



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA**

FISIOPATOLOGIA DE L'ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA

Treball de fi de grau

Àmbit principal:

Fisiologia i Fisiopatologia

Àmbits secundaris:

Farmacologia i Terapèutica

Biologia Molecular

Maria Torres Toda

JUNY 2015



Aquesta obra està subjecta a una [licència Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ÍNDEX

Resum	1
Abstract	2
Integració dels diferents àmbits del treball	3
1. Introducció	4
1.1. El sistema nerviós	4
1.2. Les neurones.....	5
1.2.1. Classificació de les neurones	7
1.2.2. Les motoneurones i el sistema motor	7
1.3. Les malalties neurodegeneratives.....	9
1.3.1. Les malalties de les motoneurones	9
2. Justificació i objectius de l'estudi	11
3. Disseny del treball	12
4. Resultats i discussió	13
4.1. Etiologia.....	13
4.1.1. Factors endògens.....	13
4.1.2. Factors exògens	14
4.2. Patogènia.....	16
4.2.1. Mecanismes que desencadenen l'ELA.....	17
4.3. Patocrònia	21
4.4. Manifestacions clíniques	21
4.4.1. Manifestacions associades a les neurones motores superiors i inferiors.....	22
4.4.2. Altres manifestacions clíniques	24
4.5. Diagnòstic	25
4.6. Tractament	27
4.6.1. Tractament farmacològic.....	27
4.6.2. Fàrmacs en estudi: principals assajos clínics	28
4.6.3. Tractament simptomàtic	29
4.7. Pronòstic.....	33
5. Conclusions	34
6. Bibliografia	35

RESUM

Fisiopatologia de l'esclerosi lateral amiotròfica

L'esclerosi lateral amiotròfica (ELA) és una malaltia neurodegenerativa que produeix principalment la mort progressiva i irreversible de les motoneurons, encarregades de generar els moviments voluntaris dels músculs. A Espanya, cada any es diagnostiquen uns 900 casos d'aquesta malaltia i es calcula que 40.000 persones la desenvoluparan al llarg de la seva vida.

Atès l'impacte mediàtic assolit a través de diferents campanyes solidàries engegades i la gran desconexió d'aquesta malaltia, l'objectiu del present treball ha estat actualitzar els coneixements sobre la fisiopatologia de l'ELA.

Per assolir aquest objectiu s'ha realitzat una recerca bibliogràfica actualitzada i s'ha contactat amb les associacions de pacients per validar la informació recopilada.

Els resultats del treball mostren que entre el 5 i el 10% dels diagnosticats pateixen la forma genètica de la malaltia, mentre que la resta presenta l'ELA de manera esporàdica. Així mateix, es creu que la patogènia de la malaltia es deu a la presència d'inclusions citoplasmàtiques en les motoneurons que produeixen la seva degradació. D'altra banda, en l'actualitat, no existeix cap tractament curatiu contra l'ELA. Tan sols es troba comercialitzat el Riluzol (Rilutek®) des del 1997, que ofereix una relativa millora en la qualitat de vida. Atès que l'esperança de vida és d'uns tres anys després del diagnòstic, es tracta d'una malaltia amb un fort impacte des d'un punt de vista clínic i especialment, social tant pel pacient que la pateix com pels seus familiars.

ABSTRACT

Pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that causes the irreversible and progressive death of motor neurons, which are responsible for generating movements of voluntary muscles. In Spain there are about 900 diagnosed cases each year and it has been estimated that the disease develops within 40.000 people in a lifetime.

Considering the media impact achieved through various solidarity campaigns and the great ignorance of this disease, the aim of this study is to update the knowledge about the pathophysiology of ALS.

To achieve this goal, has been made bibliographic research and has been contacted with ALS patient associations to validate the information.

The results of the study showed that between 5 to 10% of patients were diagnosed because of genetics, while the rest were diagnosed with ALS sporadically. Also, it is believed that the pathogenesis of the disease is due to the presence of cytoplasmic inclusions in motor neurons which produce the degradation. Moreover, there isn't currently cure for ALS. Riluzole (Rilutek®) has been the only marketed drug to relatively improve the illness and extend the lifetime since 1997. Since life expectancy is about three years after diagnosis, it is a disease with a strong impact from both a clinical point of view as well as the social aspect; the patient suffers as well as the family.

INTEGRACIÓ DELS DIFERENTS ÀMBITS DE TREBALL

El present treball s'emmarca fonamentalment dins l'àmbit de Fisiologia i Fisiopatologia. De forma paral·lela, es relaciona amb altres matèries cursades al llarg del Grau de Farmàcia com són: la Biologia Molecular i la Farmacologia i Terapèutica.

- ❖ **Fisiologia i Fisiopatologia:** Per tal de poder conèixer i comprendre una malaltia com l'ELA, cal profunditzar en aspectes relacionats amb la fisiologia, com l'anatomia i l'organització del sistema nerviós, així com en el funcionament del sistema motor i de les neurones que hi formen part.

Igualment, cal entendre la fisiopatologia del sistema nerviós i més concretament, aquells mecanismes fisiopatològics que poden afectar les motoneurones per tal de poder entendre tant la vessant patològica de l'ELA (la seva etiologia, la patogènia per la qual es produeix el dany de les diferents estructures neuronals, el curs clínic de la malaltia o patocrònia i la seva semiologia) com la vessant clínica, que permet un millor diagnòstic i l'avenç en la recerca de tractaments farmacològics eficaços, amb l'objectiu de millorar el pronòstic d'aquests pacients.

- ❖ **Biologia Molecular:** La biologia molecular és una disciplina científica que té com objectiu l'exploració dels processos que es desenvolupen en els éssers vius des d'un punt de vista molecular. En aquest estudi sobre l'ELA, la biologia molecular adquireix vital importància per entendre els mecanismes moleculars implicats en la etiopatogènia de la malaltia.

- ❖ **Farmacologia i Terapèutica:** Entendre els mecanismes fisiopatològics de l'ELA és essencial per la recerca de noves dianes terapèutiques. En aquest treball es diferencia entre el tractament simptomàtic i els fàrmacs que intenten revertir o frenar l'etiopatogènia de la malaltia, tant els usats actualment en el transcurs de l'ELA com les noves perspectives de futurs tractaments.

En conclusió, els tres àmbits anteriorment anomenats queden estretament lligats en aquest treball, sense oblidar altres àmbits treballats com la Salut pública i la Genètica.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. EL SISTEMA NERVIÓS

El **sistema nerviós** consisteix en una xarxa intricada i altament organitzada de milers de milions de **neurones** i altres cèl·lules especialitzades anomenades **cèl·lules glials o de la neuròglia**. La seva principal funció és la de captar i processar ràpidament els senyals, exercint el control i la coordinació d'altres òrgans i sistemes per aconseguir una oportuna i eficaç interacció amb el medi ambient canviant [1]. Estructuralment, el sistema nerviós es pot dividir en (figura 1):

- ❖ El **sistema nerviós central (SNC)**, format per l'encèfal i la medul·la espinal. Ambdós òrgans estan protegits per estructures òssies (crani i columna vertebral, respectivament) i recoberts per tres membranes protectores denominades meninges, existint un líquid amortidor, el líquid cefaloraquídi (LCR), entre la meninge més interna i la segona meninge. El SNC és l'encarregat de rebre i interpretar els impulsos sensitius i generar els impulsos motors.

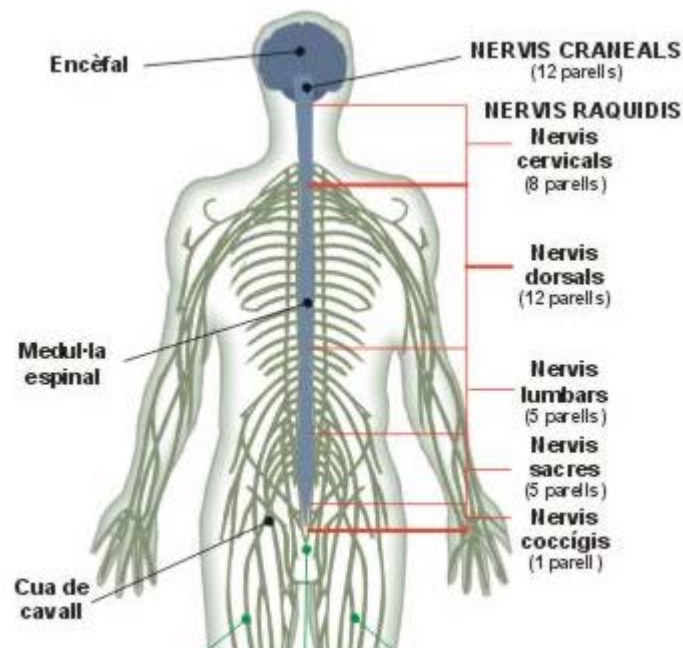


Figura 1. Divisió entre sistema nerviós central (en color blau) i sistema nerviós perifèric. Imatge extreta de <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/11relaciosn/11snervios.htm>.

- ❖ El **sistema nerviós perifèric (SNP)** constituït pel conjunt de nervis (cranials i espinals) que connecten el SNC (l'encèfal i la medul·la espinal) amb les diverses parts de l'organisme. Funcionalment, el SNP està subdividit, a la vegada, en **sistema nerviós somàtic (SNS)**, **sistema nerviós autònom (SNA)** i **sistema nerviós entèric (SNE)**. El SNS (de *sóoma*, cos) està constituït per neurones sensitives que

transmeten la informació des dels receptors somàtics fins al SNC i per neurones motores, que condueixen impulsos des del SNC fins als músculs esquelètics. Aquestes respostes motores són conscients i d'acció voluntària. El SNA (auto-, de *autós*, mateix, i -nom, de *nómos*, llei) és la part del SNP que controla les accions involuntàries i el SNE (entèric, de *enterikós*, intestinal) s'encarrega de controlar l'aparell digestiu [1].

El teixit nerviós conté dos tipus de cèl·lules: les neurones i les cèl·lules glials. Les neurones són responsables de la majoria de les funcions pròpies del sistema nerviós, com la sensibilitat, el pensament, els records, el control de l'activitat muscular i la regulació de la secreció glandular. Les cèl·lules glials proporcionen sosteniment, nutrició i protecció a les neurones i mantenen l'homeòstasi del líquid intersticial que les envolta.

1.2. LES NEURONES

Les **neurones** són les cèl·lules del teixit nerviós especialitzades en la transmissió d'informació gràcies a la capacitat que presenten de respondre a un estímul i convertir-lo en un potencial d'acció (propietat denominada excitabilitat). Les neurones estan constituïdes per tres elements fonamentals: el **cos cel·lular (o cos neuronal)**, una llarga prolongació anomenada **axó** i nombroses petites prolongacions anomenades **dendrites** (figura 2).

