelo e o punho, com diminuição da resposta motora por mais de 50% e com sinais de dispersão temporal. [5]

5.2 Esclerose Lateral Primária

A Esclerose Lateral Primária (ELP) é uma síndrome de NMS que foi descrita por Charcot, há mais de 100 anos. [11] [34] Os pacientes com ELP apresentam uma síndrome de NMS com sinais ausentes ou mínimos de NMI. Pode ser difícil diferenciar ELP e ELA durante as fases iniciais, pois alguns doentes com ELA podem apenas manifestar sinais NMS. Por esta razão, alguns autores têm sugerido que os sinais NMI devem estar ausentes por 3 anos após o início da doença para fazer diagnóstico ELP. [11] Assim, o diagnóstico de ELP só é feito depois de excluir uma lista extensa de outros distúrbios, ou seja, é um diagnóstico de exclusão.[35] A principal diferença entre ELA e ELP é que a última apresenta um quadro clínico lentamente progressivo, simétrico com para ou tetraparésia espástica e, raramente, paralisia pseudobulbar. [36] Além disso, a ELP é uma síndrome com uma sobrevivência mais longa e com um melhor prognóstico. [11] [35]

Targaglia et al [37], num estudo de 43 pacientes, concluíram que os pacientes com ELP apresentam sinais e sintomas iniciais em idade mais jovem do que os pacientes com ELA, sendo a rigidez e a espasticidade mais comuns como sinal de apresentação em pacientes com ELP. Pacientes com sinais de espasticidade que não desenvolvem atrofia dos membros dentro de três anos têm maior probabilidade de sofrer de Esclerose Lateral Primária.

5.3 Fasciculação Benigna

A Fasciculação benigna (FB) foi descrita pela primeira vez por Denny Brown e por Foley em 1948. A chave para o diagnóstico é a presença de fasciculação generalizada sem parésia, atrofia ou alteração dos reflexos miotáticos. O eletromiograma poderá revelar atividade espontânea mas a morfologia do potencial motor deve ser normal. [3]

A distinção entre as fasciculações benignas (sem associação com problemas neurológicos gra-

ves) e as fasciculações malignas (comumente associada com condições neurológicas degenerativas como a ELA) deve ser realizada, tendo em conta fatores importantes, tais como a avaliação da morfologia, duração e número de fases do potencial de ação motor, bem como a presença ou ausência de outros tipos de atividade espontânea (ondas agudas positivas e os potenciais de fibrilação). [38]

No caso de ELA a fasciculação raramente está presente no início. De um modo geral, a fasciculação, neste caso, está associada clinicamente com outros sinais e sintomas, tais como: parésia, disfagia, sinais de liberação piramidal, etc. Embora o exame neurológico do paciente possa estar inteiramente normal, o EMG mostra sinais de potenciais de fasciculação, ondas positivas, bem como fibrilações nos vários grupos musculares. [12] [39] [40]

Singh et al [41], num estudo de 4 pacientes, inicialmente diagnosticados com câibras e Fasciculações Benignas, verificaram que estes mesmos pacientes progrediram para a Esclerose Lateral Amiotrófica. Em vista disto, os autores advertem que um diagnóstico de FB não deve ser considerado definitivo sem haver um acompanhamento durante 4 a 5 anos após o início dos sintomas clínicos.

5.4 Mielopatia Espondilótica Cervical

Mielopatia Espondilótica Cervical (MEC) é uma doença na qual ocorre um compromisso da medula espinhal causada por alterações degenerativas na coluna cervical, portanto pode apresentar sinais tanto de NMS como NMI. [15] [42] Na maioria dos casos, é causada por hérnias discais associadas a espessamento do ligamento amarelo num canal vertebral estenótico (Figura 5.2), com desenvolvimento lento e progressivo. No entanto, em alguns casos desenvolve-se rapidamente como resultado de um traumatismo. [43]

