

Doenças do Neurônio Motor (DNM)

Definição: DNM são uma desordem progressiva na qual a degeneração do neurônio motor superior e/ou inferior causa fraqueza bulbar progressiva, dos membros, tórax e dos músculos abdominais, com relativa preservação dos músculos oculomotores e da função esfinteriana.

Classificação:

- 1) Atrofia Muscular Progressiva
- 2) Paralisia Bulbar Progressiva
- 3) Esclerose Lateral Primária
- 4) Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) = Doença do Neurônio Motor (singular)

Atrofia Muscular Espinhal Progressiva = apresenta 3 subtipos, onde ocorre lesão somente do neurônio motor inferior (NMI), sendo todas autossômicas recessivas com locus em 5q11-q13:

- a. Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 1 (Sd. Werdnig-Hoffmann) → torna-se evidente geralmente antes dos 6 meses de idade, sendo uma das formas mais comuns da Síndrome do bebê flácido; 85% morrem antes dos 2 anos de idade; as fasciculações podem ser difíceis de serem vistas.
- b. Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 2 → aqui estão englobados os sobreviventes da Sd. de Werdnig-Hoffmann, cujo quadro clínico teve início entre 6 meses e 1 ano de idade.
- c. Atrofia Muscular Espinhal Infantil tipo 3 (Sd. Kugelberg-Welander) → sintomas iniciam na adolescência com dificuldades progressiva de marcha; as fasciculações são visíveis em língua e nos membros; esta condição é relativamente benigna.

Paralisia Bulbar Progressiva = o comprometimento é predominantemente de músculos com inervação bulbar, com ou sem envolvimento do neurônio motor superior (NMS); disfagia e disartria são proeminentes.

Esclerose Lateral Primária = acomete tão somente o NMS, sendo importante diagnóstico diferencial da assim chamada “paraparesia espástica da meia-idade”; o quadro clínico inicia-se após os 40 anos com desorden espástica da marcha que é lentamente progressiva e que se estabiliza; raramente o paciente perde a habilidade para andar, devendo ser feito diagnóstico diferencial com Esclerose Múltipla, compressão medular cervical, ELA, Adrenoleucodistrofia, Paraparesia Espástica Tropical, mielopatia associada ao HIV, mielopatia paraneoplásica e degeneração combinada subaguda de medula.

Esclerose Lateral Amiotrófica ou Doença de Charcot = acomete tanto o neurônio motor superior (reflexos tendíneos hiperativos + sinal de Hoffmann + sinal de Babinski + clônus) como o neurônio motor inferior (fraqueza + atrofia muscular + fasciculações), sendo a mais comum das DNM. A faixa etária mais acometida é a partir da meia idade em diante, sendo que 5% dos casos são familiares com padrão autossômico dominante (20% relacionados ao cromossoma 21, sítio do gene da superóxido-dismutase, cuja deficiência funcional é atribuída como uma das prováveis causas da doença)

Os critérios diagnósticos adotados para ELA são os de El Escorial (1990), tal como seguem:

- 1) O diagnóstico de ELA requer a presença de:
 - * sinais de NMI (incluindo achados de Eletroneuromiografia -ENM em músculos clinicamente normais
 - * sinais de NMS
 - * progressão da desordem
- 2) Categorias diagnósticas:
 - * ELA definida = sinais de NMS + NMI em três regiões
 - * ELA provável = sinais de NMS + NMI em duas regiões com sinais de NMI rostral aos sinais de NMS
 - * ELA possível = sinais de NMS + NMI em uma região ou sinais de NMS em duas ou três regiões, tal como na ELA monomélica, Paralisia Bulbar Progressiva e Esclerose Lateral Primária
 - * ELA suspeita = sinais de NMI em duas ou três regiões, tal como na Atrofia Muscular Progressiva e outras síndromes motoras

