GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

Actualització
2020

09

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de l'esclerosi lateral amiotròfica

Societat Catalana de Neurologia

2020

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica

COORDINADES PER

Raúl Domínguez Rubio

Bernat Bertrán Recasens

Carla Marco Cazcarra

Miguel Ángel Rubio Pérez

Mónica Povedano Panadés

Guia de diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Introducció** 4

PART 2 **Fenotips clínics** 5

PART 3 **Diagnòstic** 10
- 1. Proves complementàries 10
- 2. Criteris diagnòstics 11

PART 4 **Genètica i ELA** 13
- 1. Model gens-temps-ambient 13
- 2. ELA familiar 13
- 3. Pràctica clínica 15

PART 5 **Biomarcadors** 16
- 1. Biomarcadors diagnòstics 16
- 2. Biomarcadors pronòstics 16
- 3. Biomarcadors de monitorizatció de la malaltia 17
- 4. Escales 18

PART 6 **Tractament** 20
- 1. Tractaments modificadors de la malaltia 20
  - 1.1. Tractamens farmacològics 20
  - 1.2. Atenció en Unitat Multidisciplinària 21
  - 1.3. Ventilació Mecànica no Invasiva 21
  - 1.4. Suport nutricional i gastrostomia 22
- 2. Tractament simptomàtic 23

PART 7 **Perspectives futures** 27

PART 8 **Bibliografia** 29

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Lateral Amiotròfica

1. Introducció

L'Esclerosi Lateral Amiotròfica (ELA) o malaltia de neurona motora (MND per les seves sigles en anglès: Motor Neuron Disease), és una malaltia neurodegenerativa en la que es produeix una pèrdua progressiva de neurones motores superiors i inferiors, generant un quadre de debilitat progressiva que porta a la mort del malalt als 3-5 anys des del diagnòstic (1).

La primera descripció de l'ELA, com la patologia que avui entenem, data de finals del segle XIX i va ser realitzada per Jean Martin Charcot (2). Tot i que la descripció clínica és la mateixa després de més de 100 anys, el concepte de la malaltia ha anat canviant. Es considera la malaltia com un complex sindròmic amb expressió fenotípica diferent, afectant múltiples sistemes, no estant limitada a les neurones motores (3). Alguns pacients amb ELA poden presentar característiques extrapiramidals com tremolor, rigidesa i reflexos posturals deteriorats. En aproximadament un 30-50% dels pacients amb ELA, la malaltia s'associa amb deficiències cognitives subtils (4). A més, entre el 5 i el 10% dels pacients amb ELA presenten una demència frontotemporal (DFT) amb predomini de la variant conductual (5). ELA i DFT són condicions relacionades i es superposen clínica, patològica i genèticament. El vincle entre l'ELA i la demència pot no estar restringit a la DFT, donat que diversos estudis epidemiològics han mostrat un major risc de demència entre les famílies de pacients amb ELA.

A Europa i Estats Units, la incidència és de 1-2 casos/100.000 habitants, i la prevalença de 3-5 casos / 100.000 habitants (6,7) però és variable en altres poblacions amb diferent distribució ètnica (3,8). Entorn al 10% dels casos són formes familiars, sent les formes esporàdiques un 90% aproximadament (9).

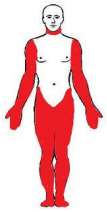
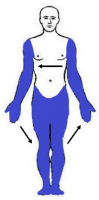
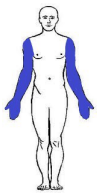
La situació de *malaltia neurodegenerativa no curable* estesa fins a finals de segle XX, i que ja definia Charcot en les seves cartes, ha anat variant. El pacient amb ELA ha de ser considerat un pacient crònic complex que serà integrat en el sistema de salut segons les estratègies de les que disposi el sistema sanitari. Al seu torn la seva atenció s'ha de fer en unitats multidisciplinars integrades per diferents professionals, la qual cosa permetrà una resposta assistencial encara més eficaç, des d'un enfocament assistencial compartit i de la col·laboració entre professionals i associacions de malalts. Acceptar això comporta un replantejament de les lògiques assistencials dels professionals, on l'òptica integral i centrada en la persona predomina i porta a abandonar la tradició paternalista i la visió clínica compartimentada.

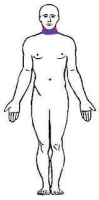
2. Fenotips clínics

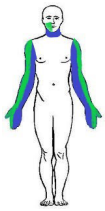
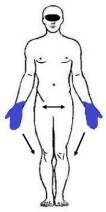
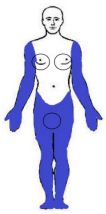
Darrere del terme malaltia de motoneurona, s'engloba un grup heterogeni de malalties que afecten a la primera i/o segona motoneurona, de caràcter esporàdic o hereditari. Dins d'aquest grup, l'ELA és la mes freqüent. En alguns països, com per exemple als Estats Units, el terme "MND"" es considera equivalent a ELA.

S'han definit diferents fenotips i presentacions clíniques en funció del primer lloc on apareixen el símptomes; en funció de si la motoneurona afectada és la primera i/o la segona i en funció de la progressió. La principal importància de conèixer aquests fenotips és pel valor pronòstic que aporten (10) i en alguns casos ampliar el diagnòstic diferencial (per exemple atròfia muscular progressiva o neuropatia motora multifocal). En la següent taula s'han organitzat les formes descrites d'ELA clàssica, variants de la mateixa amb característiques i pronòstic singulars, i altres malalties de la neurona motora que es puguin confondre amb l´ELA i les seves variants.

Forma clínica	Freqüència	Edat inici	Clínica	Evolució/Pronòstic	Diagnòstic diferencial
ELA clàssica (75-85%) (11)					
ELA clàssica d'inici espinal (Charcot, 1869)	51.3-66% (11, 12)	61.5 (31-84 anys) (12)	Primera i segona motoneurona ▪ Debilitat asimètrica d'una extremitat que progressa a les 4 extremitats. ▪ Afectació bulbar durant l'evolució.	Mitjana de supervivència: 31-34 (28.7-36.0) mesos (12)	▪ Mieloradiculopatia cervical. ▪ Siringomielia. ▪ Neuropaties inflamatòries (Ex: Neuropatia motora multifocal o CIDP). ▪ Miositis per cossos d'inclusió.
ELA clàssica d'inici bulbar	31.3-37.3% (8)	66 (31-92 anys) (12)	Primera i segona motoneurona ▪ Debilitat a nivell de musculatura bulbar (disàrtria, disfàgia, fasciculacions linguals). ▪ Signes de primera i segona motoneurona. ▪ Síndrome pseudobulbar. ▪ Afectació espinal durant l'evolució.	Mitjana de supervivència: 27 (24.1-29.8) mesos (12)	▪ Lesions de tronc (Ex: ictus, esclerosi múltiple...). ▪ Siringobulbia. ▪ Malalties de la unió neuromuscular. ▪ Miopaties (Ex: distròfia oculofaríngia, miositis per cossos d'inclusió).
ELA clàssica d'inici respiratori	3% (11,13) Predomini en homes	65-78 anys	Primera i segona motoneurona ▪ Debilitat diafragmàtica i insuficiència respiratòria. ▪ Dropped-head, camptocòrmia, debilitat de músculs axials.	Mitjana de supervivència: 5-37 mesos (13)	▪ Miastènia gravis. ▪ Neuropatia inflamatòria (Ex: Síndrome de Guillain-Barré). ▪ Malaltia de Pompe.
ELA-Demència frontotemporal	5-15% (11) malalts amb ELA, sobretot de la variant conductual	45-64 anys (14)	Primera i segona motoneurona ▪ Canvis de personalitat (apatia, desinhibició). ▪ Psicosis. ▪ Signes/símptomes de primera i/o segona motoneurona.	Mitjana de supervivència: 24-60 mesos (14)	
Variants de l'ELA					
Esclerosi lateral primària (Charcot i Erb, 1865)	1-3% Homes: dones (2-4:1) (16)	33-74 anys (15)	Primera motoneurona (formes d'inici): ▪ 75% tetraparesia espàstica ascendent. ▪ 15% paràlisis pseudobulbar.	Supervivència superior a 5 anys (el 30% superior a 10 anys) (15).	▪ Paraparèsia espàstica hereditària. ▪ Esclerosi múltiple. ▪ Atàxia d'inici en l'adult. ▪ HTLV-I/II.