Pode ser difícil diferenciar MEC de ELA, uma vez que são duas doenças que podem apresentar manifestações clínicas tanto de NMS como NMI. Para complicar mais a tarefa, não existem critérios específicos para ajudar no diagnóstico definitivo de MEC, sendo os exames de neuroimagem essenciais. [3] [15] Apesar de Mielopatia Espondilótica Cervical causar confusão com a ELA, especialmente se houver espasticidade e hiperreflexia nos membros inferiores, em conjunto com atrofia muscular e fasciculações nos membros superiores, não causa fasciculações em outros territórios medulares a não ser o cervical. Em linha com esta ideia, a presença de fasciculações na língua ou nas pernas são contra o diagnóstico de mielopatia cervical. A ressonância magnética (RM) é útil para confirmar ou afastar a compressão da medula espinhal. [25]

Fischer et al [44], relataram um caso de um paciente com uma longa história de parésia lentamente progressiva, com dificuldades na fala e na deglutição. Ao exame físico apresentava atrofia da língua com fasciculações, parésia proximal e reflexos tendinosos dos membros inferiores vivos, sendo feito o diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica. Anos mais tarde, foi realizado outro exame neurológico que mostrava parésia facial leve, atrofia e fasciculações da língua, disartria e disfagia severa, atrofia e parésia da cintura escapular e dos músculos dos braços e uma marcha instável de base lenta. Os reflexos patelares eram vivos mas os demais reflexos tendinosos estavam ausentes e não havia resposta plantar (Babinski). Como a mielopatia cervical é um importante diagnóstico diferencial em pacientes com suspeita de ELA, foi realizada uma RM cervical que revelou espondilose cervical com estreitamento considerável do canal espinhal entre C3 e C6. Além disso, a RM na sequência em T2 mostrou focos de hipersinal intramedulares ao nível de C5, indicando mielopatia. Embora essas alterações possam explicar a parésia nos membros superiores e inferiores, não justifica os sintomas bulbares. A presença

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

de ginecomastia bilateral levou a procurar mutações no gene do receptor de androgénios. A alteração na capacidade de modular os genes mutados do recetor de androgénios pode ser responsável pela ginecomastia e pela atrofia muscular nos territórios espinhal e bulbar. Este paciente, com diagnóstico final de Mielopatia Espondilótica Cervical e Síndrome de Kennedy, destaca o valor de diagnóstico de uma investigação perspicaz com ressonância magnética cervical e análise do gene do receptor de androgénios em pacientes com uma apresentação clínica incomum de ELA.