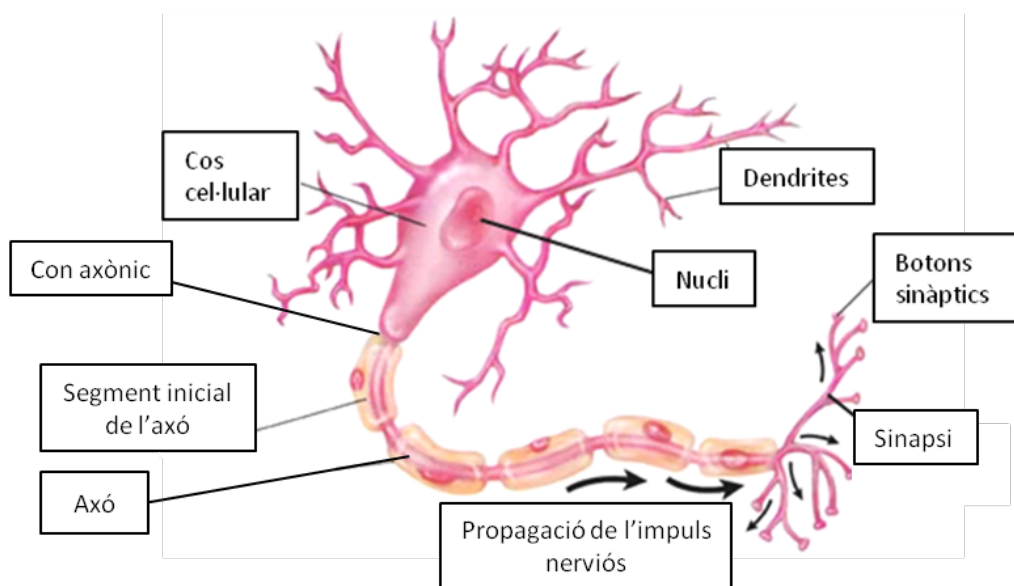


Figura 2. Estructura bàsica d'una neurona. Imatge modificada de: <http://www.youbioit.com/es/article/20070/estructura-de-una-neurona-tipica>.

El **cos cel·lular** conté el nucli de la neurona envoltat pel citoplasma, en el qual es troben els orgànuls cel·lulars. Entre aquests orgànuls destaquen les condensacions del reticle endoplasmàtic rugós, denominades cossos de Nissl, que sintetitzen proteïnes que serveixen per reemplaçar diferents components cel·lulars utilitzats en el creixement de les neurones i per regenerar els axons danyats [1].

El concepte de **fibra nerviosa** és un terme general amb què es designa qualsevol projecció que emergeix del cos d'una neurona. La major part de les neurones tenen dos tipus de prolongacions: l'axó i les dendrites. L'**axó** (de *áxon*, eix) és una projecció cilíndrica, llarga i prima que generalment s'uneix amb el cos cel·lular en una elevació cònica anomenada **con axònic**. El sector de l'axó més proper al con axònic és el **segment inicial**. L'axó d'una neurona propaga els impulsos nerviosos fins a una altra neurona, una fibra muscular o una cèl·lula glandular. Les **dendrites** (de *déndrom*, arbre) conformen la porció receptora o d'entrada d'una neurona, és a dir, les que generalment reben la informació provinent d'una altra neurona. Generalment són projeccions curtes i amb un alt grau de ramificació.

El lloc de comunicació entre dues neurones o entre una neurona i una cèl·lula efectora és la **sinapsi** (de *synapsis*, unió, connexió). En la majoria de les neurones, els impulsos nerviosos s'originen en la unió entre el con axònic i el segment inicial, des de la qual aquests impulsos es dirigeixen al llarg de l'axó fins al seu destí final (figura 3).

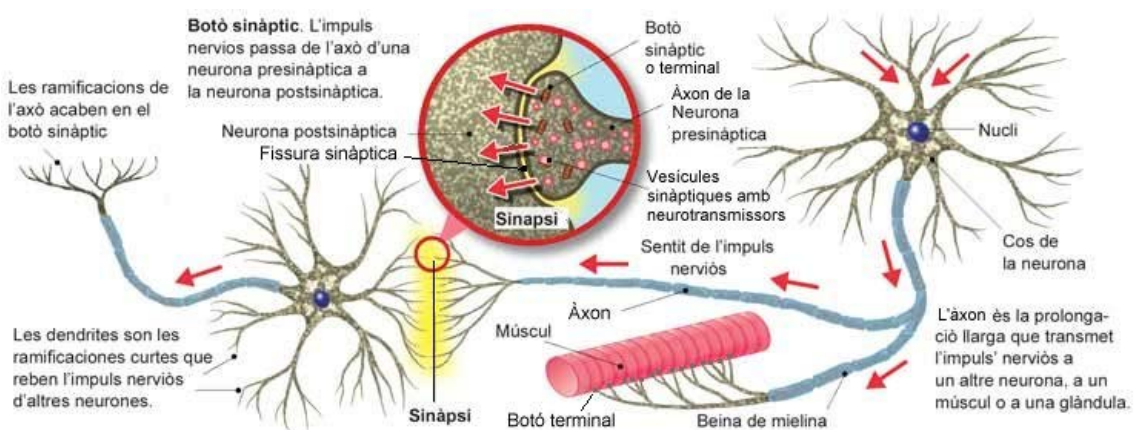


Figura 3: Transmissió de l'impuls nerviós. Imatge extreta de <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/11relacionsn/11snervios.htm>.

Els extrems d'alguns terminals axònics s'eixamplen per formar estructures que per la seva forma s'anomenen **botons sinàptics**; altres mostren una cadena de porcions eixamplades que reben el nom de **varicositats**. Tant els botons sinàptics com les varicositats contenen un gran nombre d'estructures en forma de sac, les **vesícules**

sinàptiques, que emmagatzemen els **neurotransmissors**. Quan s'alliberen els neurotransmissors de les vesícules sinàptiques, aquests travessen la fissura sinàptica que és l'espai situat entre la neurona presinàptica (la que transmet l'estímul) i la neurona postsinàptica (la que rep l'estímul), i són captats per les dendrites de la neurona postsinàptica, transmetent l'estímul fins a arribar a l'òrgan efector. És la denominada **transmissió de l'impuls nerviós** (figura 3).

1.2.1. Classificació de les neurones

Segons la seva funcionalitat, les neurones es classifiquen en:

- ❖ **Neurones sensitives** (afereents): Són aquelles que a través dels seus receptors sensitius detecten els estímuls tant endògens com exògens i transporten la informació de l'estímul fins a l'encèfal i la medul·la espinal, a través dels nervis cranials i espinals.
- ❖ **Neurones integradores o interneurones**: Són les neurones que fan de pont de connexió entre les neurones sensitives i les neurones motores però mai connecten amb receptors sensorials o fibres musculars [2]. Processen la informació sensitiva rebuda, l'analitzen i conserven en part, i prenen una decisió per efectuar una resposta adequada. La gran majoria de les neurones en l'organisme són interneurones.
- ❖ **Neurones motores o motoneurones** (eferents): Un cop la informació sensorial ha estat integrada, el sistema nerviós pot generar una resposta motora adequada. Les neurones motores porten informació des del cervell fins a la medul·la espinal o als òrgans efectors (músculs i glàndules) a través dels nervis cranials i espinals. L'estimulació dels òrgans efectors per part de les neurones motores pot produir, per exemple, la contracció d'un múscul.

1.2.2. Les motoneurones i el sistema motor

Les motoneurones, localitzades en el cervell i la medul·la espinal, tenen com a funció transmetre els estímuls que provoquen la contracció dels diferents grups musculars de l'organisme. Són imprescindibles doncs, per a realitzar les activitats quotidianes que requereixen la contracció muscular: caminar, parlar, moure les mans i en general, tots els moviments del cos [3]. Es poden distingir dos tipus de motoneurones: les motoneurones superiors i les motoneurones inferiors:

- ❖ **Motoneurons superiors o primeres motoneurons:** Es troben en l'escorça cerebral motora. Funcionalment es poden definir com aquelles neurones de les quals parteix l'orde de moviment cap a les segones motoneurons. Per tant, emeten terminacions nervioses que connecten amb les segones motoneurons.
- ❖ **Motoneurons inferiors o segones motoneurons:** Estan situades en el tronc encefàlic o en la medul·la espinal i emeten terminacions nervioses que arriben directament als músculs de l'organisme, provocant la contracció voluntària. Així doncs, les motoneurons inferiors tenen els seus cossos cel·lulars en el tronc encefàlic i en la medul·la espinal. Els seus axons s'estenen des dels nuclis motors dels nervis cranials fins als músculs esquelètics de la cara i crani, i des de tots els nivells de la medul·la espinal als músculs esquelètics de les extremitats i el tronc. Els terminals axònics formen una sinapsi neuromuscular amb l'efector (les fibres musculars). Les motoneurons inferiors representen l'única eferència del SNC a les fibres musculars esquelètiques. Per aquesta raó, també són anomenades la via final comú [1].

El sistema motor somàtic és l'encarregat de controlar l'activitat del múscul esquelètic. De forma simplificada, el seu funcionament es basa en la relació entre les motoneurons superiors i inferiors, establint-se nivells funcionals que s'organitzen de forma jeràrquica, sent l'escorça cerebral motora el nivell més alt del sistema motor (taula 1).

Nivell:	Format per:	Funció:
1r Nivell	<i>L'escorça cerebral motora, els ganglis basals, el cerebel i el tronc encefàlic</i>	Aquestes estructures estan interrelacionades i elaboren l'ordre inicial de moviment.
2n Nivell	<i>Les motoneurons superiors i altres neurones</i>	De les motoneurons superiors i altres neurones sorgeixen vies motores que en conjunt s'anomenen vies motores de projecció descendent. Aquestes cooperen i permeten obtenir un eficaç control motor.
3r Nivell	<i>Les motoneurons inferiors</i>	Condueixen l'estímul o impuls nerviós fins al múscul esquelètic

Taula 1. Nivells funcionals del sistema motor somàtic.