			▪ 10% inici a extremitats superiors. Fins a un 50% presenten síndrome pseudobulbar. El deteriorament cognitiu és rar (16). ELP definida (16): 1. Afectació exclusiva de primera motoneurona durant 4 anys, a el menys en dues regions (cranial, extremitats superiors, extremitats inferiors). 2. > 25 anys. 3. Absència de símptomes sensitius. 4. Increments de activitat de inserció u ondes positives en extremitats no exclouen. ELP possible (16): 2-4 anys sense afectació significativa de segona motoneurona.	La presència de símptomes i/o signes de segona motoneurona (en malalts que omplin criteris per ELP), condicionarà un pitjor pronòstic (15).	▪ ELA amb predomini d'afectació de primera motoneurona. ▪ Lesió estructural (Ex: mielopatia, meningioma parasagital, etc.). ▪ Malaltia de primera motoneurona paraneoplàstica (anti-fifisina): evolució molt més ràpida.
Mill's Syndrome (Hemiplègia ascendent progressiva) (Charles Karsner Mills, 1900) 	Casos aïllats		<u>Primera motoneurona</u> ▪ Debilitat distal d'una extremitat inferior que progressa a proximal i a extremitat superior ipsilateral. ▪ Pot aparèixer debilitat facial i clínica bulbar. ▪ Pot progressar a bilateral. ▪ Alguns casos presenten afectació de primera i segona.	Pronòstic similar a l'esclerosi lateral primària	▪ Ictus. ▪ Lesió ocupant d'espai intracerebral. ▪ Degeneració corticobasal.
Atrofia muscular progressiva (Aran-Duchenne Disease) (Aran, 1850) 	2,5-11% (17)	50-75 anys	<u>Segona motoneurona</u> ▪ Pot aparèixer primera motoneurona en l'evolució. ▪ Afectació exclusiva de segona motoneurona durant 4 anys.	Mitjana de supervivència: 47.2 (44-57) mesos (17)	▪ Neuronopatia motora distal hereditària. ▪ Neuropaties inflamatòries (Ex: neuropatia motora multifocal o CIDP). ▪ Malaltia de Kennedy. ▪ Malaltia de Hirayama. ▪ Atròfia muscular espinal tipus IV. ▪ Malaltia de segona motoneurona paraneoplàsica (molt rar). ▪ Neuropaties tòxiques (Ex: plom, mercuri, organofosforats, sals d'or).
Flail-arm syndrome (Síndrome de Vulpian-Bernhardt, Síndrome d'home en barril, Diplègia amiotròfica braquial) (Vulpian, 1886) 	5,1-11,4% (12) Homes:dones (4,9:1)	45-63 anys	<u>Segona motoneurona</u> ▪ Atròfia y debilitat de predomini proximal d'extremitats superiors i d'extensors del coll. ▪ Sol progressar a bilateral en mesos/anys. ▪ Reflexes d'extremitats superiors absents i en extremitats inferiors normals o augmentats. Exclusió: debilitat o atròfia a extremitats inferiors o musculatura bulbar en el primer any de clínica / Hipertonia d'extremitats superiors.	Major supervivència que ELA clàssica. Mitjana de supervivència: 66 (45.5-86.5) mesos (12)	▪ Neuropaties inflamatòries (Ex: neuropatia motora multifocal o CIDP). ▪ Neuràlgia amiotròfica (síndrome de Parsonage-Turner). ▪ Mieloradiculopatia. ▪ Miastènia gravis. ▪ Miositis per cossos d'inclusió. ▪ ELA d'inici a extremitats superiors.

Flail-leg syndrome (Pierre Marie i Patrikios, 1918) 	2,5-6,3%	55-65 anys	Segona motoneurona ▪ Debilitat i atròfia distal d'extremitats inferiors. ▪ Inici asimètric bilateral. ▪ Variant pseudopolineurítica: inici distal i bilateral. ▪ Alguns presenten primera motoneurona (menys freqüent). Exclusió: debilitat o atròfia a extremitats superiors, musculatura bulbar i/o respiratòria en el primer any de clínica / hipertonia d'extremitats inferiors / debilitat proximal a l'inici.	Major supervivència que ELA clàssica. Mitjana de supervivència de 71 (46.3-95.6) mesos (12)	▪ Mieloradiculopatia. ▪ Neuropaties hereditàries. ▪ Neuronopatia motora distal hereditària. ▪ Neuropaties inflamatòries (Ex. motora multifocal). ▪ Neuropaties tòxiques (Ex: plom, mercuri, organofosforats, sals d'or). ▪ Miopaties distals. ▪ Miositis per cossos d'inclusió.
Paràlisi Bulbar Progressiva (Duchenne, 1860) 	1-8% Més típic en dones	40-82 anys	Primera i/o segona motoneurona ▪ Afectació exclusiva a regió bulbar que no progressa en 6 mesos. ▪ Disàrtria espàstica, flàccida o mixta. ▪ Disfàgia. ▪ 50% síndrome pseudobulbar. ▪ 33% atrofia lingual. La majoria progressen a ELA bulbar (18), però amb millor pronòstic (19)	Supervivència mitja 32,5 mesos (19)	▪ ELA d'inici bulbar. ▪ Esclerosi lateral primària. ▪ Miastènia gravis. ▪ Atàxia d'inici en l'adult.
Altres malalties de motoneurona					
Malaltia de Hirayama (atrofia monomièlica) (K. Hirayama, 1959) ▪ Etiologia: Forma de mielopatia cervical causada pel desplaçament del sac dural posterior durant la flexió del coll (20) 	Més típic en homes. Més freqüent en població asiàtica (20)	Joves (15-30 anys)	Segona motoneurona ▪ Atròfia distal d'extremitats superiors, generalment asimètrica. ▪ A vegades afectació contralateral 1-2 anys després. ▪ Habitualment, hi ha parèsia amb el fred y tremolor irregular a l'extensió del dit (mini-polymyoclonus). ▪ Diagnòstic mitjançant una RM cervical en extensió i flexió.	Als 5 anys, el 90% ja no progressa (20)	▪ Mieloradiculopatia. ▪ Atròfia muscular progressiva. ▪ Síndrome d'O'Sullivan-McLeod. ▪ Neuropaties inflamatòries (Ex: neuropatia motora multifocal o CIDP). ▪ Neuronopatia motora distal hereditària.
Síndrome d'O'Sullivan-McLeod (21) (atrofia muscular espinal crònica distal) 	Casos aïllats	33,3 anys de mitja	Segona motoneurona ▪ Debilitat y amiotròfia de músculs de mans (algunes vegades avantbraç). ▪ Inici unilateral que, a vegades, progressa a bilateral. ▪ Absència de símptomes de primera motoneurona i sensitius. ▪ RM cervical: normal en la majoria de casos però es pot observar atrofia focal cervical o hiperintensitat simètrica en T2 a nivell anterior (snake-eye sign).	Progressió lenta. Afectació, únicament, de mans	▪ Neuronopatia motora distal hereditària. ▪ Neuropatia motora multifocal. ▪ Malaltia de Hirayama.

FOSMN (Facial Onset Sensory and Motor Neuronopathy) 	60 casos descrits	38-77 anys (22)	Segona motoneurona ▪ Parestèsies o hipoestesia d'hemicara (distribució trigeminal). ▪ Disfàgia. ▪ Progressió cranio-caudal. ▪ Progressió a extremitats superiors sensitiva i motora. ▪ A vegades progressió a ELA-like (puguin tenir signes de primera motoneurona). ▪ Blink reflex (reflex de parpelleig): R2 allargat o absent (23).	Progressió variable (1-36 anys) (22, 23)	▪ Siringomièlia. ▪ Malaltia de Kennedy. ▪ ELA bulbar. ▪ Lupus eritematós sistèmic. ▪ Sarcoïdosis.
Síndrome FEWDON (21) (Finger extensor weakness with downbeat nystagmus) 	Casos aïllats	15-30 anys	Segona motoneurona ▪ Debilitat que s'inicia a músculs extensors distals de mà. ▪ Progressa a contralateral. ▪ 50% progressa a extremitats inferiors. ▪ Downbeat nystagmus (juntament amb oscil·lopsia, diplopia) que apareix al llarg de la malaltia, en tots els pacients.	Progressió lenta	▪ Siringomielia.
Malaltia de Kennedy (atrofia muscular espinal i bulbar) (William Kennedy, 1968) ▪ Lligat a X: Expansió de triplets CAG en el primer axó del gen del receptor d'andrògens, Xq12 (normal: 9 – 37 repeticions de CAG ; malaltia > 40 repeticions) 	Homes (1-2/100.000) (24)	30-50 anys (l'expansió de CAG influeix en l'edat d'inici però no en la gravetat)	Segona motoneurona ▪ Atròfia de llengua (molt freqüent encara que no sempre). ▪ Fasciculacions linguals i periorals. ▪ Disfàgia (poc freqüent que sigui greu). ▪ Debilitat proximal a les cames (símptoma més freqüent a l'inici). ▪ A vegades debilitat distal. ▪ Neuropatia sensitiva (habitualment subclínica). ▪ Tremolor. ▪ Símptomes d'insensibilitat a andrògens (ginecomàstia, atrofia testicular, infertilitat). ▪ Diabetis Mellitus. ▪ Elevació de Creatin-Cinasa (x5-x10 valor normal). ▪ Molt rar afectació respiratòria. ▪ Dones portadores poden presentar rampes.	Progressió lenta	▪ ELA bulbar. ▪ Paràlisi bulbar progressiva. ▪ Atròfia muscular espinal. ▪ Atròfia muscular progressiva.
Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo IV Autosòmica recessiva. Deleció en homozigosi de l'exó 7 del gen SMN1 (95% dels casos). El número de còpies de SMN2	Molt rara (26) (les formes tipus I, II i III són molt més freqüents, fins a 1/10000)	30-60 anys (tipus I, II i III des de 0 a 30 anys)	Segona motoneurona ▪ Debilitat proximal (en l'evolució presenten també distal). ▪ Insuficiència respiratòria (Sobretot tipus I,II i en menor mida III). ▪ CK elevades quan comença la debilitat.	Progressió lenta (26) (formes I i II molt agressives en la infància, tipus III més variable)	▪ Atrofia Muscular Progressiva. ▪ Malaltia de Kennedy. ▪ Distròfia muscular.

determina el fenotip (25)					

Modificat de *Pinto WBVR et al*

Llegenda

- Signes de segona motoneurona
- Signes de primera motoneurona
- Canvis sensitius
- Clínica anòmala
- → Progressió

Símptomes i signes de primera i/o segona motoneurona per territoris

	Símptomes	Signes
Bulbar	▪ Disfàgia ▪ Disàrtria ▪ Sialorrea ▪ Veu ronca ▪ Síndrome pseudobulbar	▪ Disàrtria ▪ Sialorrea ▪ Atròfia lingual ▪ Fasciculacions linguals ▪ Lentitud de moviments linguals (llengua espàstica) ▪ Reflex mandibular exaltat ▪ Disfonia
Extremitats superiors	▪ Debilitat ▪ Malaptesa motora (obrir portes i panys, cordar els botons)	▪ Debilitat i atrofia muscular ("mà partida": atròfia de músculs d'eminència tènar i interossis dorsals amb preservació dels de la hipotènar). ▪ Augment o disminució del to muscular ▪ Fasciculacions ▪ Arreflèxia o augment de reflexes (pectoral, Hoffmann)
Extremitats inferiors	▪ Debilitat ▪ Peu caigut ▪ Entrebancades ▪ Rigidesa de cames ▪ Inestabilitat de la marxa	▪ Debilitat i atròfia ▪ Arreflèxia o augment de reflexes (clonus aquili, adductor creuat) ▪ Augment o disminució del to muscular ▪ Fasciculacions
Axial	▪ Camptocormia ▪ Incapacitat per incorporar-se en estar estirats ▪ Augment del volum abdominal ▪ Restrenyiment	▪ Camptocormia ▪ Debilitat de musculatura abdominal ▪ Signe de Beevor

3. Diagnòstic

L'esclerosi lateral amiotròfica està caracteritzada per l'afectació de primera motoneurona i segona motoneurona. L'afectació de primera motoneurona s'evidencia mitjançant l'exploració física i la de segona a nivell clínic i/o neurofisiològic (27).