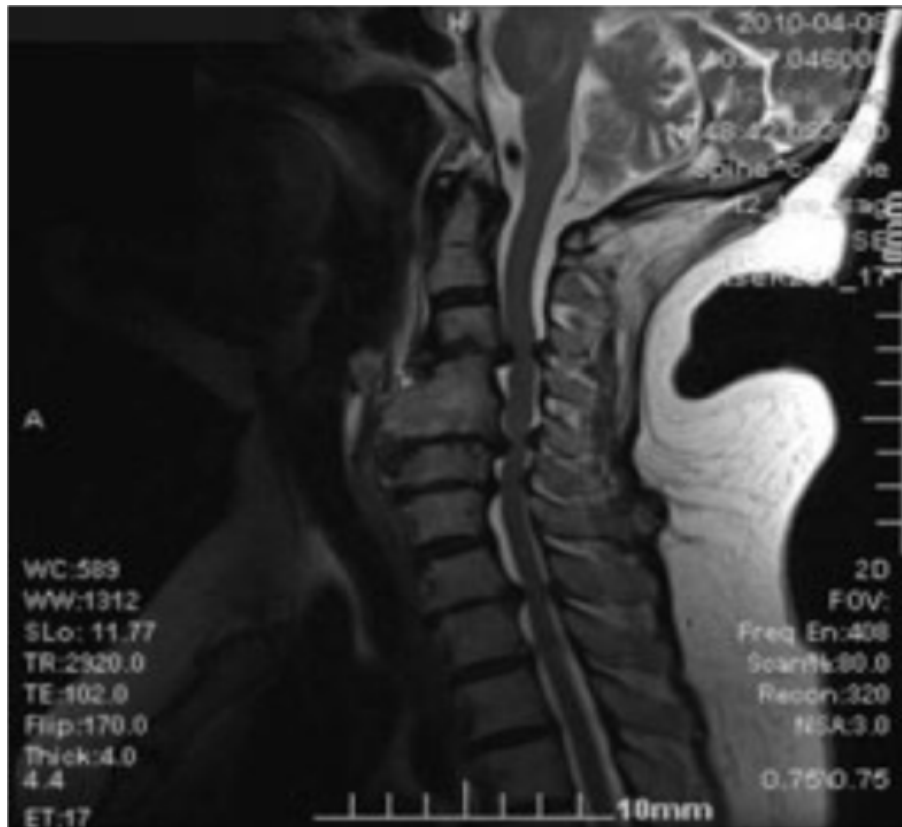


Figura 5.2: RM de um paciente com MEC, que apresenta herniação dos discos cervicais (C3-4, C5-6, T1-2), hipertrofia do ligamento amarelo (C3-4, C5-6, C6-7, T1-2) e fusão espontânea de C4-5. [42]

5.5 Doença Paraneoplásica do Neurónio Motor

A Esclerose Lateral Amiotrófica de etiologia paraneoplásica é rara. Tem sido relatada em associação com cancro de células pequenas do pulmão, cancro da mama, carcinoma das células renais, carcinoma do ovário, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin e leucemia linfocítica crónica. [45] Doença subaguda, indolor e progressivo transtorno dos NMI foi caracterizada no linfoma (Hodgkin e não-Hodgkin). Os pacientes podem, eventualmente, desenvolver sinais de NMS e alguns podem melhorar tanto com tratamento do cancro ou espontaneamente. Níveis elevados de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) ou a presença de uma paraproteína no sangue deve levar a uma investigação detalhada para o linfoma. [15] Turk et al [45], relataram um caso de um paciente com síndrome paraneoplásica, semelhante à Esclerose Lateral Amiotrófica, associado com o carcinoma de células renais. O paciente foi internado por parésia e fasciculação nas extremidades superiores antes do diagnóstico de carcinoma. ELA pode preceder ou suceder o diagnóstico de carcinoma de células renais.

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

Embora as síndromes paraneoplásicas neurogênicas sejam raras, elas frequentemente precedem o diagnóstico de cancro e muitas vezes são encontradas quando o tumor é pequeno. [45] [46] Norris e Engel [47], observaram que 10% dos seus pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica tinha cancro e propuseram que o cancro pode causar ELA. No entanto, alguns autores são da opinião de que esta associação pode ser coincidência. [45]

5.6 Paraparésia Espástica Hereditária

A Paraparésia Espástica Hereditária (PEH) é um transtorno clínico e geneticamente heterogêneo com sinais do NMS (espasticidade, hiperrreflexia, parésia dos membros e reflexos plantares extensores). [15] [48] [49] Apresenta um quadro clínico característico de desenvolvimento gradual de parésia espástica nos membros inferiores com dificuldade crescente em caminhar. [50] A PEH pode ser classificada clinicamente em duas formas: pura e complicada. Na forma pura os pacientes só desenvolvem parésia espástica nos membros inferiores. Por outro lado, a forma complicada pode também apresentar neuropatia óptica, surdez, ataxia, ictiose, amiotrofia, neuropatia periférica, demência, anemia hemolítica auto-imune e trombocitopenia (Síndrome Evan), disfunção extrapiramidal, atraso mental e disfunção da bexiga. A PEH pode confundir-se com ELA. No entanto, na ELA além dos sinais de NMS, apresenta sinais de NMI como atrofia muscular e fasciculações. (25) Além disso, PEH manifesta-se com parésia bilateral das extremidades inferiores e com uma progressão insidiosa, ao contrário da ELA que é uma doença assimétrica e rapidamente progressiva. [29] [49] Outra diferença a salientar é o facto de a PEH apresentar idade de início extremamente variável, desde a infância até à idade adulta, comparavelmente à ELA que tem um pico de incidência entre 50 e 75 anos. [15] Como a PEH é um transtorno familiar relacionado com uma mutação patogénica em um gene associado, a realização de um teste genético pode confirmar o diagnóstico. [49]