Les vies motores de projecció descendent es solen agrupar en dos tipus, segons si travessen o no les piràmides del bulb raquidi: via o tracte piramidal (**via directa**) i vies o tractes extrapiramidals (**via indirecta**). Els axons de les motoneurons superiors s'estenen des de l'escorça fins a les motoneurons inferiors a través d'aquestes vies motores descendents. La via motora directa envia eferències a les motoneurons inferiors a través d'axons que provenen directament de l'escorça cerebral. La via motora indirecta envia eferències a les motoneurons inferiors des dels centres motors del tronc encefàlic, des d'on, a la vegada, es reben senyals de les neurones dels ganglis basals, el cerebel i l'escorça cerebral. Les vies directa i indirecta controlen la generació d'impulsos en les motoneurons inferiors, que estimulen la contracció dels músculs esquelètics.

1.3. LES MALALTIES NEURODEGENERATIVES

Les **malalties neurodegeneratives** són patologies cròniques i progressives del SNC ocasionades per la pèrdua continuada de neurones del cervell i de la medul·la espinal, que dóna lloc a un deteriorament funcional de les parts afectades.

Sota aquesta denominació s'inclouen més de cent malalties, que presenten algunes característiques clíniques comuns com el seu inici insidiós i el seu curs progressiu, sense remissions, ja que existeix una desintegració gradual d'una o diverses parts del sistema nerviós [4].

En general, les malalties neurodegeneratives són d'etiologia desconeguda i es classifiquen en funció de les seves manifestacions clíniques [4]. En aquest sentit, es poden diferenciar les que cursen amb una **síndrome demencial** (malaltia d'Alzheimer, malaltia de Pick, etc.), les que es manifesten fonamentalment amb **trastorns del moviment** i **la postura** (malaltia de Parkinson, malaltia de Huntington, etc.), les **malalties espinocerebel·loses** (principalment atàxia i la paraplegia espàstica hereditària), les **polineuropaties perifèriques** i aquelles en les que la debilitat i l'atròfia muscular són les principals manifestacions clíniques, com les **malalties de les motoneurons**.

1.3.1. Les malalties de les motoneurons

Les malalties de les motoneurons són un grup heterogeni de malalties amb afectació exclusiva o predominant de les neurones motores de l'escorça cerebral i/o dels nuclis motors del tronc encefàlic (conservant-se habitualment els nuclis oculomotors) i/o de

les astes anteriors de la medul·la espinal [5]. En funció de la seva localització o del tipus de motoneurons afectades, es poden classificar en tres grups (taula 2): **malalties de les motoneurons superiors** com l'esclerosi lateral primària, **malalties de les motoneurons inferiors** o atròfies espinals i **malaltia de les motoneurons superiors i inferiors** on es troba l'**esclerosi lateral amiotròfica** (ELA), que és la forma més comuna de malaltia de les motoneurons [6].

Malalties de les motoneurons superiors (corticals)

- Esclerosi lateral primària
- Paraplegia espàstica hereditària
- Paraparèsia espàstica tropical (HTLV-1)
- Neurotòxiques (latirisme i konzo).
- Altres

Malalties de les motoneurons inferiors: Atròfies espinals

- Poliomielitis aguda, sd. Postpolio
- Neuropaties motores hereditàries
- Atròfia bulboespinal (malaltia de Kennedy)
- Atròfia muscular espinal infantil, juvenil i de l'adult (AME)

Esclerosi lateral amiotròfica

- Esporàdica: varietat clàssica (associada a la degeneració d'altres sistemes i/o demència)
- Familiar (herència variable): mutacions en el gen SOD1 i altres
- Varietat de l'illa de Guam

Taula 2. Classificació de les malalties de les motoneurons. Imatge modificada de: http://images.slideplayer.es/1/120980/slides/slide_3.jpg

2. JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS DE L'ESTUDI

A escala de l'estat espanyol, s'estima que cada any es diagnostiquen uns 900 casos nous d'ELA (de 2 a 3 casos nous per dia) i que el nombre total de pacients ronda les 4.000 persones. La incidència d'aquesta malaltia en la població espanyola és d'1 per cada 50.000 habitants i la prevalença és d'1/10.000. Es calcula que uns 40.000 espanyols desenvoluparan l'ELA al llarg de la seva vida [7].

L'ELA i, en general, totes les malalties neurodegeneratives, presenten una extraordinària importància clínica a més de suposar un enorme impacte socioeconòmic. Per aquest motiu, tant el farmacèutic com la resta de professionals sanitaris tenen l'objectiu de participar i col·laborar activament tant en la detecció precoç de la malaltia com en el procés terapèutic del pacient, així com en l'atenció necessària que els pacients i els seus cuidadors requereixen.

Al llarg de l'any 2014, va sorgir una campanya solidària, denominada *Ice Bucket Challenge*, per intentar conscienciar a la població sobre l'existència d'aquesta malaltia [8]. Els diners recaptats mitjançant donatius van anar a benefici de les múltiples associacions de pacients per promoure al màxim els programes d'investigació. La campanya va assolir un gran èxit de públic i nombroses personalitats es van sumar al repte.

Considerant la gran desconeixença sobre l'ELA i l'impacte mediàtic assolit a través de les campanyes solidàries engegades, l'objectiu principal del present treball és actualitzar els coneixements de què es disposen sobre la fisiopatologia de l'ELA i apropar aquesta malaltia al coneixement dels professionals sanitaris aliens en aquesta matèria per fomentar la consciència social i la recerca, afegint un granet de sorra a la campanya solidària de l'*Ice Bucket Challenge*.

3. DISSENY DEL TREBALL

La metodologia emprada per a la realització d'aquest treball ha estat basada fonamentalment en la recerca bibliogràfica d'informació relacionada amb l'ELA.

La introducció consisteix en una descripció sobre certs aspectes claus alhora d'entendre i situar el context de la malaltia. Per tal de dur-la a terme, s'ha anat recopilant i escollint tota la informació a partir de llibres i tractats de Fisiologia i Fisiopatologia. Per concretar diversos punts, també s'han consultat tractats de Neurologia. Primer de tot, s'explica de manera general el sistema nerviós i cada cop s'especifica més en la temàtica fins a arribar a les motoneurons i al sistema motor. Posteriorment, es realitza una breu descripció de les malalties neurodegeneratives que finalment condueix a parlar sobre l'ELA.

A l'apartat de resultats i discussió, s'han exposat i analitzat els diferents punts sobre la fisiopatologia de la malaltia: des de la seva etiologia, fins al tractament i el seu pronòstic. Atesa la gran quantitat d'informació disponible, la cerca ha consistit en dues parts:

- ❖ Recerca bibliogràfica mitjançant bases de dades com el *PubMed* i servidors electrònics: *UpToDate*, *BestPractice*, *El Sevier* i *Medline*. També s'han consultat articles extrets de revistes mèdiques, per exemple, *New England* i *Nature Neuroscience*. En els cercadors s'han introduït paraules clau com esclerosi lateral amiotròfica (ELA), *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) i malaltia de les motoneurons. En l'apartat de tractament s'han utilitzat servidors com *ClinicalTrials* per trobar informació sobre els diferents assajos clínics. Més específicament, s'han consultat pàgines web de fundacions i agrupacions de pacients i professionals sanitaris com són: Fundació Miquel Valls, *Fundela*, *als.net*, *alsa.org* i el blog *Aula ELA*, creat des de l'Hospital de Bellvitge. En els temes on hi ha major informació s'ha acotat a les publicacions de més impacte i actuals (aproximadament dels darrers 4 anys).
- ❖ A partir de la recerca bibliogràfica, s'ha contactat amb la Fundació Miquel Valls (fundació catalana de l'ELA) per validar si la informació recopilada s'ajustava amb la realitat actual. Mitjançant l'assessorament proporcionat s'ha anat completant i ampliant la informació dels diferents punts de Resultats i Discussions.

Finalment, s'han redactat les conclusions d'acord amb els principals aspectes que es coneixen avui en dia sobre la fisiopatologia de l'ELA a partir de la cerca realitzada.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

L'ELA, també anomenada malaltia de Lou Gehrig, és una malaltia degenerativa cerebral que afecta les motoneurons que controlen les connexions entre el sistema nerviós i els músculs del cos (figura 4).

<<Amiotròfica>> prové del grec *a-* que significa absència, *mio* es refereix als músculs i *-tròfica* significa alimentació: <<Sense alimentació als músculs>>. Quan un múscul no és alimentat s'atrofia o desgasta. <<Lateral>> identifica les àrees de la medul·la espinal on es localitzen les motoneurons. A mesura que aquesta àrea es va degenerant, es produeix la cicatrització o enduriment (<<esclerosi>>) en la regió.

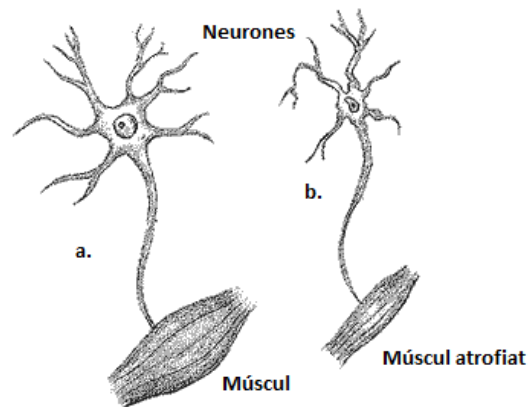


Figura 4. **a.** Múscul i motoneurona normal, **b.** Representació de la motoneurona i el múscul afectats d'ELA. Imatge extreta de: <http://www.alsa.org/>

4.1. ETIOLOGIA

L'etiologia de l'ELA és desconeguda. No obstant això, existeixen nombrosos factors de risc endògens i exògens que poden suposar un increment en les probabilitats de patir la malaltia.

4.1.1. Factors endògens

a) L'edat: L'ELA és una malaltia rara abans dels 40 anys i a partir d'aleshores, s'augmenta de manera exponencial la probabilitat de patir-la. L'edat mitjana d'inici situa entre els 58 i 63 anys per l'ELA esporàdica i dels 40 als 60 anys per l'ELA familiar, amb un pic d'incidència entre els 70 i els 79 anys [9].

b) El sexe: Els homes tenen major risc d'ELA que les dones, donant lloc a una relació d'home a dona d'1,2-1,5 [10].

c) Predisposició familiar i factors genètics: Entre un 5-10% de tots els casos es deuen a l'herència genètica familiar. Els tres gens identificats que més contribueixen al desenvolupament de la forma familiar de la malaltia són: C9ORF72, el gen de SOD1 i TARDBP. La prevalença de la mutació del gen C9ORF72 és variable entre els diferents països, relacionant-se fins a un 40% dels casos d'ELA familiar als EUA i Europa, i fins al

7-11% dels casos d'ELA esporàdica [11]. Així mateix, el 20% de pacients amb ELA identificats a la província de Kii (Japó) presenten aquesta mutació genètica, en comparació amb menys del 2,5% a la resta del Japó. Això pot explicar, en part, l'alta incidència d'ELA en aquest focus geogràfic [12]. Les mutacions en el gen que codifica per SOD1 es troben en el 10-20% dels casos d'ELA familiar i entre l'1-5% d'ELA esporàdica [11]. D'altra banda, s'han descrit unes 30 mutacions del gen TARDBP en un 5% dels pacients amb ELA familiar i en un 1% dels pacients amb ELA esporàdica [13].