A part de l'afectació d'ambdues motoneurones s'ha d'evidenciar una progressió dels símptomes, signes o troballes neurofisiològiques, en una regió ja afecta i difusió a altres regions prèviament no afectades.

Finalment, cal excloure altres processos clínics que puguin donar clínica similar a través d'estudis de laboratori, d'imatge, i electrofisiològics (27).

1. Proves complementàries

Degut a que no hi ha cap prova complementària que confirmi el diagnòstic d'ELA, davant d'un context clínic compatible, s'han d'excloure altres patologies que puguin explicar els símptomes de primera i/o segona motoneurona. Els resultats/alteracions de les proves complementàries sempre s'han de valorar en el context del pacient i plantejar-se si justifiquen els símptomes i/o signes.

ANALÍTICA

De rutina es recomana demanar hemograma, electròlits (Na, K, Ca, Mg, P), estudi metabòlic (glicèmia, creatinina, enzims hepàtics, hormones tiroidals), CK (pot haver-hi una discreta elevació durant les fases més actives de la malaltia), vitamines (B12, àcid fòlic), proteïnograma i serològic (VIH, sífilis) (27).

PROVES D'IMATGE

S'ha de realitzar una ressonància magnètica nuclear cerebral i de columna amb l'objectiu de descartar altres malalties que puguin causar símptomes/signes de primera i/o segona motoneurona (per exemple fístula dural o leucodistròfia).

Cal destacar, que a nivell de neuroimatge es poden trobar algunes alteracions com hiperintensitat en T2/FLAIR del tracte corticoespinal a nivell cerebral o part anterolateral de columna cervical, hipointensitat en forma d'arc en T2 a nivell del gir precentral i atrofia cortical de predomini frontotemporal i en el segment anterior de la medul·la espinal (sobretot en fases més avançades) (28).

Cap d'aquestes són prou sensibles i específiques per ser utilitzades com a biomarcador diagnòstic.

ESTUDIS NEUROFISIOLÒGICS

Es tracta d'una extensió de l'exploració física ja que permet identificar disfunció de segona motoneurona i excloure altres malalties (27).

Els estudis necessaris són:

- **Estudis de conducció nerviosa** per descartar patologia de nervi, unió neuromuscular o múscul.
  Recomanacions:
  - Neurografia motora en dos nervis del territori afecte.
  - Neurografia sensitiva dels nervis amb afectació en la conducció motora.
  - Quan hi hagi un predomini de segona motoneurona, estudiar nervis de al menys dues extremitats.

- **Electromiograma d'agulla** que permet detectar dennervació activa (fibril·lacions, fasciculacions, ones positives) i reinnervació crònica (augment de la duració, de l'amplitud i de la polifasia, disminució del reclutament i inestabilitat dels potencials d'unitat motora).
  Recomanacions:
  - Estudiar el número suficient de músculs de cada regió topogràfica: cranial, cervical, dorsal i lumbar.
  - A les regions cervical i lumbar estudiar músculs proximals i distals amb diferent innervació troncular i radicular.
  - A la regió toràcica estudiar músculs abdominals i/o músculs paravertebrals per sota de D6.
  - A la regió cranial examinar músculs facials i/o

masticatoris. També es pot estudiar el múscul trapezi.

Les dades electrofisiològiques de primera motoneurona no estan incloses en els criteris diagnòstics.

Altres proves complementàries segons el fenotip (3,16,33,34,35)

Prova complementaria	Signes i/o símptomes
Proteïnograma i bandes monoclonals en sèrum	▪ Alteració sensitiva i/o desmielinització en estudis neurofisiològics. ▪ Símptomes sensitius.
Antigangliòsids	▪ Formes pures de segona motoneurona. ▪ Alteració sensitiva i/o bloquejos en estudi neurofisiològic.
Paraneoplàstic (Anticossos onconeuronals i de superfície)	▪ Símptomes i signes de primera i/o segona motoneurona de progressió rapida amb símptomes atípics en pacients amb càncer actiu. ▪ Anti-fifisina associat amb quadres de primera motoneurona. ▪ Quadres de segona associats amb limfoma.
Anti-AchR, anti-MuSK	▪ Símptomes i signes bulbars o respiratoris purs. ▪ Diplopia i/o oftalmoparesia. ▪ Història de fatigabilitat.
Anti-GAD	▪ Important rigidesa i/o espasticitat.
Punció lumbar	▪ Lesions de substància blanca en RMN. ▪ Serologia positiva de sífilis/borrelia/HTLV-I/II en sang. ▪ Fenotips purs de primera motoneurona (buscant presencia de bandes oligoclonals). ▪ Fenotips purs de segona motoneurona (buscant hiperproteïnorraquia i/o cels malignes). ▪ La carcinomatosi leptomeningea pot donar un quadre de segona motoneurona ràpidament progressiu, habitualment amb dolor.
DaTscan i SPECT	▪ Símptomes i/o signes asimètrics de primera motoneurona. ▪ Parkinsonisme. ▪ Caigudes en etapes precoces sense clara afectació de segona motoneurona.
RMN cervical en flexió	▪ Atròfia distal d'extremitats superiors en pacients joves (menors de 35 anys).
RMN de plexe	▪ Alteració sensitiva, desmielinització i/o bloquejos en l'estudi neurofisiològic (no justificables per altre causa).
RMN lumbar	▪ Signes de segona motoneurona aïllats a extremitats inferiors.
Biòpsia muscular	▪ Patró de debilitat atípic per malaltia de motoneurona (debilitat de flexors dels dits en comparació amb extensors, afectació marcada de quàdriceps des de l'inici, escàpula alada, etc.). ▪ Oftalmoparèsia (una vegada descartades altres causes adquirides). ▪ CK´s molt elevades (>x10 valor de normalitat).
Tòxics exògens (plom, mercuri, alumini, sals d'or)	▪ Formes pures de segona motoneurona en persones amb risc d'exposició.
Estudi genètic dirigit a ELA	▪ ELA amb familiars de primer o segon grau afectats d'ELA i/o demència frontotemporal. ▪ ELA d'inici juvenil.
Estudi genètic d'atròfia muscular espinal (AME)	▪ Formes de segona motoneurona amb debilitat de predomini proximal.

2. Criteris diagnòstics

Degut a la variabilitat clínica en les fases inicials i a l'absència de biomarcadors diagnòstics, des de 1994, s'han creat documents de consens per establir criteris homogenis a nivell mundial. La finalitat principal, d'aquests criteris, és uniformitzar el diagnòstic i poder ésser utilitzats en recerca i/o assajos clínics (29).

Els primers criteris varen ser els de l'Escorial (30), revisats posteriorment i ampliats (criteris de El Escorial modificats (27)). La última revisió dels criteris es va fer al 2008 en una reunió al Japó, afegint dades electromiogràfiques per augmentar la sensibilitat diagnòstica (31) (del 52% al 70% sense modificacions en la especificitat, que segueix sent del

96%) (32). Aquests criteris són coneguts com a criteris d'Awaji.

En tots ells es valora l'afectació de primera i/o segona motoneurona en quatre territoris definits segons la seva innervació: cranial/bulbar, cervical, dorsal i lumbar.

CRITERIS D'AWAJI (31)

(Es posaran subratllats els canvis respecte als "criteris de El Escorial modificats").

Presència de les següents característiques

- Evidència de degeneració de segona neurona motora per dades clíniques, electrofisiològiques o neuropatològiques.
- Evidència de degeneració de primera neurona motora per clínica.
- Progressió dels símptomes i signes per història clínica, exploració o troballes electrofisiològiques.

Absència de les següents característiques

- Alteracions electrofisiològiques o neuropatològiques d'altres malalties que poguessin explicar l'afectació de primera i/o segona neurona motora.
- Alteracions en la neuroimatge suggestives de malaltia que poguessin explicar les alteracions clíniques i electrofisiològiques.

D'aquesta manera els criteris diagnòstics actuals serien els següents (els estudis de neuroimatge i laboratori han d'haver descartat altres patologies).

1. **ELA clínicament definida**
   Presència de dades clíniques o electrofisiològiques d'afectació de segona neurona motora i signes de primera neurona motora en regió bulbar, i al menys dos regions espinals, o afectació de segona i primera neurona motora en tres regions espinals.

2. **ELA clínicament probable**
   Presència de dades clíniques o electrofisiològiques d'afectació de segona neurona motora i signes de primera neurona motora en al menys dues regions amb afectació de primera neurona motora en nivells per sobre de la segona neurona motora.
   (S´elimina la categoría *"ELA probable amb suport de laboratori"*).