Capítulo 6

Exames Complementares de Diagnóstico

O médico especialista após um cuidadoso exame neurológico e na presença de sinais de NMS e de NMI, no mesmo segmento anatômico e com localização assimétrica é capaz de suspeitar do diagnóstico de Esclerose Lateral Amiotrófica. No entanto, são necessários exames para a confirmação de ELA e exclusão de outras doenças. [11] Todos esses exames (Tabela 6.1) são complementares de uma história clínica e de um exame físico adequados. [15]

Tabela 6.1: Exames complementares de diagnóstico úteis para excluir outras doenças. [25] [20]

Condição	Investigação
Neuropatia Motora Multifocal	Estudos de condução nervosa, Anticorpos anti-GM1 ¹
Esclerose Lateral Primária	
Fasciculação Benigna	Eletromiografia
Mielopatia Espondilótica Cervical	RM
Doença do neurônio motor paraneoplásico	Marcadores tumorais, Paraproteinemias, Exames de imagem
Paraplegia Espástica Hereditária	Teste genético

6.1 Estudos eletrofisiológicos

Pacientes com suspeita de diagnóstico de ELA devem fazer estudos eletrofisiológicos (velocidade de condução nervosa e eletromiografia), principalmente para documentar a disfunção do NMI em regiões clinicamente acometidas e não acometidas, e, secundariamente, para excluir outros processos patológicos. [11] As características eletrofisiológicas utilizados no diagnóstico de ELA baseiam-se no conjunto de critérios originalmente proposto por Lambert em 1957 e 1969. [7] Os "Critérios El Escorial revistos" [11] [24] propuseram critérios eletrofisiológicos para o diagnóstico de ELA, que foram aperfeiçoados em dezembro de 2006 numa conferência no Japão, "Critérios Awaji". [11] [26] É importante ter em mente que o exame neurofisiológico só é usado no diagnóstico de ELA quando há suspeita clínica, anormalidades neurofisiológicas isoladamente não fazem diagnóstico sem suporte clínico. [4]

6.1.1 Velocidade de condução nervosa

Os estudos de condução nervosa são necessários para o diagnóstico, principalmente para definir e excluir outras doenças do nervo periférico, junção neuromuscular e do músculo que possam confundir o diagnóstico de ELA. [11] A velocidade de condução nervosa, normalmente apresenta valores normais no estudo de segmentos pouco afetados. [7] Na Esclerose Lateral Amiotrófica, o tempo de latência motora distal (DML) e velocidade de condução motora (MCV) continuam a ser normais ou quase normais (ligeira diminuição). [4] [51] [52] [53] Estudos de velocidade de condução nervosa também são importantes na exclusão de neuropatia motora multifocal, pela detecção de bloqueio de condução parcial. [4]

¹ Diagnóstico de exclusão

6.1.2 Eletromiografia

A Eletromiografia (EMG) é essencial para confirmar o envolvimento do neurónio motor inferior no diagnóstico inicial da Esclerose Lateral Amiotrófica. [7] As evidências de disfunção de NMI devem ser encontradas em pelo menos duas das quatro regiões do SNC: tronco cerebral (neurónios motores bulbares/cranianos) e medula espinhal da região cervical, torácica ou lombossacral (neurónios motores do corno anterior). Para a região do tronco cerebral e da medula espinhal torácica é suficiente demonstrar alterações na EMG num músculo. No entanto, para a região cervical e lombossacral da medula espinhal é necessário ocorrer alterações na EMG em pelo menos dois músculos, inervados por diferentes raízes e nervos periféricos. [11] [24] As anormalidades da EMG na ELA (Figura 6.1) incluem: potenciais de fibrilação, ondas agudas positivas, ou ambos, com potenciais de fasciculação no músculo em repouso e um padrão de interferência incompleta, com potenciais de unidades motoras anormais. [7] Potenciais de fasciculação são uma característica importante na ELA, embora, possam ser encontrados em músculos normais (fasciculações benignas) e podem não estar presentes em todos os pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica. [4]