4.1.2. Factors exògens

a) Factors de risc associat a estils de vida:

- El tabaquisme: La controvèrsia sobre la implicació del tabac en l'ELA roman sense resoldre i resulta una àrea interessant per als estudis epidemiològics de la malaltia. En aquest sentit, els estudis mostren que l'hàbit de fumar pot ser un factor de risc entre les dones, especialment en les postmenopàusiques, fet que no succeeix en els homes [11].

- La dieta: Existeix una associació inversa entre una major ingesta d'antioxidants i un menor risc d'ELA. Per exemple, l'ús regular de suplementos de vitamina E s'ha associat amb un menor risc de patir la malaltia [14]. No obstant això, s'ha observat que altes dosis de vitamina E com a tractament addicional al riluzol no allargaven la supervivència dels pacients, tot i la millora en la taxa de deteriorament de les funcions neuronals associada a la vitamina E [15]. Un altre grup d'antioxidants implicats amb un menor risc d'ELA són els àcids grassos poliinsaturats, que poden modular el metabolisme de lípids, l'estrès oxidatiu i els processos inflamatoris [11].

- L'exercici físic: Històricament, el pacient més famós d'ELA va ser Lou Gehrig, un conegut jugador de beisbol nord-americà. Diversos estudis han manifestat un major risc d'ELA en futbolistes, atletes i persones que es dediquen a l'activitat física vigorosa [11]. Per explicar aquesta elevació del risc s'han postulat com a possibles causes l'activitat física extenuant, traumatismes cranials repetits, l'ús de substàncies dopants il·lícites, i l'exposició a substàncies químiques utilitzades pel tractament de la gespa en els camps de futbol.

- L'índex de massa corporal (IMC): Els pacients amb ELA tenen menor IMC i més nivell d'aptitud física que la mitjana de la població. Un baix IMC i una major taxa de reducció de l'IMC també han demostrat ser indicadors de mal pronòstic per l'ELA [16].

b) Factors de risc ocupacionals:

Els treballadors de professions aparentment dispars s'han notificat com més propensos a desenvolupar l'ELA, tals com atletes, fusters, treballadors de cabina, treballadors de la construcció, electricistes, agricultors, perruquers, pintors, tècnics de laboratori, treballadors del cuir, assembladors de màquines, professionals de la salut, professionals de serveis militars, infermeres, treballadors de plantes de producció d'energia, treballadors dels metalls, programadors, treballadors del cautxú, ramaders, treballadors del tabac, veterinaris i soldadors [11]. Aquestes ocupacions impliquen riscos de treball amb productes químics, pesticides, metalls i camps electromagnètics. Malgrat això, identificar denominadors comuns entre aquestes professions no és una tasca senzilla. Un estudi recent conclou que tot i que hi ha evidències que suggereix un risc elevat d'ELA pel personal militar, és massa aviat per treure una conclusió ferma respecte a una relació causal [17].

c) Exposició a substàncies:

- Metalls: Molts estudis donen suport a aquesta relació, sobretot en referència als nivells de plom [11]. Un estudi de casos i controls mostra que els nivells de plom en sang són alts en pacients amb ELA en comparació amb el grup control [18]. Així mateix, s'han observat nivells elevats de manganès, ferro o seleni [19-22]. Altres metalls amb potencial rellevància per l'ELA són: coure, alumini, arsènic, cadmi, cobalt, zinc, vanadi i l'urani, ja que s'han trobat en concentracions significativament rellevants en el LCR de pacients amb ELA, en comparació amb els controls sans [23].

- Pesticides: Estudis recents mostren una associació significativa entre l'exposició a pesticides i un major risc de patir la malaltia [24].

- β -metilamino-L-alanina (BMAA): L'exposició a BMAA (un aminoàcid atípic produït per cianobactèries) podria explicar l'alta incidència d'ELA a l'illa de Guam, perquè es va trobar en major quantitat en teixits cerebrals i de la medul·la espinal de pacients amb l'ELA o d'Alzheimer que en els controls sans o pacients amb altres malalties [25].

d) Exposició a altres malalties o trastorns:

- Encefalopatia traumàtica crònica: L'encefalopatia traumàtica crònica, una malaltia neurodegenerativa causada per repetides lesions al cap, s'ha proposat com una de les causes per als casos d'ELA observats en atletes professionals i militars veterans [11].

- Infeccions virals: En pacients amb ELA, s'han trobat concentracions més elevades en sèrum i en LCR d'enterovirus (com el de la poliomielitis), virus de l'herpes humà o retrovirus (com ara VIH, virus limfotrópic de cèl·lules T humà, etc.) [11].
- Les malalties metabòliques: L'interès en la relació entre els trastorns metabòlics i l'ELA va sorgir després d'observar que els pacients amb ELA són hipermetabòlics [26]. La diabetis tipus 2 s'associa amb un menor risc d'ELA, mentre que la diabetis tipus 1, així com altres malalties autoimmunes, es poden considerar factors de risc [27].
- Neuroinflamació: Clínicament, els primers símptomes de l'ELA són difícils de diferenciar respecte d'altres malalties neuromusculars inflamatòries (com la miastènia gravis o l'esclerosi múltiple). Alguns pacients amb ELA i mutacions al gen C9ORF72 pateixen també d'esclerosi múltiple, el que suggereix una relació entre l'ELA i determinades malalties autoimmunitàries i inflamatòries [28].

4.2. PATOGÈNIA

L'ELA es caracteritza per la degeneració i mort de les neurones motores donant lloc a una pèrdua dels axons i gliosi en el tracte corticoespinal. Com a conseqüència, la medulla espinal s'atrofia, les arrels ventrals es tornen primes i hi ha una gran pèrdua de fibres mielinitzades en els nervis motors. Els músculs afectats mostren atròfia en la denervació i també signes d'un intent de reinervació en les etapes inicials.

Troballes patològiques addicionals inclouen una pèrdua de neurones corticals frontals o temporals, sobretot en l'ELA associada a demència frontotemporal (FTD). A part, també es pot veure una reducció de la densitat de les fibres sensibles en els nervis perifèrics, encara que la participació sensorial no és evident clínicament [29].

Tot i que el mecanisme pel qual es produeix l'ELA és desconegut, es postula que l'aparició d'inclusions intracel·lulars patològiques dins de les neurones motores superiors i inferiors i de les cèl·lules de la glia produeixen la seva degeneració i podrien estar involucrades en la patogènesi de l'ELA [29].

Les inclusions també poden estar presents en neurones frontals no motores, en neurones corticals temporals i en més àrees generalitzades del cervell no típicament associades amb l'ELA clàssica. Hi ha diferents tipus d'inclusions intracel·lulars implicades en la malaltia:

- ❖ Inclusions de neurofilaments en les neurones motores de la medul·la espinal, associades a SOD1.
- ❖ Cossos de bunina. Són exclusius de l'ELA i consisteixen en agregats d'eosinòfils (figura 5).
- ❖ Inclusions intracel·lulars d'ubiquitina, també presents en altres trastorns neuronals [30].
- ❖ Acumulació de TDP43 amb posterior formació d'inclusions [31].
- ❖ Inclusions immunoreactives a les neurones motores espinals [31].

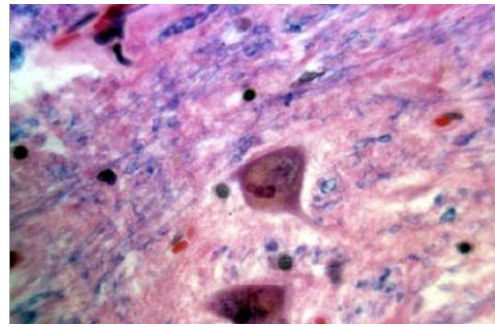


Figura 5. Cossos de bunina en les neurones motores. Imatge extreta de <http://www.fundela.info/>

4.2.1. Mecanismes que desencadenen l'ELA

Al llarg dels anys, s'han anat proposant diversos mecanismes pels quals es produeixen les inclusions intracel·lulars i la conseqüent mort neuronal que ocasiona l'aparició de les primeres manifestacions de l'ELA (figura 6). Els principals són:

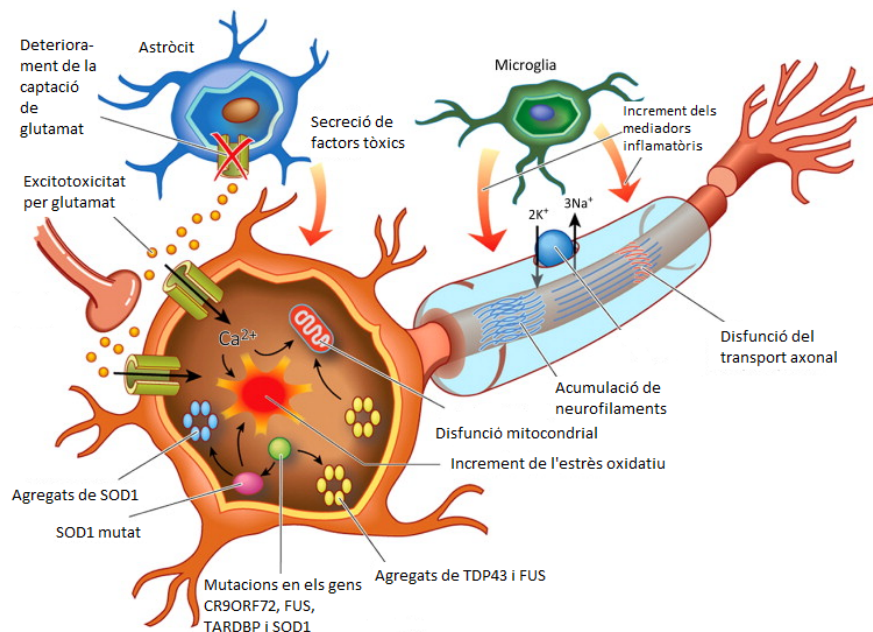


Figura 6. Alteracions de la neurona motora i les cèl·lules glials en l'ELA. Imatge modificada de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016622361400085X>

1. Alteració en el processament del RNA

Les mutacions en gens que codifiquen per a proteïnes d'unió al RNA (com TDP43, FUS, HNRNPA2B1, i hnRNPA1), poden causar l'ELA. Aquestes proteïnes, contenen dominis

que tenen la propietat intrínseca d'autoagregació. Quan es produeixen mutacions en aquests dominis, es pot produir un excés d'incorporació d'aquestes proteïnes en grànuls resistents a la degradació, i promoure l'autoagregació, apareixent les inclusions citoplasmàtiques neuronals que provoquen la malaltia [32].

