

CAZ CLINIC: SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ CU DEBUT PRECOCE

Mihail Gavriluc¹ – dr. hab. în medicină, profesor universitar, Catedra Neurologie,
Natalia Şalari² – asistent universitar, catedra Neurologie,
Elena Manole¹ – dr. în medicină, conferenţiar universitar, Catedra Neurologie,
Andrei Filioglo³ – medic-rezident neurolog, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie,
Olga Gavriluc³ – medic-rezident neurolog, Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie
e-mail: olgagavriluc@yahoo.com, tel. +37369043182(mob.)

Rezumat

În formele sporadice de scleroză laterală amiotrofică bărbaţii sunt mai des afectaţi decât femeile şi debutul maladiei este în mediu la vârsta de 50 de ani în formele familiale şi, peste 60 de ani în formele sporadice. Totuşi, observaţiile clinice şi studiile genetice demonstrează că există o variabilitate considerabilă în expresia fenotipică a acestei maladii. În acest articol prezentăm cazul unei paciente de 43 de ani cu scleroză laterală amiotrofică posibilă, evoluţie progresivă.

Cuvinte-cheie: scleroză laterală amiotrofică, SLA, debut precoce

Summary: Amyotrophic lateral sclerosis with early onset (Case report).

In sporadic forms of amyotrophic lateral sclerosis men are more often affected than women and the average disease onset is at the age of 50 years in family forms and over 60 years in sporadic forms. However, clinical observations and genetic studies show that variability in phenotypic expression of the disease is large. In this article we present the case of a 43-year-old woman with possible amyotrophic lateral sclerosis, progressive evolution.

Key-words: amyotrophic lateral sclerosis, ALS, early onset

Резюме: Боковой амиотрофический склероз с ранним началом (Клинический случай)

Спорадические формы бокового амиотрофического склероза поражают чаще мужчин чем женщин, возраст начала заболевания в среднем составляет 50 лет при наследственных и 60 лет при спорадических формах болезни. Однако, клинические наблюдения и генетические исследования указывают на значительную вариабельность фенотипических проявлений данного заболевания. В данной статье представлен клинический случай женщины 43 лет с возможным боковым амиотрофическим склерозом, медленно прогрессирующим течением.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, БАС, раннее начало

Introducere

Scleroza laterală amiotrofică (SLA), cunoscută şi ca boala neuronului motor, este o maladie fatală la 3-4 ani de la debut, caracterizată prin degenerare progresivă a neuronilor motori centrali (NMC) şi periferici (NMP). Incidenţa anuală a bolii este de aproximativ 2/100.000 locuitori în timp ce prevalenţa se apropie de 5/100.000 locuitori. În Republica Moldova se estimează 10 – 20 cazuri noi pe an.

Regiunile preferenţiale de afectare neuronală în SLA sunt NMC din cortexul motor primar şi, NMP bulbospinali. Neuronii din cortexul frontotemporal sunt totuşi deseori afectaţi, fenotipul rezultat va fi în spectrul SLA – demenţă frontotemporală. Implicarea neuronilor motori oculari şi vezico-rectali este rară şi se întâmplă, mai ales, în cazurile de boală cu durată lungă.

La majoritatea pacienţilor debutul bolii este spinal, în jurul vârstei de 60 de ani, cu o slăbiciune asimetrică, nedureroasă într-un membru. Examenul clinic, de obicei, relevă atrofia şi slăbiciunea muşchilor, fasciculaţii, hiper reflexie (sau reflexe înviorate) şi adesea o hipertonie uşoară până la severă [1]. În aproximativ 20% cazuri boala debutează cu slăbiciune în

muşchii bulbari, cu dizartrie, disfaţie şi fasciculaţii pe limbă [2].

SLA poate fi sporadică (SLAS) sau familială (SLAF). În prezent sunt descrise peste 40 de gene responsabile de apariţia sindromului de neuron motor, totuşi mai mult de 50% din formele familiale se datorează mutaţiei în genele SOD1 (12 – 23% SLAF) şi C9orf72 (23 - 46% SLAF).

Tabelul 1

Formele SLA şi caracteristicile generale

	Familială	Sporadică
B:F	1:1	1.7:1
Durata medie a bolii (ani)	Bimodală, <2 sau >5	Unimodală, 3-4
% cazuri SLA	10%	90%
Debutul: -vârsta medie	47-52	58-63
-juvenil (<25 ani)	ALS2, SETX, FUS	rară
-bulbar	25%	15%
-membre inferioare	deseori	ocazional

La 60% dintre pacienţii cu debutul bolii între 20 şi 40 de ani simptomatologia este dominată de afectarea NMC şi, relativ puţini dintre aceşti pacienţi (15%) au

debutul bulbar [3]. Chiar și în familiile în care membrii sunt purtători de aceeași mutație, vârsta la debut și variabilitatea progresiei bolii este foarte mare [12].