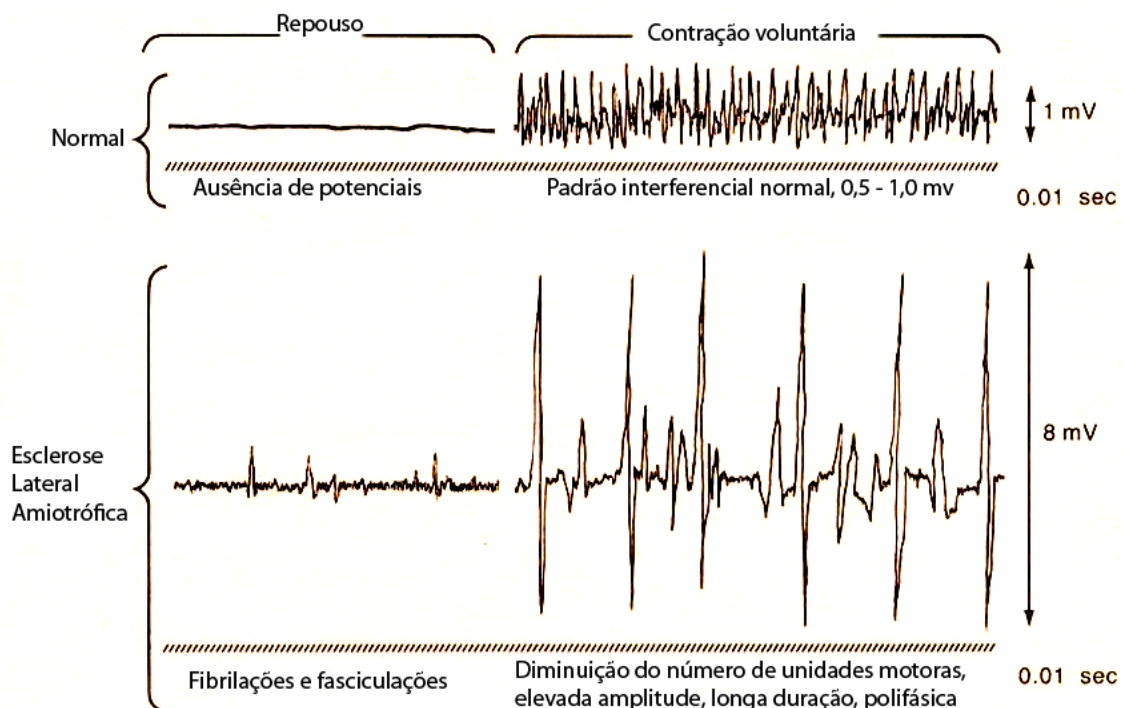


Figura 6.1: Comparação da EMG normal com a EMG na ELA. [54]

6.2 Estudos de Neuroimagem

Os estudos de neuroimagem do cérebro e da medula espinhal são importantes para excluir lesão estrutural, inflamatória ou infiltrativa que causem sinais de NMS. Além disso, a RM do cérebro também pode revelar sinais anormais nas vias motoras do córtex motor para o tronco cerebral na Esclerose Lateral Amiotrófica. [15] O achado mais característico na ELA é a hiperintensidade do trato corticoespinhal em T2 e FLAIR (Figura 6.2). [11] A pesquisa com PET