2. Mutacions en el gen C9ORF72

Una mutació en el gen C9ORF72, ubicat en el cromosoma 9 i de funció desconeguda té una implicació directe en el desenvolupament tant de l'ELA com de la FTD [33]. La mutació és una ampliació d'una seqüència de repetició hexanucleotida GGGGCC, en una part no codificant del gen que, entre altres mecanismes, es creu que podria iniciar una cascada d'alteracions amb la formació d'híbrids d'RNA/DNA, transcripcions de RNA defectuoses i disminució de la producció de transcrits de RNA de longitud completa. Els transcrits d'RNA defectuosos es poden unir a proteïnes com la nucleolina, causant una deslocalització d'aquesta proteïna (essencial dins del nuclèol) i conduint a una disminució de la viabilitat cel·lular. En els pacients amb ELA, el nombre de repeticions de la seqüència de nucleòtids GGGGCC pot arribar a mil, mentre que en poblacions sanes el nombre de repeticions sol romandre de 2 a 30 [33].

3. Toxicitat provocada per SOD1

La superòxid dismutasa tipus 1 (SOD1) és un enzim que catalitza la conversió de radicals superòxid a oxigen (O_2) i peròxid d'hidrogen (H_2O_2). Fins ara, s'han identificat més de 170 mutacions de SOD1 implicades en el desenvolupament de l'ELA [34]. S'han postulat les següents hipòtesis:

- ❖ **Guany de funció.** SOD1 mutada podria conduir a un dany oxidatiu per un augment en les vies prooxidants (figura 7). Hi ha evidència que SOD1 mutada estimula directament la NADPH oxidasa (NOX) en ratolins transgènics i en línies cel·lulars humanes, i d'aquesta manera causa la sobreproducció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) [35]. També s'ha plantejat la hipòtesi que l'oxidació condueix a modificacions postraduccionals de la SOD1 no mutada (*wildtype*) i d'aquesta manera s'obtenen propietats tòxiques similars a SOD1 mutada [36]. Aquest mecanisme podria llavors, ser la causa de la majoria dels casos d'ELA clàssica, que no tenen mutacions SOD1.
- ❖ **Agregats de proteïnes.** Una altra hipòtesi és que SOD1 mutada indueix la formació d'agregats de proteïnes que són potencialment tòxics per a les neurones motores

(figura 6). No obstant això, l'acumulació d'agregats pot ser una manifestació secundària de la malaltia en fase terminal en lloc d'un esdeveniment primari en la patogènesi de l'ELA [37].

L'expressió de SOD1 mutada en cèl·lules no neuronals també pot estar involucrada en la patogènesi de l'ELA. L'estrès oxidatiu en el múscul esquelètic i en les cèl·lules gials pot influir negativament en la supervivència de les neurones motores a través del contacte directe d'aquestes cèl·lules amb els terminals axònics [38].

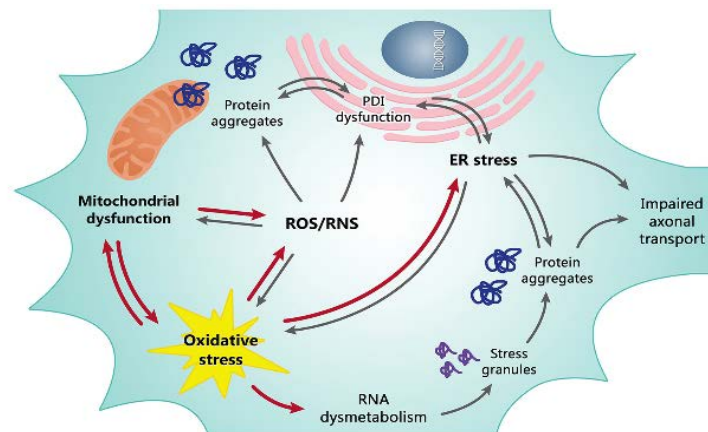


Figura 7. Toxicitat per SOD1 amb estrès oxidatiu que causa disfunció mitocondrial i promou agregats proteics patològics. Imatge extreta de: <http://journal.frontiersin.org/journal/cellular-neuroscience>

4. Respostes inflamatòries

Nombrosos estudis han demostrat la implicació dels processos inflamatoris en la progressió de l'ELA i la mort neuronal [29]. Aquestes respostes inflamatòries inclouen l'activació de les cèl·lules de la micròglia i els astròcits, així com la infiltració de les cèl·lules *natural killer*, limfòcits T perifèrics i monòcits en el SNC. Un cop activades, les cèl·lules de la micròglia elaboren una sèrie de factors (òxid nítric, radicals d'oxigen, citocines, glutamat i altres) que poden exercir funcions diverses en la cascada de reaccions que condueixen a la mort de les neurones motores. Diversos estudis suggereixen que l'activació microglial es desencadena per SOD1 mutada [39].

5. Excitotoxicitat per glutamat

La hipòtesi postula que l'excitotoxicitat s'indueix per nivells excessius del neurotransmissor glutamat. En aquests casos, es produeix una activació excessiva dels receptors de glutamat que augmenta l'entrada de calci a les cèl·lules, desencadenant una cascada d'esdeveniments que causa la mort cel·lular neuronal. En aquest sentit, s'han detectat nivells elevats de glutamat en el LCR de pacients amb ELA esporàdica

[29]. La disfunció del receptor de glutamat és un altre mecanisme potencial per a l'excitotoxicitat [40]. Alguns receptors de glutamat postsinàptics poden estar implicats en aquest procés, com els receptors NMDA i AMPA. Com a exemple, l'edició defectuosa de RNA missatger que codifica per a una subunitat dels receptors AMPA de glutamat, s'ha trobat en neurones motores espinals de pacients amb ELA [40]. Aquesta edició defectuosa està vinculada a una major permeabilitat del receptor als ions de calci.

Possiblement el que millor evidencia l'excitotoxicitat del glutamat en l'ELA és la comercialització del riluzol. El riluzol és un antiglutaminèrgic que millora la supervivència dels pacients amb la malaltia. No obstant això, altres fàrmacs que afecten la neurotransmissió de glutamat no han tingut èxit en assaigs clínics.

6. Alteracions dels neurofilaments

Els neurofilaments funcionen com a elements estructurals que porten a terme funcions vitals en el manteniment de la forma cel·lular i el transport axonal. Una alteració en aquests filaments podria interrompre el transport axonal i causar estrangulació dels axons. En aquest sentit, s'han descrit mutacions en el gen de la subunitat pesada dels neurofilaments en formes esporàdiques i familiars d'ELA així com reduccions dels nivells d'RNA missatger de la subunitat lleugera en neurones motores espinals de pacients amb ELA [29]. D'altra banda, la sobreexpressió o deleció de subunitats de neurofilaments en ratolins transgènics dóna com a resultat la degeneració de les neurones motores i inflamacions axonals [29].

La periferina és un filament intermedi i s'associa amb inclusions neuronals dels pacients amb ELA esporàdica. La sobreexpressió de periferina en ratolins transgènics s'associa amb la degeneració dels axons motors, mentre que la presència de citocines inflamatòries poden augmentar els nivells de periferina (el que suggereix una relació entre la inflamació i l'ELA) [41]. Si les inclusions de neurofilaments observades en l'ELA són una causa o un efecte de la degeneració neuronal és una qüestió que roman sense resoldre [41].

7. Factors de creixement

Pacients amb un haplotip específic pel factor de creixement endotelial vascular (VEGF) poden ser més susceptibles a l'ELA. En un estudi en el qual es va realitzar un encreuament entre ratolins *knockout* VEGF i ratolins transgènics amb SOD1 mutada es va produir una mort més primerenca dels ratolins i una major pèrdua de neurones

motores [42]. El tractament d'aquests models animals amb VEGF produeix una millora significativa de la supervivència, convertint aquest factor de creixement en un candidat potencial per l'ús en estudis terapèutics [42].

4.3. PATOCRÒNIA

L'inici de la malaltia es localitza generalment en alguna de les extremitats o en el cap. Les manifestacions primerament es propaguen dins del segment d'inici i després a altres regions en un patró relativament previsible [4]. En pacients amb inici en un braç unilateral el patró més comú de propagació és al braç contralateral, a continuació, a la cama ipsilateral i després a la cama contralateral afectant finalment als músculs bulbars. En pacients amb l'inici en la cama unilateral el patró més comú de propagació és a la cama contralateral, a continuació, al braç ipsilateral i després al braç contralateral, amb afectació final als músculs bulbars. En pacients amb inici bulbar, normalment hi ha la propagació cap a un braç i tot seguit al braç contralateral.

La progressió de la malaltia entre els individus és variable, amb un empitjorament progressiu, gradual i sense remissions, fins a una paràlisi progressiva de tota la musculatura esquelètica [6]. En el moment que comença l'afectació de la musculatura respiratòria, el deteriorament és més ràpid, i de fet, els problemes respiratoris constitueixen la principal causa d'ingrés hospitalari, sent la insuficiència respiratòria la causa més comuna de mort en pacients amb ELA.

L'esperança de vida mitjana de la malaltia és de 20 a 48 mesos, amb un marge habitual de 2 a 5 anys, tot i que al voltant del 20% dels afectats sobreviuen 5 anys i el 10% aconseguen sobreviure 10 anys o més. En termes generals, el 50% dels pacients moren en els primers 3 anys des de l'inici del quadre clínic [6].

4.4. MANIFESTACIONS CLÍNIQUES

En funció de la localització de les motoneurons i del tipus de motoneurona afectada, les manifestacions clíniques que apareixen en pacients afectats d'ELA poden ser molt variables. Així, mentre que la pèrdua de neurones motores superiors es tradueix amb lentitud per realitzar moviments, manca de coordinació i rigidesa, la pèrdua de neurones motores inferiors cursa amb debilitat acompanyada d'atròfia muscular, fasciculacions i rampes [4].