3. **ELA clínicament possible**
   Disfunció de primera i segona neurona motora per signes clíniques o electrofisiològiques en una regió, o signes de primera neurona motora únicament en dues regions, o només signes de segona neurona motora en territori rostral als signes de primera neurona motora.

Als criteris electromiogràfics, les fasciculacions són equivalents a les ones positives i les fibrilacions, i permeten establir territori afectat en presència de reclutament neurògen crònic.

4. Genètica i ELA

Tot i que la gran majoria de formes d'ELA són esporàdiques (sALS, en anglès), un 5-10% dels casos es consideren formes familiars (fALS, en anglès). En absència d'una definició consensuada, es consideren casos probables de fALS, aquells pacients que tenen antecedents d'ELA en familiars de primer i/o segon grau (36). Tot i que en la majoria dels casos de les formes esporàdiques, no existeix una etiologia clara, l'existència de formes familiars (tot i que poc freqüents) evidencia un rerefons genètic.

1. Model gens-temps-ambient (GTE, en anlès)

Actualment, el model que millor explica la possible causa de la malaltia és el model gens-temps-ambient (GTE, en anglès). Aquest relaciona la susceptibilitat genètica amb el dany cel·lular causat per l'envelliment i l'exposició als factors ambientals (37).

A nivell genètic, es coneixen les bases genètiques d'un 70% de les fALS i d'un 10% de les sALS. Pel que fa als factors ambientals, s'han estudiat varis (traumatismes, exercici físic, electrocució, infeccions per fongs, exposicions a diferents agents químics...) però no s'ha trobat cap que pugui explicar, per si sol, tots els processos que se succeeixen en la malaltia (37,38,39).

2. ELA familiar (fALS)

DEFINICIÓ

Com ja s'ha comentat, es consideren probable fALS, aquells casos amb antecedents d'ELA en familiars de primer i/o segon grau (36). Això fa, doncs, que la sospita de fALS es faci mitjançant l'anamnesi i per tant, hi ha factors que s'han de tenir en compte en el moment de fer la història familiar (absència d'informació familiar, mort precoç per altres causes, diagnòstics erronis o gens amb baixa penetrància, entre d'altres) (35,40).

Així doncs, tot i que hi ha certs detalls que ens permeten sospitar que estem davant d'una forma genètica, si es fes un cribratge genètic a gran escala, probablement, es detectarien més casos genètics en pacients que, aparentment, sembla que tinguin una ELA esporàdica (41).

Els factors que ens han de fer pensar en una forma genètica, són: la presència d'història familiar d'ELA o demència, inici juvenil (tot i que no hi ha una edat establerta, alguns estudis consideren als menors de 50 anys) i/o troballes clíniques inusuals (alteracions sensitives en el moment del diagnòstic) (35).

GENS

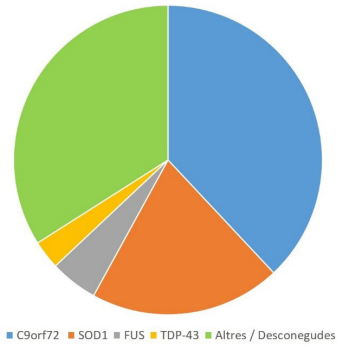
De moment, s'han identificat 33 gens (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) database, 2020) que es consideren patogènics (formes mendelianes) i molts altres de susceptibilitat. Des del primer gen que es va identificar, al 1993 (SOD1), les formes familiars s'han anat classificant amb un número (ALS1, ALS2, etc.).

La majoria d'aquestes formes familiars presenten un patró d'herència autosòmic dominant, encara que existeixen formes recessives o, més rarament, formes lligades al X.

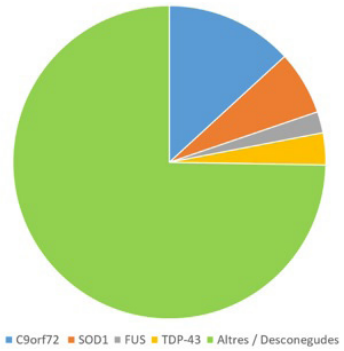
La dificultat de totes aquestes troballes genètiques és, com ja s'ha comentat, que no hi ha una clara correlació fenotip-genotip ja que hi ha molts factors que hi intervenen; heterogeneïtat al·lèlica, pleiotropisme, penetrància variable i temps dependent, expressivitat variable, entre d'altres (42).

Pel que fa als gens, la freqüència de les diverses mutacions depèn molt dels orígens ancestrals dels pacients, trobant clares diferències entre pacients europeus i asiàtics. Segons els estudis, les formes familiars de pacients europeus presenten la següent distribució: *C9orf72* (33.7%), *SOD1* (14.8%), *TARDBP* (4.2%) i *FUS* (2.8%), en canvi en pacients asiàtics la distribució varia: *SOD1* (30%), *FUS* (6.4%), *C9orf72* (2.3%) i *TARDBP* (1.5%) (43).

ELA familiar



ELA esporàdica



Així doncs, entre les mutacions més freqüents tenim:

- ***C9orf72***, cromosoma 9p21.2
  Es tracta de l'expansió de l'hexanucleòtid GGGGCC no codificant del primer intró del gen *C9orf72* però el nombre de repeticions patogènic no està ben establert. Actualment se sap que en controls sans el número de repeticions oscil·la entre 2 i 24 mentre que en els malalts amb ELA, aquesta xifra, és de centenars o milers. Pel que fa a les xifres de repeticions intermèdies, la rellevància clínica és controvertida, encara que cada vegada i ha mes evidencia de que puguin ser patogèniques (44).
  - 39-45% de les formes familiars i 3-7% de les esporàdiques.
  - Herència autosòmica dominant.
  - Pot donar lloc a l'associació d'ELA amb demència fronto-temporal (característicament la variant conductual) tot i que el fenotip pot ser d'ELA aïllada o demència frontotemporal aïllada (45).
  - S'ha associat a altres malalties neurodegeneratives com parkinsonisme, corea o paràlisi supranuclear progressiva etc...

- ***SOD1*** (superòxid dismutasa citosòlica de coure-zinc), cromosoma 21q22.11
  Es tracta del primer gen descobert associat a ELA familiar.
  - 15-20% de les formes d'ELA familiars i 3% de les ELA esporàdiques.
  - La gran majoria de mutacions són d'herència autosòmica dominant però algunes poden ser d'herència recessiva.
  - No tenen una clara correlació amb el fenotip de la malaltia, variant des d'una ràpida progressió de la malaltia amb afectació predominant de segona motoneurona (p. ex. Ala4Val, la més comú a Nord Amèrica) fins a progressions molt lentes amb signes de primera i segona motoneurona. Tot i la variabilitat, els pacients amb ELA associada a mutacions de *SOD1* solen presentar una duració més llarga de la malaltia, amb un inici més precoç, i amb algunes característiques clíniques com inici a les extremitats inferiors poques alteracions cognitives (46,47).

- ***FUS/TLS*** o ***FUS*** (Fused in sarcoma/translated in liposarcoma), cromosoma 16p11.2
  - 4-8% de les formes familiars i molt estrany en formes esporàdiques.
  - Herència autosòmica dominant.
  - Fenotips: ELA (predomini de segona motoneurona), ELA/demència frontotemporal i demència frontotemporal. Inici i duració dels símptomes variable (48,49).
  - S'associa a un inici precoç respecte *SOD1* i *C9orf72* (49).

- ***TARDBP*** (proteïna TDP-43), cromosoma 1p36.22
  - 1-4% de les formes familiars i alguns casos en formes esporàdiques (50).
  - Herència autosòmica dominant (50,51).
  - Fenotips: ELA, ELA/demència frontotemporal i demència frontotemporal aïllada (51).

Com es pot observar, la majoria dels gens descoberts són gens relacionats amb l'ELA i la demència frontotemporal. No obstant, alguns gens causants d'ELA s'han relacionat amb altres malalties com la malaltia òssia de Paget i la miopatia per cossos d'inclusió (gen VCP) o la paraparèsia espàstica i

esclerosi múltiple (UBQLN2), entre d'altres.

3. Pràctica clínica

Fins que no hi hagi un tractament per aquells pacients que presenten variants patogèniques, l'estudi genètic en pacients sense antecedents de familiars, és controvertit, a dia d'avui. A la pràctica clínica, es recomana realitzar un estudi genètic en aquells pacients que tenen antecedents familiars d'ELA i/o demència o aquells amb inici juvenil (menors de 50 anys, segons alguns estudis) (35).

Una vegada identificats aquells pacients en que s'ha de demanar l'estudi genètic, s'ha de decidir què demanar:

1. **Si es coneix la mutació dels familiars, fer un estudi dirigit a aquest gen**
2. **Si no es coneix la mutació (35):**
    a. **Pacient de descendència europea**. Primer de tot demanar estudi de l'expansió de l'hexanucleòtid GGGGCC de *C9orf72* i si és normal, demanar un panell genètic comercial on, a part de *C9orf72*, estaran inclosos **SOD1**, **FUS**, entre d'altres.
    b. **Pacient de descendència no europea**. Panell genètic comercial.

Finalment, degut als avenços en la genètica de l'ELA, cal plantejar-nos que fer amb els familiars de pacients amb ELA genètica que estan en risc de poder desenvolupar la malaltia. L'estudi de familiars presimptomàtics és difícil d'interpretar degut a la complexitat de la genètica de l'ELA però s'ha d'oferir degut a que els individus en risc poden canviar l'estil de vida que tenien o prendre decisions vitals. Així doncs, es pot oferir l'estudi en pacients majors de 18 anys prèvia valoració psicològica i assessorament genètic (52).