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

demonstra um aumento da atividade metabólica em várias regiões corticais ipsi e contralaterais além do córtex motor, que apoia a teoria corrente de que ELA não é uma doença exclusiva dos neurónios motores, mas que esta população de células é especialmente vulnerável ao processo envolvido. [15]

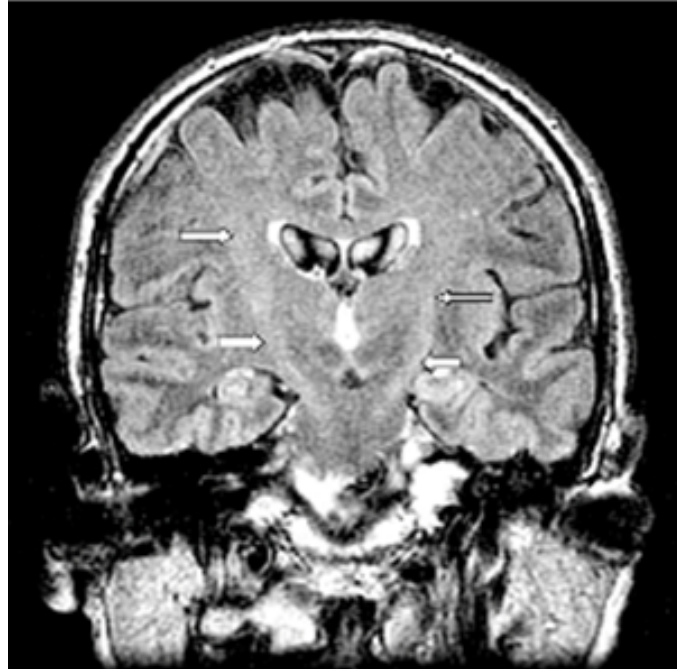


Figura 6.2: RM na sequência FLAIR num paciente com ELA. [54]

Os exames de neuroimagem - ressonância magnética (RM), espectroscopia por ressonância magnética (HMRS), tomografia por emissão de positrões (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) - têm um papel limitado na prática clínica, mas têm se mostrado promissores na compreensão da fisiopatologia da doença in vivo, na identificação de potenciais biomarcadores de progressão da doença e na identificação precoce de alterações ao longo da doença. [4] [11]

6.3 Biópsia Muscular

Biópsia do músculo-esquelético e de outros tecidos não é necessária para o diagnóstico de ELA, a não ser para afastar doenças com sintomas semelhantes (por exemplo, miosite de corpos de inclusão). Além disso, a biópsia muscular pode ser usada para demonstrar disfunção NMI em uma região do corpo, quando as conclusões clínicas ou eletrofisiológicas não suportam isso. [11] Os achados histológicos que são compatíveis com o diagnóstico de ELA: [11] [53]

- Fibras musculares hipertrofiadas dispersas;
- Presença de um número moderado de fibras "target";
- Alteração do agrupamento de fibras;
- Presença de um pequeno número de fibras musculares necróticas.

6.4 Estudos Laboratoriais

Há poucos exames usados na investigação da Esclerose Lateral Amiotrófica que podem ser considerados obrigatórios no acompanhamento destes doentes. Os testes laboratoriais clínicos que podem ser anormais em caso típico de ELA são: [4] [24]

- Enzimas musculares (CK sérica [raro estar aumentada mais de dez vezes acima do limite superior normal], ALT, AST, LDH);
- Creatinina sérica (relacionado com a perda de massa muscular esquelética);
- Hipocloremia, bicarbonato aumentado (relacionados com comprometimento respiratório avançado);
- Proteínas do LCR elevadas (excepcionalmente mais de 100 mg/dl).