obs: as regiões são definidas como tronco cerebral, braquial, tórax e tronco, crural
- 3) O diagnóstico de ELA requer a ausência de:
 - * sinais sensoriais
 - * distúrbios esfínterianos
 - * distúrbios visuais
 - * disfunção autonômica
 - * Doença de Parkinson
 - * Demência do tipo Alzheimer
 - * síndromes que mimetizem ELA = mielopatia espondilótica cervical e outras radiculopatias cervicais e lombossacras; desordens autoimunes (Sd. Paraneoplásico, Linfoma, Gamopatia monoclonal com bloqueio de condução e neuropatia motora; Síndromes imunes do NMI); Tireotoxicose; Hiperparatireoidismo; Amiotrofia diabética; desordens neurogênicas causadas por irradiação; atrofia muscular progressiva pós-pólio; defeitos enzimáticos genéticos (Hexosaminidase A e B); desordens por toxina exógena (chumbo, mercúrio e manganês); desordens por “Príon” (forma amiotrófica da Doença de Creutzfeldt-Jakob); certas miopatias (miosite por corpos de inclusão).
- 4) O diagnóstico de ELA é corroborado por:
 - * fasciculações em uma ou mais regiões.
 - * alterações neurogênicas em estudos por ENM.
 - * condução sensorial e motora normais (latência motora distal pode estar aumentada).
 - * ausência de bloqueio de condução.

Achados Clínicos da ELA:

- * em 75% dos casos os primeiros sintomas são nos membros e em 25% dos casos o início é com sintomas bulbares
- * o sintoma mais precoce é geralmente fraqueza assimétrica de uma extremidade ou, se o início é bulbar, voz arrastada
- * envolvimento dos membros superiores ocorre primeiro em 35% dos casos, tendo início em região lombossacra em 40% dos pacientes
- * câimbras e fasciculações muitas vezes precedem a fraqueza e atrofia em meses
- * 10% dos pacientes referem sintomas sensoriais (parestesias distais) e dor pode ser um achado proeminente em 50% dos pacientes com doença avançada
- * com o tempo a fraqueza progride e as fasciculações tornam-se menos evidentes
- * na doença de início bulbar a disartria progride até tornar a fala incompreensível, acompanhando-se de importante disfagia
- * Sinal de Babinski ocorre em 50% dos casos
- * Labilidade emocional é associada com paralisia pseudobulbar, por lesão de NMS
- * A morte acaba sendo causada por insuficiência respiratória, sendo que 20% dos pacientes vivem mais de 5 anos

Diagnóstico Diferencial:

- * Neuropatia Motora Multifocal com bloqueio de condução = é o mais importante diagnóstico diferencial, afetando de maneira assimétrica primeiramente as mãos e sendo predominantemente de NMI; a progressão é mais lenta do que a ELA; apresenta boa resposta terapêutica ao uso de drogas imunossupressoras ou imunoglobulina endovenosa
- * O diagnóstico diferencial de paraplegia espástica da meia idade inclui a Esclerose Múltipla, ELA, espondilose cervical, paraplegia espástica tropical, deficiência de vitamina B12 e Adrenoleucodistrofia
- * Paralisia Pseudobulbar é visto na ELA, Esclerose Múltipla e em Doença Vascular Encefálica bilateral
- * Deve-se excluir gamopatia monoclonal, bloqueio de condução, anticorpos para GM1 e doenças linfoproliferativas
- * Síndrome Pós-polio = músculos que foram comprometidos inicialmente podem evoluir após longo tempo com nova fraqueza, sendo constatada desnervação crônica pela ENM, com velocidade de condução normal; não ocorrem sinais de NMS e fasciculações são excepcionais
- * Atrofia Muscular Monomérica = afeta somente homens jovens ao redor dos 20 anos, estando restrita a somente 1 membro, geralmente o braço ou a mão; a condição evolui por 1 ou 2 anos e então torna-se arrastada

Achados Patológicos:

- * atrofia do córtex motor e pré-motor (perda maciça das células de Betz e de outras células piramidais)
- * atrofia de corda espinal e de raízes ventrais