5. Biomarcadors

Actualment hi ha pocs biomarcadors amb una utilitat pràctica real (ja sigui en l'activitat assistencial o en els assajos clínics) (29). Els darrers anys hi ha hagut diferents avenços en els coneixements relacionats amb les vies de degeneració neuronal, en les característiques histològiques i fins i tot genètiques de l'ELA.

Els biomarcadors descrits es poden dividir en diferents categories en funció del seu objectiu; diagnòstics, pronòstics, de monitorització de la malaltia i mecanístics. Donat el caràcter pràctic d'aquesta guia es citaran aquells amb una utilitat diagnòstica, pronòstica i de monitorització, deixant de banda aquells possibles marcadors que ens puguin ajudar en el coneixement de la patogènesi de la malaltia.

Els biomarcadors que s'utilitzen, actualment, són demogràfics, clínics o de les dades obtingudes a partir de proves complementàries. No es disposen de biomarcadors en sang perifèrica ni en líquid cefalorraquidi (LCR) (29,53).

1. Biomarcadors diagnòstics

ESTUDI NEUROFISIOLÒGIC

Ens serveix per evidenciar l'afectació de segona i/o primera motoneurona. Per la segona motoneurona s'utilitza l'electroneurografia i l'electromiografia d'agulla. Mitjançant l'electromiografia es poden objectivar alteracions de la segona motoneurona que tenen un valor diagnòstic i es troben en els criteris diagnòstics (27,31). Cal destacar, que pel diagnòstic, els músculs més distals tenen major sensibilitat (54).

Es recomana fer en els pacients amb sospita:
Pel que fa a la valoració de la primera motoneurona, aquesta es pot fer mitjançant l'estimulació magnètica transcranial, ja sigui amb estímul únic o amb la tècnica de triple estimulació. Aquests estudis permeten valorar el llindar d'excitabilitat i el temps de conducció motora central, no obstant, només tenen valor diagnòstic, ja que, no són útils per realitzar mesures quantitatives de la via piramidal (55). Les dades neurofisiològiques de afectació de la primera motoneurona no estan incloses als criteris diagnòstics (27,30,31).

ECOGRAFIA

L'ecografia de múscul es pot utilitzar per la detecció de fasciculacions amb una sensibilitat lleugerament superior a l'electromiograma, i una especificitat similar (basant-se amb els criteris d'Awaji) (56).

2. Biomarcadors pronòstics

TEMPS FINS EL DIAGNÒSTIC

Diversos estudis han demostrat que els pacients diagnosticats amb un menor temps d'evolució de la malaltia, tenen pitjor pronòstic. Això es podria justificar amb una forma més agressiva de la malaltia (53).

EDAT D'INICI

Els pacients que inicien els símptomes abans dels 40 anys tenen major supervivència que aquells que comencen després dels 70 anys. Pacients de menys de 40 anys tenen una supervivència d'entre 4,7 i 7,3 anys, mentre que si l'edat del diagnòstic és entre 40 i 75 anys ens trobem en una mitjana de 3,2 anys i, finalment, si l'edat és superior a 70 anys cau a 2,8 anys (53).

FORMA D'INICI

La forma d'inici bulbar o respiratòria tenen pitjor pronòstic que la forma espinal en l'ELA clàssica. Les formes de primera i segona motoneurona pura (p. ex. esclerosi lateral primària, atròfia muscular progressiva) tenen millor pronòstic que la ELA clàssica (53).

ALS FUNCTIONAL RATING SCALE - REVISED (ALSFRS-R)

Escala que quantifica l'afectació funcional del malalt segons 4 apartats: afectació bulbar, motora fina, motora grollera i

afectació respiratòria. El valor de l'escala al diagnòstic és un factor pronòstic independent de supervivència (27,31), així com la velocitat de la pèrdua dels punts (punts/mes) (57).

ESTAT COGNITIU

Els pacients amb ELA i demència fronto-temporal tenen pitjor supervivència que aquells sense alteracions del comportament i amb funció executiva normal (mediana de supervivència: 28 mesos vs. 39 mesos). Probablement, la diferència és en part, per la menor adherència a la ventilació mecànica no invasiva o a la gastrostomia percutània (53).

PRESÈNCIA D'EXPANSIÓ DE C9ORF72

La presència d'aquesta alteració genètica, és factor de mal pronòstic independent (9), especialment en homes, (58).

NEUROFILAMENTS

Són proteïnes que formen part del citoesquelet de les neurones. S'han descrit com a biomarcador de dany axonal/mort neuronal i poden tenir una utilitat tant diagnòstica com pronòstica, però actualment no està implementat en la pràctica habitual. Es poden mesurar tant el líquid cefalorraquidi com en sang perifèrica (29).

ENCALS SURVIVAL PREDICTION MODEL

És un model informàtic que combina vuit biomarcadors clínics (fenotip, edat a l'inici, categoria de l'Escorial-Arlie, temps fins al diagnòstic, capacitat vital forçada, ALSFRS-r, presència de demència frontotemporal i presència de l'expansió patològica de l'hexanucleòtid al gen *C9orf72*) per a predir la supervivència de pacients individuals (58).

3. Biomarcadors de monitorització de la malaltia

ALS FUNCTIONAL RATING SCALE REVISED (ALSFRS-R)

La corba de caiguda de l'escala (punts/mes) és un factor pronòstic independent (57).

ESCALA MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC) PER LA FORÇA MUSCULAR (53)

ESTUDI NEUROFISIOLÒGIC

Mètodes per quantificar les unitats motores (MUNE/MUNIX) o les descàrregues repetitives evocades mitjançant estímul elèctric tenen un valor pronòstic tot i que calen més estudis per poder-se aplicar en la pràctica clínica diària (59).

PÈRDUA D'ÍNDEX DE MASSA CORPORAL (IMC) I DE PES

- La pèrdua d'IMC i de pes entre l'inici de la clínica i el moment del diagnòstic és un factor de mal pronòstic (60,61).
- Després del diagnòstic, una pèrdua d'IMC superior a 2kg/m2/any s'associa a una supervivència menor i un descens del 5% (respecte el pes habitual) augmenta el risc de mort en un 30% (62).

FUNCIÓ RESPIRATÒRIA (53,63)

La valoració de la funció respiratòria es realitza mitjançant l'espirometria, la pressió inspiratòria nasal, la oximetria nocturna i la gasometria arterial.

Els paràmetres que tenen major valor pronòstic són:

- Capacitat vital forçada (CVF).
- Pressió inspiratòria màxima (PIM).
- Pressió inspiratòria nasal (SNIP).
- Capacitat tussígena (Peakflow).
- Temps de saturació <90% durant la nit (CT90).
- Capnografia transcutània nocturna.
- Pressió de CO2 (pCO2) a primera hora del mati.

ECOGRAFIA

L'ecografia de diafragma es pot utilitzar com a factor pronòstic ja que permet valorar l'afectació respiratòria. Es calcula la proporció entre el gruix del diafragma en inspiració no forçada respecte el gruix en inspiració màxima. Els valors per sobre de 0,7 són predictors de fracàs respiratori (64).

4. Escales

Amb l'objectiu de poder quantificar la progressió, s'han desenvolupat varies escales d'utilitat en la pràctica clínica diària (3). A part de l'ALSFRS-R, les més importants són: la King's college Staging System (KSS) (65) que està basada en el número de regions afectades i la presència de desnutrició i/o insuficiència respiratòria i la Milano-Torino Staging System (MiToS) (66) que està basada en la ALSFRS-R i mesura la independència en quatre dominis funcionals: comunicació, alimentació, independència funcional (cura personal i capacitat de deambulació) i funció respiratòria.

L'escala King's (65) és més sensible a canvis subtils en fases inicials de la malaltia mentre que l'escala MITOS (66) té més sensibilitat al llarg de l'evolució.

Mètodes d'estadiatge		
Estadis	**King's staging System** (65)	**MiToS staging System** (66)
1	1 regió afectada	Pèrdua d'independència en 1 domini funcional
2	2 regions afectades	Pèrdua d'independència en 2 dominis funcionals
3	3 regions afectades	Pèrdua d'independència en 3 dominis funcionals
4	Afectació nutricional o respiratòria a. Fracàs nutricional b. Fracàs respiratori	Pèrdua d'independència en 4 dominis funcionals
5	Mort	Mort
Consideracions	**Regions considerades:** Bulbar/toràcica, extremitats superiors, extremitats inferiors	**Dominis funcionals considerats:** comunicació, alimentació, independència funcional (cura personal i caminar), respiratori

Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFR-R) (67,68)

I. Llenguatge

4. Parla normal.
3. Alteracions en la parla detectables.
2. Parla intel·ligible amb repeticions.
1. Utilitza el llenguatge verbal combinat amb la comunicació no verbal.
0. Pèrdua de la parla útil.

II. Salivació

4. Normal.
3. Excés de saliva lleu (però evident) a la boca; possible baveig nocturn.
2. Excés de saliva moderat; baveig mínim.
1. Excés de saliva greu amb baveig.
0. Baveig marcat (ús del mocador constantment).

III. Empassar

4. Hàbits d'alimentació normals.
3. Problemes precoços para empassar (ennuegament ocasional).
2. Precisa canvis en la consistència de la dieta.
1. Necessitat d'alimentació suplementaria per sonda.
0. Alimentació exclusiva per sonda.

IV. Escriptura

4. Normal.
3. Lenta; però totes les paraules son llegibles.
2. No totes les paraules són llegibles.
1. És capaç de subjectar el llapis però no és capaç d'escriure.
0. Incapaç de subjectar el llapis.

Va. Tallar aliments i maneig dels coberts

4. Normal.
3. Lent i amb malaptesa però no precisa ajuda.
2. Capaç de tallar la majoria d'aliments, falta de destresa i lent; necessita alguna ajuda.
1. Una altra persona li ha de tallar el menjar. Posteriorment, es pot alimentar lentament.
0. Precisa ser alimentat per una altra persona.