Capítulo 7

Conclusão

Embora descrita pela primeira vez nos meados do século XIX, a Esclerose Lateral Amiotrófica continua a ser uma das doenças neurodegenerativas mais intrigantes e sem um tratamento eficaz. O diagnóstico errado de ELA e os atrasos no diagnóstico, continuam a ser um problema frequente nos estágios iniciais da doença, o que causa vários efeitos prejudiciais (médicos, psicológicos, sociais e económicos). O caso clínico apresentado é uma prova disso mesmo, só depois de um ano de hipotéticos diagnósticos e de passagem por várias especialidades é que se chegou ao verdadeiro diagnóstico - ELA. Ao diagnosticar precocemente esta doença, é possível proporcionar ao doente um acompanhamento e uma assistência que melhora a sua qualidade de vida e atenua os danos físicos, psicológicos e sociais. Conclui-se que há um longo caminho a percorrer que leve à descoberta de um tratamento eficaz e, há necessidade de pesquisas adicionais na área da patofisiologia da doença com a perspectiva de serem descobertas estratégias de prevenção e desenvolvidos novos agentes terapêuticos. A curto prazo é importante um maior conhecimento da doença na classe médica para tornar possível o diagnóstico precoce.

Bibliografia

- [1] Rdunovic A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology* 2007; 6:913-25.
- [2] Belsh JM, Schiffman PL. The amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patient perspective on misdiagnosis and its repercussions. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 139:110-6.
- [3] Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 160:S6-S24.
- [4] Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal Rare Disease* 2009; 4:3.
- [5] Dengler R. Diagnostic criteria of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Romanian Journal of Neurology* 2010; IX(4).
- [6] Verstraete E, Veldink JH, Mandl RC, Van Den Berg LH, Van Den Heuvel MP. Impaired structural motor connectome in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2011; 6:e24239.
- [7] Inghilleri M, Lacovelli E. Clinical neurophysiology in ALS. *Romanian Journal of Neurology* 2011; 149:57-63.
- [8] Velde CV, Dion PA, Rouleau GA. Amyotrophic lateral sclerosis: new genes, new models, and new mechanisms. *F1000 Biology Reports* 2011; 3:18.
- [9] Belsh JM, Schiffman PL. Misdiagnosis in patients with ALS. *Archives Internal Medicine* 1990; 150:2301-5.
- [10] Kraemer M, Buerger M, Berlit P. Diagnostic problems and delay of diagnosis in a amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112:103-105.
- [11] Silani V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretto A, Ticozzi N, et al, editors. The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Archives Italiennes de Biologie* 2011; 149:5-27.
- [12] Chieia MA, Oliveira AB, Silva HA, Gabbai AA. Amyotrophic lateral sclerosis considerations on diagnostic criteria. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68:837-842.
- [13] Almeida DF. Dças do neurónio motor. (última visita em 2012 Maio 4). Disponível a partir de: URL: http://www.emglab.com.br/html/dcas_do_neuronio_motor.html
- [14] Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2007; 369:2031-41.
- [15] Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. 4rd ed. USA: Butterwoth-Heinemann, 2004.
- [16] Sigurdson LA. Amyotrophic lateral sclerosis presenting as upper limb weakness in a 35 year old female: a case report. *Journal Canadian Chiropractic Association* 2011; 55.
- [17] de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 139:117-122.
- [18] Chen R, Grand'Maison F, Strong MJ, Ramsay DA, Bolton CF. Motor neuron disease presenting as acute respiratory failure: a clinical and pathological study. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996, 60:455-458.