Igualment, segons els nervis motors medul·lars afectats i el seu grau de disfunció es desenvolupen unes o altres manifestacions, que augmenten a mesura que es va propagant la mort neuronal. En el 80% dels pacients, la debilitat asimètrica en les extremitats és la presentació inicial de la malaltia. En el 20% restant, l'inici de l'ELA es manifesta en el segment bulbar en forma de disàrtria i/o disfàgia. Hi ha patrons menys comuns d'inici que afecten entre l'1-9% dels pacients, com per exemple, la debilitat en els músculs respiratoris [4, 6].

No obstant això, les manifestacions no es centren únicament en un trastorn de tipus motor sinó que cada vegada és més evident que la degeneració d'altres regions del cervell, com la regió frontal, contribueixen en l'espectre clínic i patològic de la malaltia [43].

4.4.1. Manifestacions associades a les neurones motores superiors i inferiors

En les següents taules, es mostren les principals manifestacions clíniques associades a la pèrdua de les neurones motores superiors i inferiors. La simptomatologia s'associa de forma freqüent a les extremitats (taula 3), però també pot haver-la bulbar (taula 4), axial (taula 5) o respiratòria (taula 6).

Signes i símptomes associats a les neurones motores superiors	Signes i símptomes associats a les neurones motores inferiors
Espasticitat muscular	Debilitat muscular (mans, braços, peus i cames)
Rigidesa, lentitud i manca de coordinació del moviment (mans, braços, peus i cames)	Atròfia muscular (mans, braços, peus i cames)
Increment dels reflexos patològics (reflex de Babinski, signes de Hoffman)	Trastorns de la marxa (marxa equina)
Trastorns de la marxa (marxa espàstica)	Reflexos reduïts
Clonus espontànies	Rampes
Espasmes flexors espontanis	Fasciculacions
Moviments ràpids i lents alternats	

Taula 3. Signes i símptomes de les extremitats associats amb l'esclerosi lateral amiotròfica

Signes i símptomes associats a les neurones motores superiors	Signes i símptomes associats a les neurones motores inferiors
Increment del reflex mandibular, de l'espasticitat en la mandíbula i dels clonus espontanis mandibulars	Debilitat muscular (dificultat per mantenir la mandíbula oberta/tancada, debilitat en la llengua)
Augment dels reflexos facials	Atròfia muscular
Moviment de la llengua lent	Fasciculacions
Dificultat per obrir la boca (trisme)	Tancament incomplet dels ulls
Reflexos patològics (signe palmomental)	Disfàgia (tos i ofec)
Disfàgia	Disàrtria
Disàrtria	Ronquera
Laringoespasmes (provocats per secrecions o partícules d'aliments)	Dificultat per mastegar
Afectació pseudobulbar (labilitat emocional)	Complicació: Desarticulació de l'articulació temporomandibular
Sialorrea	Diparèsia facial
Diparèsia facial	Escàs tancament i segellat dels llavis
Dificultat per manejar les secrecions faríngies	

Taula 4. Signes i símptomes bulbars associats amb l'esclerosi lateral amiotròfica

Signes i símptomes associats a les neurones motores superiors	Signes i símptomes associats a les neurones motores inferiors
Absència de reflexos abdominals	Debilitat muscular (en l'extensió del coll, en l'extensió del tronc, columna vertebral doblegada)
Desequilibri	Augment de la lordosi lumbar
Rigidesa	Dificultat per sostenir el cap (caiguda del cap)
	Dificultat per mantenir-se dret
	Rampes

Taula 5. Signes i símptomes axials associats amb l'esclerosi lateral amiotròfica

Signes i símptomes associats a les neurones motores inferiors
Taquipnea
Respiració paradoxal
Dispnea/ortopnea
Confusió
Al·lucinacions
Trastorns del son respiratori (despertar nocturn freqüent porta lloc a somnolència diürna, fatiga i mals de cap)
Reducció de la capacitat de veu i parla (afectació de les cordes vocals)

Taula 6. Signes i símptomes respiratoris associats amb l'esclerosi lateral amiotròfica.

4.4.2. Altres manifestacions clíniques

- a) **Manifestacions cognitives:** En diversos estudis, s'ha evidenciat un deteriorament cognitiu en un 35-51% dels pacients [43]. No obstant això, les manifestacions d'aquest deteriorament cognitiu són menors. Així mateix, les dades retrospectives suggereixen que l'ELA amb FTD pot estar associat amb una supervivència més curta que en pacients amb ELA i funció normal de comportament [43].
- b) **Manifestacions del SNA:** El restrenyiment o les fluctuacions en la pressió arterial, poden aparèixer en fases avançades de la malaltia per una degeneració neuronal generalitzada que inclou els nuclis autonòmics en el bulb raquidi i la medulla espinal [43].
- c) **Parkinsonisme i paràlisi supranuclear progressiva:** Alguns signes i símptomes de parkinsonisme i paràlisi supranuclear progressiva poden precedir o seguir a la simptomatologia de les neurones motores [43]. Entre aquests s'inclouen: l'emascament facial, tremolors, bradicinèsia i la inestabilitat de la postura.
- d) **Manifestacions sensorials:** les manifestacions sensorials ocorren en el 20-30% dels pacients, tot i que, generalment la majoria de pacients presenten un examen sensorial normal, és a dir, sense que hi hagi pèrdua de sensibilitat [43]. Així mateix, és habitual que els pacients amb afectació inicial en les extremitats es queixin de parestèsies i formigueig. Les autòpsies demostren l'evidència de degeneració de les vies sensorials en individus amb pèrdua sensorial i sense[43].

4.5. DIAGNÒSTIC

El diagnòstic és complicat i es basa en les manifestacions clíniques i exploracions complementàries que inclouen l'electromiografia (EMG), la ressonància magnètica (RM) i anàlisis clínics, i en casos concrets, amb estudis del LCR i biòpsies de múscul o nervi. En la taula 7 es pot apreciar un resum dels punts clau en els quals es basa el diagnòstic de l'ELA.

Com a resultat d'una reunió el 1990, es van elaborar els criteris diagnòstics de <<El Escorial>>, adoptats per la *World Federation of Neurology* [44]. Aquests criteris proporcionen una manera estructurada d'avaluar els pacients amb sospita d'ELA, a partir de les manifestacions clíniques. Posteriorment, aquests criteris s'han anat revisant i actualitzant [45].

L'any 2008 es van proposar els criteris d'Awaji, on la sensibilitat diagnòstica es veu augmentada respecte als criteris de l'Escorial, tenint en compte proves d'electrodiagnòstic [46, 47].

No obstant això, no existeix una única prova diagnòstica que permeti assegurar o excloure totalment la malaltia. S'atribueix una especial importància a excloure altres patologies que poden donar una simptomatologia semblant a l'ELA, per tal de dirigir correctament l'abordatge terapèutic. Així doncs, en el diagnòstic diferencial cal descartar, especialment, les següents malalties:

- ❖ neuropatia multifocal motora,
- ❖ radiculomielopatia cervical,
- ❖ fasciculacions benignes,
- ❖ miopatia inflamatòria,
- ❖ síndrome post poliomielitis,
- ❖ amiotròfia monomèlica,
- ❖ miastènia gravis.

Algunes d'aquestes patologies tenen tractament i bon pronòstic, fet que no succeeix en l'ELA.

Història clínica	Antecedents familiars d'ELA o alguna malaltia de les motoneurons. No es descarta el diagnòstic si hi ha signes d'afectació cognitiva, símptomes sensorials o afectació dels músculs involuntaris.
Examen físic	Presència de manifestacions a les motoneurons inferiors i/o superiors, en múltiples segments de la medulla espinal.
Electromiografia (EMG)	Avaluació i registre de l'activitat elèctrica produïda pels músculs esquelètics. Necessària per confirmar l'afectació de les motoneurons inferiors, determinar l'extensió regional, i excloure bloquejos motors i afectació sensitiva.
Estudis de conducció nerviosa	Mesuren l'eficàcia i la velocitat en què els nervis motors poden enviar senyals elèctriques als músculs.
Altres proves d'estimulació	Estimulació nerviosa repetitiva, EMG d'una fibra individual, estimulació magnètica transcranial [7].
Ressonància magnètica (RM)	Es necessita per descartar qualsevol anomalia estructural que pugui estar provocant els signes de motoneurona inferior i/o superior. La interpretació dels resultats és complexa. S'estan perfeccionant tècniques de RM avançada, per la detecció precoç de la degeneració i com a potencial biomarcador [48].
Analítica clínica	Anàlisi de sang i orina, punció lumbar per analitzar el LCR i altres proves addicionals (per exemple, el test del VIH) si es considera òptim. Moderada elevació de CK (creatina cinasa), produïda per la degeneració de la fibra muscular denervada.
Analítica genètica	En casos familiars de fenotip clàssic està indicat l'anàlisi del gen SOD1. Si aquest és normal, s'analitza TARDBP i FUS; si surten negatius, es consideren altres gens descrits. No es recomana l'anàlisi en casos d'ELA esporàdica, a menys que tinguin un fenotip sospitós.
Ecografia neuromuscular	Per detectar fasciculacions. Calen investigacions addicionals per avaluar la utilitat diagnòstica en l'ELA.
Biòpsia muscular	No forma part de la rutina diagnòstica d'ELA, però pot ser útil per descartar miopaties.

Taula 7. Punts clau en el diagnòstic de l'ELA.

4.6. TRACTAMENT

Actualment no existeix cap tractament capaç de revertir la malaltia ni de frenar-ne la progressió. El tractament que s'ofereix als malalts és pal·liatiu, per intentar retardar el desenvolupament de l'ELA, alleugerir les manifestacions i millorar la qualitat de vida dels pacients i dels seus familiars.

Diversos estudis publicats han anat demostrant que l'atenció integral i multidisciplinària, per part d'un equip de professionals especialitzats, millora la qualitat de vida de les persones afectades d'ELA i la de les seves famílies, fins al punt de contribuir a allargar el seu procés evolutiu [49, 50].

El treball coordinat de tots aquests professionals, tant en l'àmbit de l'atenció mèdica com social, contribueix a millorar la qualitat de vida dels pacients, a mantenir la seva autonomia tant com sigui possible i a perllongar la seva supervivència. En tot el procés, també cal oferir suport als familiars i a l'entorn proper, donat que sovint es troben superats per la duresa de la situació.

4.6.1. Tractament farmacològic

L'únic medicament aprovat actualment pel tractament de l'ELA és el riluzol (Rilutek®), comercialitzat a Espanya des del 1997. El riluzol està indicat per allargar la vida o el temps fins a la instauració de la ventilació mecànica en pacients amb ELA. Els assaigs clínics han evidenciat que el riluzol produeix un efecte beneficiós en tant que augmenta la supervivència dels pacients. Per supervivència s'entén com els pacients que estaven vius, sense intubació per ventilació mecànica i sense traqueotomia. Tot i que el mecanisme d'acció no està ben definit, es creu que el fàrmac redueix l'excitotoxicitat induïda per glutamat mitjançant tres mecanismes: inhibició de l'alliberament d'àcid glutàmic, bloqueig del receptor NMDA i una acció directe sobre els canals de sodi depenent de voltatge [51].