Diagnosticarea SLA este de obicei simplă dacă pacientul are simptome progresive și generalizate de afectare a NMC și NMP în membrele superioare, membrele inferioare și afectare bulbară, totuși intervalul de timp mediu de la debutul simptomatologiei și până la diagnosticul SLA este de 13-18 luni [4].

Criteriile revizuite El Escorial sunt criterii de diagnostic folosite în cercetare, în studiile clinice [5].

Criteriile El Escorial au fost considerate prea restrictive pentru a fi utilizate în practica clinică și sunt necorespunzătoare în cazul în care obiectivul este un diagnostic precoce [6]. 25% dintre pacienții cu SLA au fost clasificați ca având SLA suspectă sau posibilă la momentul decesului [7]. Pentru a îmbunătăți sensibilitatea diagnosticului, au fost introduse criteriile Awaji [8], au fost propuse 2 noi recomandări:

1. Datele de afectare clinică și dovezile electrofiziologice au semnificație diagnostică egală.

2. În prezența modificărilor neurogenice cronice la EMG cu ac-electrod, potențialele de fasciculații sunt echivalente cu fibrilațiile și undele pozitive ascuțite în context clinic.

Introducerea criteriilor Awaji au dus la o creștere cu 23% în rândul populației de pacienți clasificați ca având SLA probabilă/definită [9].

Efectuarea testelor de laborator, neuroimagistice și viteza de conducere pe nervi sunt necesare pentru excluderea altor diagnostice. În practica clinică, 2-8% din cazurile aparente de SLA au un alt diagnostic, boală care poate fi tratată în 50% din cazuri [10].

Rezultate

Pacienta A., 43 de ani, a fost internată în Secția Neurourgente în perioada 13.03- 26.03.15 cu acuze la scăderea forței musculare și limitarea volumului mișcărilor active în toate membrele, mai accentuată pe dreapta, fasciculațiile musculare patologice în mușchii brațelor, dereglări de mers și autodeservire, cervicalgie moderat exprimată.

Maladia a debutat în luna februarie 2014 cu episoade de amorțire și slăbiciunea musculară în membrele drepte de scurtă durată, care apărea la schimbări rapide ale temperaturii mediului înconjurător, preponderent la trecerea de la cald la frig. Pe parcurs de 8 luni ulterioare slăbiciunea musculară progresează lent, își capătă caracterul permanent fără perioade de remisie, se accentuează, apar crampe musculare dureroase în mușchii gastrocnemieni. În luna noiembrie 2014 s-a instalat deficitul muscular în membrele din stânga. A fost efectuată investigația prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală (04.11.2014), care a evidențiat hipoplazie a arterei comunicante posteri-

oare pe stânga, lipsa focarelor patologice și IRM a coloanei cervicale (10.11.2014), care a depistat modificări degenerativ- distrofice, instabilitatea segmentelor C3-C4, C4-C5, hernie paramediană de disc pe stânga la nivel C4-C5 (2,2 mm), protruzie posterioară de disc la nivel C5-C6, protruzie laterală de disc la nivel C6-C7.

Pacientei i-a fost indicat tratamentul cu sol. Dexametazon, sol. Pentilin, sol. Cerebrolyzin, sol. Milgamma, tab. Mydocalm, gimnastica curativă, kinetoterapie, care, însă, n-au contribuit la ameliorarea stării. În pofida tratamentului evoluția maladiei a fost progredientă cu accentuarea slăbiciunii musculare și spasticității în toate extremitățile, apariția fasciculațiilor musculare patologice în mușchii brațelor, ceea ce a cauzat internare în Secția Neurourgentă.

Examenul neurologic a evidențiat devierea limbei la protruzie spre dreapta, vâului palatin la contracție spre stânga, prezența semnului palmo- mentonier Marinescu- Radovici bilateral. Atrofie a mușchilor interosoși palmari, deltoizi bilateral. Fasciculații musculare patologice în mușchii brațelor și centurii scapulare. Hipertonus piramidal în toate membrele. Tetrapareza spastică amiotrofică ușoară. Reflexele bicipitale, tricipitale, stilo- radiale, rotuliene, achiliene exagerate, D>S. Semnele Babinski, Hoffman pozitive bilateral. Examinarea altor sisteme a pus în evidență pielonefrită bilaterală cronică, pancreatită cronică recidivantă.

Rezultatele testelor de laborator au fost caracteristice maladiei somatice, probele reumatice negative, hormoni tiroidieni în limitele normei. La examenul ultrasonografic al organelor interne și glandei tiroide se constată schimbări difuze în parenchimul pancreasului, deformarea patologică a sistemelor de calice bilateral, subțierea parenchimului renal bilateral, structura omogenă a glandei tiroide, noduli n-au fost depistate.

Electromiografia a pus în evidență scăderea amplitudinii răspunsului motor pe fibrele n. medianus și n. ulnaris bilateral, scăderea vitezei de conducere pe fibrele n. ulnaris bilateral, scăderea latenței unde F pe fibrele n. medianus bilateral.