- * degeneração neuronal dos cornos anteriores é pronunciada
- * envolvimento do trato córtico-espinal é mais observado nas colunas anterior e lateral da corda espinal
- * os Núcleos Sacrais de Onufrowicz (inerva os esfíncteres anal e uretral externo), bem como o núcleo dos nervos oculomotores estão relativamente poupados
- * o defeito ultraestrutural básico é a desintegração do citoesqueleto neuronal com deposição de neurofilamentos em neurônio motor
- * outros achados são corpúsculos de inclusão citoplasmática, tais como corpos de bunina e ubiquitina, corpos de Hirano, corpos basofílicos e esferóides
- * em relação ao sistema nervoso periférico, grandes fibras mielinizadas são perdidas a partir das raízes espinhais ventrais

Hipóteses Etiológicas:

- 1) hipótese genética = A forma familiar autossômica dominante da ELA está correlacionada com mutação no gene 21q22.1, que codifica uma enzima citosólica anti-oxidante (superóxido dismutase cobre/zinco), acarretando toxicidade mediada por radicais livres em neurônios motores.
- 2) anormalidades do transporte axonal = Anormalidades do transporte axonal lento pode causar deposição de neurofilamentos com conseqüente edema axonal.
- 3) fatores neurotróficos = O eventual comprometimento destes elementos pode ocorrer, dificultando a restauração e a proteção celular, contra lesões químicas ou mecânicas.
- 4) hipótese androgênica = A perda de receptores androgênicos pode propiciar o desenvolvimento da ELA, estando isto também relacionado com a diminuição dos níveis circulantes de androgênio com o passar da idade; um bom exemplo para esta hipótese é a Doença de Kennedy (neuropatia bulboespinal ligada ao cromossoma X) na qual se tem insensibilidade androgênica.
- 5) hipótese imune = Sugerida pela associação entre ELA e doenças imunes, tais como gamopatia monoclonal (discrasia de células plasmáticas), doenças da tireóide, paraproteinemia e neoplasias (linfoma); anticorpos anti-GM1 são encontrados com valores elevados em 10 a 20% dos pacientes. Outros achados que subsidiam a hipótese imune são a presença de linfócitos T ativados e deposição de imunoglobulinas em substância cinzenta de medula espinal e córtex motor de pacientes com ELA, bem como a ocorrência de anticorpos anti canal de cálcio e que também agridem o terminal nervoso motor.
- 6) infecção viral = Sugere-se que a ELA pode ser conseqüência tardia de uma infecção subclínica por poliovírus.
- 7) excitotoxicidade por acúmulo de glutamato = O ácido glutâmico é um importante neurotransmissor excitatório do SNC, cujo acúmulo na fenda sináptica pode acarretar toxicidade celular. O cúmulo ocorre por defeito no sistema de recaptação sódio-dependente de glutamato nas células da glia. As altas concentrações de ácido glutâmico acarreta excessiva estimulação dos receptores pós-sinápticos (canais N-metil-D-aspartato) com acentuada entrada de sódio e cálcio na célula, o que acarreta despolarização celular e ativação dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes o que, por sua vez, gera despolarização prolongada e excessiva com a formação de um círculo vicioso que implica nas seguintes conseqüências: a) edema celular osmótico; b) ativação de enzimas líticas pelo cálcio; c) excitose mediada pelo cálcio; d)

distúrbio da homeostase energética e iônica. O resultado final será lise celular com liberação de ácido glutâmico o qual, atuando nas células vizinhas, acentua ainda mais a excitotoxicidade. Tal fenômeno é denominado de Alça Glutamatérgica.

- 8) envelhecimento = O envelhecimento biológico acarreta diminuição na produção de RNA, acúmulo de lipofuscina e perda dos fatores tróficos derivados dos músculos, essenciais para a manutenção dos neurônios do corno anterior.

Tratamento: até o presente momento a única droga que se demonstrou efetiva em alterar a evolução da ELA é o **Riluzole** (Rilutec), na dose de 100mg/VO/dia, cuja atuação farmacológica se faz de quatro formas:

- 1) Inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes nos terminais nervosos glutamatérgicos.
- 2) Inibição da liberação do glutamato pré-sináptico.
- 3) Bloqueio não competitivo dos canais N-metil-D-aspartato pós-sinápticos.
- 4) Ativação da via proteína G dependente.