Vb. Tallar menjar i maneig dels utensilis (alternatiu pels pacients amb gastrostomia)

4. Normal.
3. Lent i amb malaptesa però capaç de realitzar totes les manipulacions de forma independent.
2. Precisa alguna ajuda pels tancaments i ajustaments de la sonda.
1. Proporciona mínima ajuda al cuidador.
0. Incapaç de realitzar cap part de la feina relacionada amb la sonda.

VI. Vestir-se i higiene

4. Normal.
3. Cura personal independent i completa, però amb més esforç.
2. Precisa assistència intermitent o l'ús de mètodes substitutius.
1. Precisa ajuda per la gran majora de les feines.
0. Dependència completa.

VII. Girar-se al llit i ajustar-se la roba del llit
4. Normal. 3. Lent i amb malaptesa, però no precisa ajuda. 2. Pot girar-se o ajustar llençols sol amb molta dificultat. 1. Pot iniciar el gir o l'ajust dels llençols, però no pot acabar-lo sol. 0. Dependent d'una altra persona.
VIII. Caminar
4. Normal. 3. Dificultats incipients per caminar. 2. Camina amb ajuda. 1. Pot realitzar moviments amb les cames però no pot caminar. 0. No pot realitzar moviments voluntaris amb les cames.
IX. Pujar escales
4. Normal. 3. Lentament. 2. Lleu inestabilitat o fatiga. 1. Necessita ajuda. 0. No pot fer-ho.
X. Dispnea (sensació de falta d'aire)
4. No. 3. Només quan camina. 2. Apareix en una o més de les següents activitats: menjar, netejar-se, vestir-se. 1. Apareix en repòs. Dificultat respiratòria assentat o tombat. 0. Dificultat important (s'ha plantejat l'ús de suport respiratori o ventilació mecànica).
XI. Ortopnea (falta de aire a l'estirar-se)
4. No. 3. Alguna dificultat per dormir per la nit. No necessita més de dos coixins. 2. Necessita més de 2 coixins per poder dormir. 1. Només pot dormir assentat. 0. No pot dormir per sensació de falta d'aire.
XII. Insuficiència respiratòria
4. No. 3. Ús intermitent de la BiPAP. 2. Ús continu de la BiPAP durant la nit. 1. Ús continu de la BiPAP, nit i dia. 0. Precisa ventilació mecànica invasiva mitjançant intubació o traqueotomia.

6. Tractament

A dia d'avui no existeix un tractament curatiu per l'ELA, però és important saber que no poder curar-la no vol dir no poder tractar-la. Hi ha diferents tractaments mèdics que han demostrat que poden modificar el curs natural de la malaltia i perllongar la supervivència (són els anomenats tractaments modificadors de la malaltia). També hi ha tractaments que, encara que no tinguin un impacte directe sobre la supervivència, sí el tenen sobre la qualitat de vida i la percepció de la malaltia (tractaments simptomàtics).

A continuació farem una breu exposició sobre els aspectes més importants de cadascun d'ells.

1. Tractaments modificadors de la malaltia

Els dividirem en:

- Tractaments farmacològics.
- Atenció en Unitat Multidisciplinària.
- Ventilació mecànica no invasiva (VMNI).
- Suport nutricional i gastrostomia.

1.1. Tractaments farmacològics

Fins fa poc l'únic fàrmac acceptat per la Food and Drug Administration (FDA) i l'European Medicines Agency (EMA) pel tractament de la ELA era el riluzol. L'any 2015 el Radicava® (Edaravone) va ser autoritzat per la seva comercialització al Japó i Corea en pacients amb ELA i al maig del 2017 la FDA el va autoritzar als EEUU. Actualment es troba pendent de ser aprovat per l'EMA, tot i que està disponible en alguns països europeus com a fàrmac d'ús compassiu.

RILUZOL

S'han realitzat 4 assajos clínics amb el riluzol (69,70,71,72), en dos d'ells es va objectivar un increment significatiu en la supervivència, en canvi en els altres dos no es va trobar significació estadística. En un metaanàlisi dels 4 assajos clínics prèviament descrits es va detectar un increment en la supervivència lliure de traqueotomia d'entre 2 i 3 mesos (73) en pacients tractats amb 100 mg/dia de riluzol. Estudis retrospectius amb "Real World Evidence" suggereixen un augment de supervivència d'entre 4 i 21 mesos (74,75,76,77,78) respecte als pacients que no prenen riluzol. Un altre estudi retrospectiu amb dades d'un dels assajos clínics, va mostrar que el major augment de supervivència s'obtenia en els pacients portadors o amb indicació de VMNI i/o gastrostomia (79). També es van analitzar dades de la "Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trial database", que conté dades de 23 assajos clínics fase II/III, objectivant una major durada de les fases més precoces de la malaltia (estadi 1 del KSS i del MiToS) respecte al grup placebo (80). Això suggereix que el riluzol s'ha d'administrar des de l'inici de la malaltia, encara que el major benefici s'obté a les fases finals. Actualment el riluzol per l'ELA té un nivell d'evidència Classe "Ia" i un grau de recomanació "A" (73,81).

El riluzol s'administra via oral en dues preses diàries (50mg/12h). Existeixen dues formes de presentació, en comprimits recoberts i en formulació líquida (Teglutik®), fet que permet continuar administrant el fàrmac en pacients amb disfàgia severa o portadors de gastrostomia. És un fàrmac generalment ben tolerat i els efectes adversos més significatius que produeix són molèsties gastrointestinals, fatiga (73) i adormiment de la boca. De manera menys freqüent s'han descrit elevacions dels enzim hepàtics (69,70,73), pel que es recomana fer un control del perfil hepàtic a les 4-8 setmanes d'haver iniciat el tractament, sense requerir controls successius en cas de normalitat.

Un altre efecte advers potencialment greu és la malaltia pulmonar intersticial. Ha de sospitar-se en pacients amb deteriorament de la funció respiratòria en els 2-6 primers mesos de tractament, sent potencialment reversible amb la retirada del fàrmac i l'administració de corticoides a dosis altes (0,5-1g / dia de Metilprednisolona) (82).

El Riluzol s'ha d'administrar a tots els pacients amb ELA des de l'inici de la malaltia.

EDARAVONE

L'Edaravone és un "free radical scavenger" originalment utilitzat al Japó pel tractament de l'ictus agut amb el que s'han fet un assaig clínic fase II i dos assajos fase III en població japonesa. En l'últim estudi realitzat es va objectivar que els pacients en tractament presentaven una menor caiguda de la ALSFRS-R (-5.01 vs -7.50; p = 0.001) a les 24 setmanes (83), però al grup placebo i havia menys pacients tractats amb unitat multidisciplinària de manera significativa. Una anàlisi post-hoc a les 48 setmanes mostra que l'efecte persisteix en tractaments més perllongats (84).

El tractament s'administra per via endovenosa, el primer cicle s'ha de realitzar diàriament durant 14 dies consecutius (dosis de 60mg/dia), seguit de 10 dosis mensuals que s'han d'administrar en 14 dies. L'experiència del primer any de comercialització als Estats Units suggereix un bon perfil de seguretat del fàrmac i en general una bona tolerància (85), però no s'han publicat estudis d'eficàcia en aquesta població. Actualment l'"European Network for the Cure of ALS" (ENCALS), està preparant la realització d'un assaig clínic multicèntric amb una versió oral del fàrmac.

1.2. Atenció en Unitat Multidisciplinària

Es considera atenció multidisciplinària qualsevol intervenció realitzada per dos o més disciplines, dirigides per un metge, amb l'objectiu de que el pacient sigui el centre de la intervenció i que tingui la flexibilitat de resposta que requereix l'evolució de la malaltia (86). Aquest model va ser proposat per primera vegada pels pacients amb ELA pel Hardiman O. et al, al 2003 com l'estàndard d'assistència (87). Estudis posteriors suggereixen un increment de la supervivència amb aquest model (88,89), tot i que amb un nivell d'evidència baix (90), i una millora de la qualitat de vida (91), sense un increment de cost econòmic per pacient (92).

A dia d'avui es considera l'"Standard of care" per a l'atenció dels pacients amb ELA (81,93), amb una periodicitat trimestral.

S'ha de considerar remetre els pacients a unitats multidisciplinàries per millorar l'atenció sanitària (grau de recomanació B), augmentar la supervivència (grau de recomanació B) i millorar la qualitat de vida (grau de recomanació C).

Els pacients amb ELA han de tenir un seguiment en Unitat multidisciplinària cada 3 mesos.

1.3. Ventilació Mecànica no Invasiva (VMNI)

L'afectació de la funció respiratòria és la principal causa de mort en els pacients amb ELA (94,95). En la majoria apareix debilitat de la musculatura respiratòria al llarg de la malaltia, sent especialment rellevant la debilitat a nivell del diafragma donat que condiciona insuficiència respiratòria que s'exacerba amb el decúbit. Durant el descans nocturn el diafragma és el principal múscul encarregat de la respiració, doncs manté el to muscular en la fase REM de la son quan la resta de la musculatura està atònica. Això fa que els símptomes produïts per la hipoventilació nocturna (cefalea matutina, son fragmentat, hipersòmnia diürna, etc.) siguin en moltes ocasions l'únic símptoma de l'afectació respiratòria.

Hi ha diferents mètodes i tècniques per a valorar aquesta afectació, els que tenen més evidència en l'ELA són: l'espirometria (principalment el valor de la Capacitat Vital Forçada (CVF)), la Pressió Inspiratòria Màxima (PIM), la Pressió Inhalatòria Nasal (SNIP), l'Oximetria Nocturna (ON), la capnografia, la gasometria arterial (pCO2 a primera hora del matí) (53,63), el Potencial Motor Evocat (PME) (96) o l'ecografia del diafragma (64).