Examinarea cu ac- electrod a relevat date pentru proces generalizat de denervare cu potențiale de reînervare, datele sugestive pentru boala neuronului motor.

Cercetarea neuroimagistică prin IRM-3T Tractografia (DTI) Spinală a pus în evidență herniere discală C4-C5 paramediană pe stânga (4 mm), cu stenoizarea recesului lateral stâng, herniere discală C6-C7 paramediană pe dreapta (4 mm), în contact cu sacul dural, stenoizarea recesului lateral pe dreapta, configurarea anatomică în volum deplin, simetric a tracturilor spinale la nivelul medular (Fig. 1).



Fig. 1. IRM-3T Tractografia (DTI) Spinală. Configurarea anatomică în volum deplin, simetric a tracturilor spinale la nivelul medular.

Tabelul 2

Principalele maladii care imită SLA în baza experienței pe aprox 1000 pacienți

Semne pre-dominante	Maladie	Indici - cheie
NMP	Fasciculații benigne	<i>Nu este slăbiciune</i>
	Neuropatie notorie multifocală cu bloc de conducere	<i>Predomină slăbiciunea asupra atrofiei, predilecție pentru extensorii degetelor, încet progresivă</i>
	Amiotrofia neuralgică	<i>Durere severă la debut și stoparea progresării</i>
	Sindrom Kennedy (atrofie musculară spinobulbară)	<i>Progresie foarte încetinită, ginecomastie, fasciculații pe bărbie</i>
	Polineuropatie inflamatorie demelinizantă cronică motor-dominantă	<i>Simetrică, fluctuantă, afectarea sensibilității (moderat), conducerea pe nervi încetinită</i>
	Miozita cu corpi de incluziune	<i>Încet progresivă, predilecție pentru quadriceps și antebrate medial, în special cu creatin kinaza serică > 1000 UI/L</i>
NMC	Parapareză spastică ereditară	<i>Debut la vârstă tânără, încet progresivă, implicarea minimă a membrilor superioare, istoric familial</i>
	SM primar progresivă	<i>Încet progresivă, afectarea sensibilității, IRM sugestiv, LCR – benzi oligoclonale</i>
Mixte	Mieloradiculopatie cervicală	<i>Dureri cervicale remarcabile, dereglări sfincteriene</i>

În cadrul internării pacienta a beneficiat de un tratament cu sol. Dexametazon, sol. Pentilina, sol. Vit. B1, sol. Vit. B6, sol. Vit. B12, sol. Prozerina, tab. Rotalud, evoluția maladiei fiind staționară. Pacienta a fost externată cu un deficit neurologic ușor. I s-a recomandat tratament cu tab. Riluzol, tab. Rotalud.

Discuții

Diagnosticul diferențial necesită a fi efectuat cu alte forme ale neuronului motor (scleroza laterală primară, atrofia musculară primară, paralizia bulbară progresivă, amiotrofiile focale), bolile ce “mimează” SLA - Tabelul 2 [11].

Concluzii:

1. În contextul unei maladii fatale cum este SLA, un diagnostic fals pozitiv are consecințe teribile psihologice, economice, terapeutice și științifice. Prin urmare, este esențială excluderea altor diagnostice, mai ales, la pacienții cu debut atipic.

2. Vârsta precoce la debut, prezența semnelor

clinice sau electromiografice de implicare a neuronului motor periferic și central într-o singură regiune (bulbar, cervical, toracic, lumbo-sacral) nu exclude scleroza laterală amiotrofică.

Bibliografie

1. Sabatelli, M. et al. Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 2008, 71, p. 876–881.
2. Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., Mazzini, L. & Mora, G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2011, 82, p. 740–746.
3. Amato, A. & Russell, J. *Neuromuscular Disorders*, 2008, p.97–113.
4. Chio A. Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 1999, 246:III p. 1–5.
5. Andersen P. M. et al. Directivele EFNS pentru managementul sclerozei laterale amiotrofice, 2011.

6. Ross M.A., Miller R.G., Berchert L. et al., Towards earlier diagnosis of ALS. Revised criteria. *Neurology*, 1998, 50, p. 768–772.
7. Forbes R.B. et al. Are the El Escorial and Revised El Escorial criteria for ALS reproducible? A study of inter-observer agreement. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2001 Sep, 2(3), p. 135-8.
8. Carvalho M. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *ClinNeurophysiol*, 2008 Mar, 119(3), p. 497-503.
9. Costa J. et al. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*, 2012 Nov, 69(11), p. 1410-6.
10. Belsh J.M., Schiffman P.L., Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med*, 1990, 150, p. 2301–2305.
11. Turner M.R., et al. *PractNeurol*, 2013, 13, p. 153–164.
12. Régal, L. et al. The G93C mutation in superoxide dismutase 1: clinicopathologic phenotype and prognosis. *Arch. Neurol.* 63, 262–267 (2006).