No hi ha evidències que el riluzol exerceixi un efecte terapèutic sobre la funció motora, funció pulmonar, fasciculacions, força muscular i símptomes motors [52]. En les últimes etapes de la malaltia, no s'ha demostrat que el riluzol sigui efectiu [52]. La seguretat i eficàcia del riluzol s'ha estudiat únicament en pacients amb ELA. Per tant, no s'usa en pacients amb altres malalties de les neurones motores [52].

L'acadèmia americana de neurologia va notificar que els pacients amb més probabilitats de beneficiar-se del tractament amb riluzol són aquells que presenten les següents característiques clíniques [53]:

- ❖ ELA definitiva o probable segons criteris de diagnòstic de l'Escorial, descartant altres causes d'atròfia muscular progressiva.
- ❖ Manifestacions presents des de fa menys de cinc anys.
- ❖ Capacitat vital (CV) superior al 60%.
- ❖ No se'ls hagi practicat una traqueotomia.

4.6.2. Fàrmacs en estudi: principals assajos clínics.

En l'actualitat existeixen nombrosos assajos clínics de molècules en estudi pel tractament de l'ELA (taula 8). A Catalunya, actualment, hi ha un assaig clínic en marxa. Es tracta d'un estudi en fase III amb el principi actiu masatinib, que intervé en la resposta inflamatòria present en els processos neurodegeneratius [54].

Principi Actiu	Tipus d'estudi i mecanisme d'acció
Ozanezumab: Anticòs monoclonal humanitzat dirigit contra Nogo-A (inhibidor del creixement de les neurites).	Fase II [55]. Nogo-A es troba augmentat en l'ELA humana i inhibeix la formació de neurites, cosa que augmenta la denervació muscular. Ozanezumab podria prevenir o reduir la denervació i per tant, la progressió de la malaltia.
ISIS 333611: Oligonucleòtid antisentit contra SOD1.	Fase I. Per l'ELA familiar associada a SOD1. Es tracta de regular negativament o silenciar gens mutats mitjançant infusions intratecals de ISIS 333611 [56].
Arimoclomol	Fase II-III. Inductor de les proteïnes del xoc tèrmic, que estan involucrades en la reparació de proteïnes [57].
NP001	Fase II. Principi actiu que regula l'activació de macròfags per canviar un estat neurotòxic a neuroprotector [58].
Retigabina	En estudis <i>in vitro</i>, bloqueja la hiperexcitabilitat i millora la supervivència de les neurones motores quan es prova en casos d'ELA associada a SOD1 mutada [59].

Tractament amb cèl·lules mare	Fase I. Trasplantament intraespinal de cèl·lules mare neurals [60].
Tamoxifè i creatina	Fase II. Cada cohort de pacients pren un dels dos fàrmacs. El tamoxifè es considera un agent antineuroinflamatori i la creatina promou la funció mitocondrial [61].
Tirasemtiv	Fase II. Substància desenvolupada per augmentar la força muscular mitjançant l'augment de la sensibilitat al calci del sarcòmer [62, 63].
VEGF (factor de creixament endotelial vascular)	Fase II. Intervé en el desenvolupament dels sistemes vascular i nerviós, amb efectes neuroprotectors [64, 65].
Dexpramipexol	Fase III. Disminueix l'estrès oxidatiu, manté la funció mitocondrial i té un efecte neuroprotector [66].

Taula 8. Principals estudis o assajos clínics pel tractament de l'ELA.

4.6.3. Tractament simptomàtic

El tractament simptomàtic s'empra tant per tractar les manifestacions atribuïbles a l'ELA (per exemple, la debilitat i atrofia muscular), com per aquelles manifestacions indirectes associades: alteracions del son i emocionals, fatiga, sialorrea, secrecions mucoses espesses, edemes en les cames, estrenyiment i dolor [6, 67]. A continuació, es presenta la taula 9 amb els tractaments simptomàtics que s'utilitzen habitualment.

Síntomes	Tractament	Objectiu
Debilitat i atrofia	Fisioteràpia: exercicis de flexibilitat, reforçament del to muscular i exercicis aeròbics.	Prevenir contractures musculars, disminuir l'espasticitat muscular, evitar capsulitis articulars adhesives doloroses, maximitzar la força dels músculs encara no afectats i millorar la capacitat cardíaca i respiratòria.

Discapacitat funcional	Modificació d'activitats, adaptació de l'entorn domiciliari i laboral, ajudes tècniques per a la mobilitat, etc.	Millorar l'entorn físic del pacient i la seva habilitat per portar a terme activitats de la vida diària.
Espasticitat i espasmes musculars	Fisioteràpia: exercicis sota l'aigua.	Millorar la sensació de rigidesa.
	Farmacologia: baclofen, tizanidina, tetrazepam.	Relaxar la musculatura.
Rampes/fasciculacions	Fisioteràpia: exercicis de flexibilitat i hidroteràpia.	Rebaixar la intensitat i el dolor de les rampes i les fasciculacions musculars.
	Farmacologia: sulfat de quinina, levetiracetam, suplementes de magnesi.	
Emocions	Farmacologia: amitriptilina, inhibidors de la recaptació de serotonina, dextrometorfà, sulfat de quinidina.	Reduir els episodis de plor o riure incontrolats que no tenen a veure amb l'estat emocional real del pacient.
Disàrtria	Logopèdia.	Millorar les capacitats musculars bucofàrings.
	Pròtesis palatals, taulers de senyalització, comunicadors electrònics, sintetitzadors de veu, sistemes informatitzats de comunicació controlats pel moviment del cap o dels ulls, etc.	Incrementar la comunicació dels pacients, fins i tot, aquelles que es troben en fases avançades de la malaltia.
Disfàgia	Sessions amb el logopeda i el nutricionista.	Prevenir broncoaspiracions, mantenir el pes i reduir la deshidratació.
	Cirurgia en casos greus: gastrostomia endoscòpica percutània.	
Pèrdua de pes	Revisions per part de l'endocrinòleg i el nutricionista.	Valorar la desnutrició i corregir-la amb mesures específiques per cada cas.

Sialorrea	Farmacologia: amitriptilina, clomipramina, inhibidors de la recaptació de serotonina, propanolol, acetilcisteïna, pegats de hioscina, gotes sublinguals d'atropina, etc.	La sialorrea, combinada amb la dificultat per obrir la boca i mantenir una bona higiene oral, acaba provocant freqüents infeccions orals. Intentar disminuir aquestes infeccions.
	En casos greus: Injeccions de toxina botulínica [38], irradiació de les glàndules salivals [39], aparells de succió, etc.	
Espasmes de laringe	Tragar repetidament mentre es respira pel nas.	Reduir els espasmes de la laringe que són freqüents, espanten molt i produeixen ansietat al pacient.
	Farmacologia:lorazepam en gotes sublinguals. Si és a causa del reflux gàstric, tractar amb antiàcids o omeprazol.	
Dolor	Fisioteràpia.	Prevenir i tractar el dolor.
	Farmacologia:paracetamol, AINES, antiespàstics, tramadol, morfina, etc.	
Fatiga	Mesures de conservació de l'energia i ajudes tècniques. Avaluar la psicoteràpia.	Es tracta en funció de la causa: física, per efecte secundari de fàrmacs com el riluzol o mental.
	Farmacologia: modafinil, antidepressius, amantadina, bupropió o piridostigmina.	
Estrenyiment	Augmentar la ingesta de fibra i líquids.	Reduir l'estrenyiment.
	Farmacologia: ús de laxants i ènemes.	
Edemes en les cames	Fisioteràpia, ús de mitges de compressió, massatges drenants, etc.	Prevenició de les trombosis venoses.
	Farmacologia: (en cas de trombosi) anticoagulants.	

Alteracions del son	Ajuda psicològica i adaptacions en el llit i el coixí.	Reduir la dificultat per adormir-se així com els episodis de vigília.
	Farmacologia: amitriptilina, mirtazapina ansiolítics, zolpidem, difenhidramina.	
Alteracions emocionals i cognitives	Ajuda psicològica.	Conduir al pacient, el més ràpid possible, a la fase d'acceptació de la malaltia. Curar la depressió reactiva que solen patir els pacients després del diagnòstic.
	Farmacologia: mirtazapina, venlafaxina, antidepressius tricíclics.	
Secrecions bronquials	Augmentar la ingesta de líquids, eliminar els productes làctics de la dieta, abandonar l'hàbit tabaquic, fisioteràpia respiratòria, ús d'humidificadors.	Reduir les secrecions bronquials per tal d'evitar les infeccions respiratòries.
	Farmacologia: mucolítics, anticolinèrgics i broncodilatadors.	
Dispnea	Farmacologia: lorazepam sublingual, morfina oral o subcutània, midazolam.	Disminuir l'angoixant sensació de falta d'aire.
	En casos greus, ventilació mecànica.	
Insuficiència ventilatòria	Ventilació mecànica, traqueotomia (casos greus).	Evitar morts per asfíxia conscient i per ennuegaments.

Taula 9. Tractament simptomàtic de l'ELA

4.7. PRONÒSTIC

En general, el pronòstic de la malaltia és mortal. La mitjana de supervivència des del moment del diagnòstic és de 2 a 5 anys, més enllà dels 20 anys és possible però poc freqüent i sembla no dependre clarament del fenotip inicial [68].

Diversos estudis han demostrat l'existència de factors pronòstics associats amb un impacte positiu sobre la supervivència com:

- ❖ El tractament amb ventilació de pressió positiva no invasiva.
- ❖ La nutrició enteral.
- ❖ L'edat jove al moment del diagnòstic.
- ❖ Inici de les manifestacions clíniques a les extremitats.
- ❖ Capacitat vital forçada >75%.

Així mateix, són factors pronòstics adversos:

- ❖ Retard en el diagnòstic de la malaltia.
- ❖ Edat superior als 50 anys.
- ❖ Deteriorament ràpid de la capacitat vital forçada (<75%).
- ❖ Inici bulbar de la malaltia.
- ❖ Malnutrició
- ❖ Comorbiditat amb demència frontal temporal.