El valor més utilitzat en l'assistència diària és la CVF en bipedestació (97), per la facilitat de l'accés a la tècnica i la seva reproductibilitat. No sempre es realitza la tècnica en decúbit per la major dificultat tècnica, però una caiguda per sobre del 20% (respecte a bipedestació) és un signe d'insuficiència diafragmàtica. S'ha de tenir en compte que l'espirometria no és la tècnica més vàlida en pacients amb afectació bulbar important, perquè donada la debilitat facial no poden realitzar la tècnica correctament. La PIM i l'SNIP, encara que són més sensibles per a la detecció de la insuficiència respiratòria, és poc reproduïble el que fa que els seus resultats siguin més

difícils d'interpretar. És imprescindible que aquestes proves siguin realitzades per personal entrenat i així assegurar la fiabilitat dels resultats.

Una altra tècnica útil és l'ON, amb la qual es valora la hipoventilació nocturna, sent les dessaturacions d'oxigen <90% de més de cinc minuts seguits, o un temps major del 10% de durada de la prova amb saturació d'oxigen per sota del 90% (98), o una capnografia transcutània pico a sobre de 49 mmHg (99), els valor més sensibles.

Altres opcions com l'ecografia (gruix diafragma inspiració a Volum Tidal/gruix diafragma inspiració màxima>0.7) (64) o el PME de el diafragma (96), són també mètodes vàlids de valoració de la funció respiratòria, encara que menys utilitzats en la pràctica habitual i en la majoria dels casos complementaris de la CVF, la PIM, l'SNIP i l'ON.

La VMNI és una de les intervencions que ha demostrat augmentar més la supervivència en els pacients amb ELA, incrementant la supervivència fins a 13 mesos (100), sent el temps fins a la col·locació de la mateixa un factor que influeix en aquest augment de la supervivència (101).

El criteri d'inici de la VMNI no és uniforme i depèn del centre en el qual s'avaluï al pacient, així com de la comunitat científica. La European Federation os Neurological Societies (EFNS) proposa un inici més precoç (81) que l'Acadèmia Americana (102). Alguns grups d'experts estan estudiant l'efecte de l'inici de la mateixa al diagnòstic de la malaltia, independentment de l'afectació respiratòria que presentin (103). Actualment els criteris per valorar l'inici de VMNI serien els següents:

- Caiguda de la CVF per sota del 50% (102) o el 80% (81) del valor de referència.
- Caiguda de la CVF en decúbit respecte a sedestació >20%.
- ON amb criteris d'hipoventilacio nocturna.
- Hipercàpnia diürna (pCO2> 45 mmHg).
- SNIP <40cmH2O.
- Símptomes: ortopnea i/o dispnea.

Cal valorar de forma periòdica la funció respiratòria i iniciar VMNI quan es detecti hipoventilació nocturna i/o diürna, o fins i tot abans.

1.4. Suport nutricional i gastrostomia

La nutrició és un factor determinant en la malaltia i juga un paper molt important en el pronòstic, de manera que cal monitoritzar-lo de manera estreta.

Tenim tres opcions per fer el seguiment dels paràmetres nutricionals:

1. Test antropomètrics: pes i índex de massa corporal (IMC).
2. Proteïnes viscerals: albúmina, prealbúmina i transferrina.
3. Mesures de composició corporal: bioimpedància, plec cutani tricipital i perímetre del braç.

Els pacients amb ELA presenten freqüentment pèrdua de pes, tant a l'inici com en el curs de la malaltia (104). Aquesta pèrdua de pes és multifactorial i es produeix per l'atròfia muscular, la disfàgia, l'anorèxia, la hiperactivitat simpàtica, la insuficiència respiratòria i l'estat hipermetabòlic que es produeix en l'ELA. La pèrdua de pes i/o l'IMC al diagnòstic són un factor pronòstic independent de supervivència (60,61), sent una pèrdua de pes major del 5% al diagnòstic un valor pronòstic negatiu (RR 1.30; 95% CI 1.08 to 1.56), i cada 5% de pèrdua de pes addicional durant el seguiment incrementa el risc de mort un 34% (61), sent una caiguda de 2 punts en l'IMC després del diagnòstic un factor independent de mal pronòstic (62).

Per evitar, o al menys pal·liar, aquesta pèrdua de pes hem d'assegurar una nutrició amb la suficient aportació calòric, tenint en compte que pot requerir una aportació superior a la necessària d'abans de la malaltia, per l'estat hipermetabòlic (es produeix un major consum d'energia al cos degut a la malaltia sense altres causes que ho justifiquin) que es dóna en alguns pacients. La presència d'un estat hipermetabòlic condiciona una major caiguda en l'escala funcional i una menor supervivència, independent de la pèrdua de pes i/o l'IMC (105).

La correcta aportació calòrica estarà condicionada per la disfàgia, la qual es troba present en alguns pacients des de les primeres fases de la malaltia, i acaba apareixent en la majoria al llarg de l'evolució (*veure apartat de disfàgia en tractament simptomàtic*). Quan l'aportació oral no sigui suficient es poden plantejar diferents estratègies, en funció de la severitat de la disfàgia, com poden ser els "Suplements Nutricionals Orals"

(SNO), que donen una aportació calòrica extra, o la col·locació de la gastrostomia. La sonda nasogàstrica no és una bona opció a mig/llarg termini com a via de nutrició i només s'ha d'utilitzar quan hi hagi una ràpida progressió de la disfàgia, si no hi ha opció de col·locar la gastrostomia en condicions de seguretat, com a mesura de transició fins a la gastrostomia.

El moment idoni per la col·locació de la gastrostomia és controvertit i no hi ha consens al respecte a nivell internacional, encara que és recomanable la seva col·locació precoç (81). Els indicadors més acceptats per indicar la seva col·locació són: la pèrdua de pes (pèrdua del 5-10% respecte a pes habitual), la presència d'aspiracions i l'augment de la durada dels àpats (> 45 min). En pacients amb CVF menor del 50%, hi ha més risc de mortalitat durant el procediment (106), encara que aquest risc es redueix si es col·loca fent servir la VMNI (107). Pel que fa al mètode de col·locació, no hi ha diferències de seguretat entre la col·locació endoscòpica (PEG) i radiològica (GRP) (108), tot i que sembla que l'endoscòpica té una tassa major d'incidències com pot ser dolor i la radioscòpica té una major taxa d'èxit de col·locació. En general es recomana la col·locació amb la tècnica amb la que hi hagi més experiència al centre on s'ha de realitzar (109).

És matèria de debat si la gastrostomia perllonga la supervivència o no. En un metaanàlisi en el qual s'inclouen 10 estudis, objectiven un augment de la supervivència als 20 mesos des de la col·locació de la PEG (OR = 1.97; 95% CI 1.21-3.21; p = 0.007), però no als 10 ni als 30 mesos (110). Un segon metaanàlisi, aquest amb 7 estudis (3 dels quals són comuns a l'altre metaanàlisi), mostra un increment significatiu de la supervivència en els pacients portadors de gastrostomia (111). A més en l'anàlisi dels pacients de la seva pròpia cohort, objectiven que el major augment de supervivència s'aconsegueix en pacients amb CVF> 60%, i que en els pacients amb CVF 50% -60% el benefici és més gran que aquells amb CVF < 50% (111).

És fonamental mantenir un correcte estat nutricional, amb intervencions dirigides a evitar la pèrdua de pes.

La gastrostomia probablement allargui la supervivència i és recomanable la seva col·locació precoç.

2. Tractament simptomàtic

Amb el terme "tractament simptomàtic" fem referència a tots aquells tractaments que utilitzem per millorar la qualitat de vida del pacient sense que hagin demostrat un impacte directe sobre la supervivència. El nivell d'evidència per a aquests tractaments és, en general, baix i es basa principalment en estudis no aleatoritzats i opinions d'experts. Els classificarem per símptomes.

DISFÀGIA

La disfàgia a líquids i/o a textures mixtes sol ser el primer símptoma de la disfàgia. Hi ha vegades que pot passar desapercebut. Símptomes que han de posar-nos en sobre avís de la presència de disfàgia és la tos o el estossec després dels àpats, i que pot condicionar aspiracions silents per culpa de residus alimentaris a la laringe. Quan hi hagi disfàgia es requeriran determinades adaptacions en la dieta per evitar les aspiracions i la pèrdua de pes, i en alguns casos la col·locació de gastrostomia.

Per avaluar la disfàgia podem utilitzar el Mètode de Exploració Clínica Volum-Viscositat (MECV-V), el trànsit esofàgic i/o la videofluoroscòpia (considerat el *"Gold Standard"*). Quan la disfàgia sigui evident no cal fer cap d'aquestes proves, llevat que hi hagi dubtes de la seguretat d'una textura en concret.

Consells dietètics per a la disfàgia:

- Utilitzar espessidors pels aliments líquids o semi líquids.
- Cobrir els necessitats hídriques amb aigua gelificada.
- Evitar els plats amb doble textura (líquida i sòlida).
- Aconseguir un bolus cohesionat i de textura homogènia.
- Eliminar els aliments que es fraccionin.
- Evitar que els aliments s'acumulin a la boca.
- Assegurar les mesures posturals (asseure's en 90º, flexionar el cap acompanyant el moviment deglutori, entre d'altres).