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

- [19] Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999, 66:5-15.
- [20] Oliveira AB, Pereira RB. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67.
- [21] Silani V, Meininger V, Fornai F. Introducing amyotrophic lateral sclerosis. *Archives Italiennes de Biologie* 2011, 149:1-4.
- [22] Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clinic Proceedings* 1957, 32:441.
- [23] Brooks BR. El escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1994, 124:S96-S107.
- [24] Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Other Motor Neuron Disorder* 2000, 1:293-299.
- [25] Sathasivam S. Motor neurone disease: clinical features, diagnosis, diagnostic pitfalls and prognostic markers. *Singapore Medical Journal* 2010, 51:367.
- [26] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al, editors. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2008; 119:497-503.
- [27] Vanizelos A, Park Y, Fisher M. A patient with amyotrophic lateral sclerosis and atypical clinical and electrodiagnostic features: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:538.
- [28] Chio A. Isis survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 1999; 246 (suppl 3):III 1-5.
- [29] Meuth SG, Kleinschnitz C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *European Neurology* 2010; 63:193-204.
- [30] Magistris M, Roth G. Motor neuropathy with multifocal persistent conduction blocks. *Muscle Nerve* 1992; 15:1056-1057.
- [31] Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992; 42:506-509.
- [32] Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *Journal Neuroimmunology* 2001; 115:4-18.
- [33] Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005; 31:663-680.
- [34] Charcot JM. Sclerose des cordons latéraux de la moelle pinare chez une femme hystriquer atteinte de contracture permanente des quatre membres. *Bull Soc Med Hop Paris* 1865; 2:24-42.
- [35] van der Graaff MM, de Jong JV, Baas F, de Visser M. Upper motor neuron and extra-motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and brain imaging review. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19:53-58.

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

- [36] Talbot K. Motor neurone disease. *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78:513-519.
- [37] Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurological* 2007; 64.
- [38] Orsini M, Sztajnbok FR, Oliveira BA, Leite MA, Júnior PS, Freitas MR, et al, editors. Benign fasciculations and corticosteroid use: possible association? An update. *Neurology International* 2011; 3:e11.
- [39] de Carvalho M, Swash M. Fasciculation cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011; 82:459-61.
- [40] Mills KR. Detecting fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis: duration of observation required. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2011; 82:549-51.
- [41] Singh V, Gibson J, McLean B, Boggild M, Silver N, White R. Fasciculations and cramps: how benign? Report of four cases progressing to ALS. *J Neurol.* 2011; 258:573-8.
- [42] Kudo T, Sato Y, Kowatari K, Nitobe T, Hirota K. Postoperative transient tetraplegia in two patients caused by cervical spondylotic myelopathy. *Anaesthesia* 2011; 66:213-6.
- [43] Ahn JS, Lee JK, Kim BK. Prognostic factors that affect the surgical outcome of the laminoplasty in cervical spondylotic myelopathy. *Clinics in Orthopedic Surgery* 2010; 2:98-104.
- [44] Fischer D, Wullner U, Klockgether T, Schroder R, Wilhelm K. Cervical spondylotic myelopathy and kennedy syndrome mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 71:414-418.
- [45] Turk MH, Ozet A, Kuzhan O, Komurcu F, Arpacı F, Ozturk B, et al, editors. Paraneoplastic motor neuron disease resembling amyotrophic lateral sclerosis in a patient with renal cell carcinoma. *Med Princ Pract* 2009; 18:73-75.
- [46] Croft PB, Wilkinson M. The incidence of carcinomatous neuromyopathy in patients with various types of carcinoma. *Brain* 1965; 88:427-434.
- [47] Norris FH, Engel WK. *Carcinomatous Amyotrophic Lateral Sclerosis*. New York 1965; pp 24-34.
- [48] Rajakulendran S, Paisán-Ruiz C, Houlden H. Thinning of the corpus callosum and cerebellar atrophy is correlated with phenotypic severity in a family with spastic paraplegia type11. *Journal Clinical Neurology* 2011; 7:102-104.
- [49] Fink JK. Hereditary spastic paraplegia overview. 2009 (última visita em 2012 Maio 12). Disponível a partir de: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1509/>.
- [50] Roppes AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York: McGraw Hill; 2005.
- [51] de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23:344-352.
- [52] Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 159:82-87.

Diagnóstico Diferencial de Esclerose Lateral Amiotrófica

- [53] Cornblath DR, Kuncl RW, Mellits ED, Quaskey SA, Clawson L, Pestronk A, et al, editors. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1992; 15:1111-1115.
- [54] Taba P, Rallmann K. Diagnosis of motor neuron disease. 2010 (última visita em 2012 Maio 20). Disponível a partir de: URL: http://www.els.ee/user/Motorneuron_Haapsalu.pptx