Els pacients d'edat més avançada presenten una menor supervivència, probablement per presentar una menor dotació motoneuronal i una capacitat de reinervació menor. Els joves mostren supervivències més llargues, superiors als 6 anys, però possiblement constitueixen un grup amb una especificitat genètica diferent a la de la població malalta adulta. Els avenços en genètica facilitaran la seva comprensió [68].

5. CONCLUSIONS

A partir de la cerca realitzada, les principals conclusions del treball són:

- ❖ L'etiologia de l'ELA actualment és desconeguda. Malgrat això, s'han identificat nombrosos factors de risc, entre els quals destaquen les mutacions en el gen que codifica per SOD1 i els gens TARDBP i C9ORF72.
- ❖ Com a patogènia, es creu que les inclusions intracel·lulars patològiques causen la degeneració de les neurones motores superiors i inferiors.
- ❖ La malaltia pot iniciar-se en qualsevol neurona motora. Generalment, primer s'afecten els nervis de les extremitats i evoluciona fins a una paràlisi total de la musculatura esquelètica.
- ❖ Les principals manifestacions clíniques són: lentitud per realitzar moviments, manca de coordinació, rigidesa, debilitat i atrofia muscular, fasciculacions i rampes. No obstant això, cada vegada és més evident que la degeneració d'altres regions del cervell contribueixen en la malaltia.
- ❖ Els neuròlegs emeten el diagnòstic basant-se en la història clínica del pacient, l'examinació física, estudis d'electrodiagnòstic i anàlisis clínics, en absència d'una altra explicació alternativa. No s'ha trobat una prova diagnòstica única.
- ❖ El treball coordinat d'un equip multidisciplinari contribueix a millorar la qualitat de vida dels pacients. El tractament que s'ofereix és pal·liatiu.
- ❖ No existeix cap tractament eficaç per frenar o revertir la malaltia. Hi ha nombrosos assajos clínics en marxa amb fàrmacs que actuen sobre els mecanismes patogènics de l'ELA.
- ❖ El pronòstic de la malaltia és mortal però gràcies a les millores en l'assistència s'ha aconseguit allargar la supervivència fins a uns 5 anys. Existeixen factors pronòstics adversos (com l'inici bulbar) i factors pronòstics positius (per exemple, l'edat jove).

6. BIBLIOGRAFIA

[1] Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 13 ed. México D.F: Medica Panamericana; 2013.

[2] Porth CM. Fisiopatología. 7 ed. Madrid: Medical Panamericana; 2006.

[3] Mora Pardina J. Esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad tratable. Madrid: ProuScience; 1999.

[4] Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [Internet]. Madrid: Portalfarma; 2013 [citada 2 Abril 2015]. Disponible a: http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/puntosfarmacia/Documents/Informe_ELA_PF75.pdf

[5] Enfermedades de la motoneurona. Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2004 [citada 2 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.sen.es/pdf/neuromuscular/motoneurona.pdf>

[6] Pascual Gómez J. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona. A: Tratado de Neurología. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 1013-44.

[7] Fundela [Internet]. Madrid: Fundación Española para el fomento de la investigación de la esclerosis lateral amiotrófica; ©2004-2014 [actualitzat 25 Maig 2015; citada 3 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.fundela.info/>

[8] Fundació Miquel Valls [Internet]. Barcelona: Fundació Catalana d'Esclerosi lateral amiotròfica; ©2015 [actualitzat 28 Maig 2015; citada 27 Març 2015]. Disponible a: <http://fundaciomiquelvalls.org/ca/>

[9] Huisman MH, de Jong SW, van Doormaal PT, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82(10):1165–70.

[10] Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. Amyotroph Lateral Scler. 2010; 11(5):439–42.

- [11] Ingre C, M Roos P, Piehl F, et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015; 7: 181–93.
- [12] Ishiura H, Takahashi Y, Mitsui J, et al. C9ORF72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis in the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol*. 2012; 69(9):1154–8.
- [13] Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2010; 9(10):995–1007.
- [14] Michal Freedman D, Kuncl RW, Weinstein SJ, et al. Vitamin E serum levels and controlled supplementation and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013; 14(4):246-51.
- [15] Graf M, Ecker D, Horowski R, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Neural Transm*. 2005; 112(5): 649–60.
- [16] Turner MR. Increased premorbid physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: born to run rather than run to death, or a seductive myth? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(9):947.
- [17] Beard JD, Kamel F. Military service, deployments, and exposures in relation to amyotrophic lateral sclerosis etiology and survival. *Epidemiol Rev*. 2015; 37:55-70.
- [18] Fang F, Kwee LC, Allen KD, et al. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010; 171(10):1126–33.
- [19] Roos PM, Lierhagen S, Flaten TP, et al. Manganese in cerebrospinal fluid and blood plasma of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Biol Med*. 2012; 237(7):803-10.
- [20] Yu J, Qi F, Wang N, et al. Increased iron level in motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients: an in vivo MR study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014; 15(5-6):357-61.
- [21] Kilness AW, Hichberg FH. Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. *J Am Med Assoc*. 1977; 237(26):2843–44.

- [22] Vinceti M, Bonvicini F, Rothman KJ, et al. The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environ Health*. 2010; 9:77.
- [23] Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, et al. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 151(2):159–70.
- [24] Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, et al. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res*. 2012; 117:112–9.
- [25] Faassen EJ. Presence of the neurotoxin BMAA in aquatic ecosystems: What do we really know?. *Toxins (Basel)*. 2014; 21;6(3):1109-38.
- [26] Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, et al. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1):75-82.
- [27] Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, et al. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. *Neurology*. 2013; 81(14):1222–5.
- [28] Ismail A, Cooper-Knock J, Highley JR, et al. Concurrence of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in patients with hexanucleotide repeat expansions of C9ORF72. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84(1):79–87.
- [29] Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Massachusetts: UpToDate®: Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. ©2015 [actualitzat 23 Abril 2015; citada 30 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/>
- [30] Atkin G, Paulson H. Ubiquitin pathways in neurodegenerative disease. *Front Mol Neurosci*. 2014; 8;7:63.
- [31] Ince PG, Highley JR, Kirby J, et al. Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. *Acta Neuropathol*. 2011; 122:657-71.

- [32] Wolozin B. Regulated protein aggregation: stress granules and neurodegeneration. *Mol Neurodegener.* 2012; 7:56.
- [33] Dejesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011; 72(2):245–256.
- [34] Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: What do we really know? *Nat Rev Neurol.* 2011; 7(11):603–615.
- [35] Marrali G, Casale F, Salamone P, et al. NADPH oxidase (NOX2) activity is a modifier of survival in ALS. *J Neurol.* 2014; 261(11):2178-83.
- [36] Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Rouleau GA. Oxidized/misfolded superoxide dismutase-1: the cause of all amyotrophic lateral sclerosis? *Ann Neurol.* 2007; 62:553.
- [37] Lee S, Kim HJ. Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key?. *Exp Neurobiol.* 2015; 24(1):1-7.
- [38] Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10(3):253-63.
- [39] Zhao W, Beers DR, Henkel JS, et al. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. *Glia.* 2010; 58(2):231-43.
- [40] Blasco H, Mavel S, Corcia P, et al. The glutamate hypothesis in ALS: pathophysiology and drug development. *Curr Med Chem.* 2014; 21(31):3551-75.
- [41] Ikenaka K, Katsuno M, Kawai K, et al. Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(1):1225-38.
- [42] Pronto-Laborinho AC, Pinto S, de Carvalho M. Roles of vascular endothelial growth factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:947513.
- [43] Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease [Internet]. Massachusetts: UpToDate®: Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. ©2015 [actualitzat 28 Juliol 2014; citada 27 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/>

[44] Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1994; 124 Suppl:96-107.

[45] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral SclerOther Motor Neuron Disord.* 2000; 1(5):293-9.

[46] de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(3):497-503.

[47] Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol.* 2012; 69(11):1410-6.

[48] Stagg CJ, Knight S, Talbot K, et al. Whole-brain magnetic resonance spectroscopic imaging measures are related to disability in ALS. *Neurology.* 2013; 80(7):610-5.

[49] Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology.* 2005; 65(8):1264-7.

[50] Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86(5):496-501.

[51] Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol.* 1998; 55(4):526-8.

[52] Ficha técnica del riluzol (Rilutek®) [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; ©2015 [actualitzat 13 Febrer 2015; citada 5 Abril 2015]. Disponible a:
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

[53] Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1997; 49(3):657-9.

[54] Evaluation of Masitinib in Amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Cambridge: ALS Therapy Development Institute; © 2015 [actualitzat 12 Febrer 2015; citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.als.net/ALS-Research/174/ClinicalTrials/>

[55] Study of Ozanezumab versus placebo in the treatment of Amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; © 2015 [actualitzat 14 Maig 2015; citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753076?term=ozanezumab&rank=1>

[56] Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. *Lancet Neurol.* 2013; 12:435-42.

[57] Phase II/III Randomized, Placebo-controlled Trial of Arimoclomol in SOD1 Positive FALS [Internet]. Cambridge: ALS Therapy Development Institute; © 2015 [actualitzat 4 Març 2015; citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.als.net/ALS-Research/16/ClinicalTrials/>

[58] A study of NP001 in subjects with Amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; ©2015 [actualitzat 20 Novembre 2012; citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01281631>

[59] Wainger BJ, Kiskinis E, Mellin C, et al. Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. *CellRep.* 2014; 10;7(1):1-11.

[60] Feldman EL, Boulis NM, Hur J, et al. Intraspinal neural stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: phase 1 trial outcomes. *Ann Neurol.* 2014; 75(3):363-73.

[61] Safety and efficacy study of creatine and tamoxifen in volunteers with amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; ©2015 [actualitzat 3 Decembre 2014; citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01257581?term=tamoxifen+als&rank=1>

[62] Shefner JM, Watson ML, Meng L, et al. A study to evaluate safety and tolerability of repeated doses of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14(7-8):574-81.

[63] Hansen R, Saikali KG, Chou W, et al. Tirasemtiv amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *MuscleNerve*. 2014; 50(6):925-31.

[64] An open label, safety and tolerability continuation study of intracerebroventricular administration of sNN0029 to patients with amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; ©2015 [actualitzat 4 Decembre 2014; citat 15 Abril 2015]. Disponible a:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01384162?term=VEGF+als&rank=1>

[65] Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M, et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci*. 2005; 8(1):85-92.

[66] Clinical trial dexpramipexol [Internet]. Washington DC: ALS Association Research Program; ©2015 [citat 15 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.alsconsortium.org/trial.php?id=25>

[67] Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis [Internet]. Massachusetts: UpToDate®: Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. ©2015 [actualitzat 16 Abril 2015; citada 25 Abril 2015]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/>

[68] Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10(5-6):310-23.