Respecte als medicacions orals, s'ha de tenir en compte que quan aixafem les comprimits u obrim les capsules puguin perdre el seu efecte, provocar aspiracions i tenir mes efectes secundaris. A més, en els pacients amb gastrostomia aquesta es pot obstruir quan utilitzem aquestes estratègies. Per tant,

s'ha d'intentar:

- Canviar per formulació líquida o dispersable quan sigui possible.
- Considerar el canvi a un fàrmac bio-equivalent quan no hi hagi una formulació líquida o dispersable.
- Aixafar els comprimits i obrir les càpsules ha de ser l´ultima opció. Quan es faci s'ha de monitoritzar l'efecte del fàrmac i els seus efectes secundaris.

SIALORREA

Hi ha diferents opcions pel tractament de la sialorrea, que podríem dividir en fàrmacs anticolinèrgics, infiltració de toxina botulínica i l'aspirador de secrecions.

Amb fàrmacs amb efecte anticolinèrgic hi ha molt poca evidencia encara que són recomanats com primera línia de tractament per la sialorrea (81,112,113). Es poden fer servir per via oral el glicopirrolato o l'amitriptilina. L'amitriptilina es pot iniciar a dosis de 10 mg un cop al dia, i anar pujant de forma progressiva fins a un màxim de 25 mg cada 8 hores (112,113). Una altra opció són les gotes d'atropina, que s'apliquen sublinguals a demanda, segons els símptomes (112,113). També es poden fer servir els pegats d'escopolamina, que es col·loquen a la regió mastoide i hem de canviar-los cada 72 hores. Només el 19% dels pacients que no responen a un primer anticolinèrgic responen a un altre (114). Els possibles efectes secundaris són els derivats de l'efecte anticolinèrgic (globus vesical, sequedat de mucoses, restrenyiment, confusió, bradicàrdia, etc.) (81,112,113).

Només hi ha un assaig clínic randomitzat amb toxina botulínica tipus B (115) i diversos estudis de baixa qualitat (no aleatoritzats, no controlats amb placebo i/o no cecs) amb toxina "A" i/o "B", en ELA només (116,117) o amb ELA i altres malalties neurològiques (118,119,120), que suggereixen un bon efecte. No hi un consens clar sobre el número de glàndules a infiltrar (només glàndules paròtides, només submandibulars o paròtides i submandibulars), però en un estudi controlat amb placebo demostren que quan més glàndules es punxen, més efecte hi ha en la sialorrea (120). Sembla que els pacients més grans tenen una millor resposta que els més joves (118). Les infiltracions s'han de fer amb una periodicitat de 3 mesos o superior (81,112,113). Cal tenir en compte que encara que poc freqüent, pot aparèixer un empitjorament de la funció deglutòria molt severa després de les infiltracions (121).

A vegades la saliva es fa mes espessa amb aquest tractaments, i encara que no hi ha estudis, es pot donar carbocisteïna es aquest malalts (112,113,114).

L'aspirador de secrecions és una altra opció vàlida per eliminar l'excés de saliva (114), encara que requereix d'aspiracions repetides i generalment una disponibilitat gairebé permanent d'un cuidador.

Es poden combinar opcions de cada un dels tres grups per optimitzar la resposta.

Per a monitoritzar l'evolució de la sialorrea i/o la resposta al tractament podem utilitzar diferents escales com són la "Drooling Frequency and Severity Scale" (DFSS) (122), la pregunta 2 de l'ALSFRS (67,68,123) i/o el subapartat de sialorrea de la "Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale" (CNS-FBS) (124).

DISÀRTRIA

La disàrtria progressa a mesura que ho fa la malaltia, però la intervenció d'un logopeda pot ajudar a mantenir el parlar més temps i facilitar la comunicació del pacient (125), millorant la seva interacció social i la seva qualitat de vida.

Tot i així cal ser conscient que en la majoria de pacients el benefici és temporal, ja que al progressar la malaltia, les estratègies compensatòries perdran utilitat i caldrà plantejar altres mesures com mètodes alternatius de comunicació (taules alfabètiques, taules d'activitats quotidianes, comunicadors orals, etc.). En els últims anys, gràcies a la tecnologia s'estan perfeccionant els dispositius de control ocular, que permeten al pacient expressar-se fins a fases molt avançades de la malaltia.

Hi ha resultats prometedors amb quinidina/dextrometorfà que suggereixen que pot alentir la pèrdua de la parla (126,127), encara que són necessaris més estudis.

Per a monitoritzar l'evolució de la disàrtria podem utilitzar

diferents escales com són la pregunta 1 de la ALSFRS (67,68,123), el subapartat de la parla de la CNS-FBS (123,124) i/o llegir un paràgraf (sempre el mateix) mesurant del temps que triga (123).

ÀNIM PSEUDOBULBAR

L'ànim pseudobulbar consisteix en episodis incontrolats i exagerats de plor i/o riure, relacionats amb l'afectació de la primera neurona motora. Aquests episodis poden interferir en ocasions de forma important en la interacció del pacient amb el seu entorn. Anteriorment es feien servir antidepressius amb molt baix nivell d'evidència per intentar pal·liar aquests episodis, però al 2004 es va realitzar un assaig clínic amb la combinació de quinidina/dextrometorfà a dosis de 30 mg/30 mg que demostrava reduir els episodis de riure i plor amb major efectivitat que amb cadascun dels components per separat (128). Al 2010 en un nou assaig clínic es van comparar les dosis de 10mg/30mg, amb 10mg/20mg dues vegades al dia i les dues dosis van ser més efectives que placebo, amb un bon perfil de seguretat i objectivant millora en paràmetres d'interacció social i salut mental (129).

L'ús de quinidina/dextrometorfà pot ser un tractament útil per a l'ànim pseudobulbar quan aquest suposi un estrès emocional i/o interfereixi amb la interacció social del malalt, en cas contrari no cal tractar-lo.

INSOMNI I DEPRESSIÓ

No s'han realitzat estudis de qualitat que permetin triar un fàrmac sobre un altre per a la depressió (130), pel que ha de fer-se servir basant-se en el mateix criteri que en la població general.

Pel que fa a l'insomni, és importar descartar causes secundàries d'aquesta afecció abans de fer un tractament dirigit. La hipoventilació nocturna podria produir insomni de manteniment pel que cal descartar que aquesta sigui la causa. Un altre factor a tenir en compte és el dolor, ja que si no es tracta adequadament aquest símptoma, les altres estratègies terapèutiques fracassaran.

Un cop descartades aquestes causes, i únicament en pacients amb bona funció respiratòria o en pacients que fan servir VMNI, es poden fer servir benzodiazepines a dosis baixes. Altres opcions terapèutiques poden ser el zolpidem o la zopiclona (131).

ESPASTICITAT

L'augment del to muscular derivat de l'afectació de la primera motoneurona és habitual en els pacients amb ELA. Hi baixa evidència científica sobre el tractament de l'espasticitat en els pacients amb ELA (130,131).

La fisioteràpia és la principal teràpia recomanada per tractar els símptomes derivats de l'afectació de la primera neurona motora com l'espasticitat (81,131), encara que són necessaris més estudis al respecte.

També podem tractar l'espasticitat amb fàrmacs com el baclofè, la tizanidina o les benzodiazepines (81,130,131). Existeix cada vegada més experiència amb derivats cannabinoides pel tractament de l'espasticitat, amb millora clínica en pacients amb espasticitat més severa (132). Amb tots aquests fàrmacs s'ha de fer una escalada de dosis de manera lenta per evitar efectes secundaris (somnolència, fatiga, mareig, etc.) i afavorir l'adherència. Aquests tractaments són útils per a la rigidesa i el dolor derivat de l'espasticitat, però hi ha escàs benefici en el trastorn de la marxa (*observació personal de l'autor*).

En casos puntuals la toxina botulínica pot ser útil, sobretot quan condiciona dolor important, o postures anòmales que interfereixin amb alguna activitat funcional.

DOLOR I RETRACCIONS

El dolor no és un símptoma atribuïble a la malaltia, però sí que és molt freqüent en els pacients que la pateixen. Les principals causes d'aquest dolor són la immobilitat, l'espasticitat, les postures anòmales i, en ocasions, els traumatismes per les caigudes o les úlceres per decúbit.

El tractament més efectiu són les mobilitzacions articulars, actives o passives segons l'estadi evolutiu del pacient, que ens ajudaran a prevenir el dolor o evitar la seva progressió quan aquest ja està instaurat. El dolor produït per retraccions fixes

moltes vegades és resistent a tots els tractaments i condiciona un important desconfort, que en ocasions pot alleujar-se amb infiltracions locals (d'anestèsics i/o corticoides) i/o ortesis, sumades a la fisioteràpia.

En el tractament farmacològic poden emprar AINEs i de vegades pot ser necessari afegir opioides (131). El dolor neuropàtic és poc freqüent en aquests pacients pel que poques vegades requeriran tractament específic.

RAMPES

Són més freqüents en les fases inicials de la malaltia i tendeixen a desaparèixer amb la progressió de la mateixa. Si les rampes es produeixen per l'afectació de la primera neurona motora, s'han de tractar amb antiespàstics. Quan és per l'afectació de la segona neurona motora o una combinació d'ambdues, podem provar amb fàrmacs com el sulfat de quinina, el magnesi, la carbamazepina o les benzodiazepines, tots ells amb baix nivell d'evidència (130). Un assaig clínic amb mexiletina a 300mg/dia va demostrar millorar la intensitat i freqüència de les rampes en un 31% respecte a placebo en pacients amb ELA (133).

FATIGA

La fatiga pot aparèixer com a símptoma de la malaltia, com a efecte secundari al riluzol o associat a altres símptomes com la depressió, l'insomni, la immobilitat o la disfunció respiratòria.

En alguns pacients l'ús de piridostigmina pot millorar la sensació de fatiga, encara que el nivell d'evidència és baix (130,131) i està per determinar quins són els pacients que més es beneficien d'aquest tractament.

RESTRENYIMENT

És un símptoma molt freqüent en els pacients amb ELA, sobretot en fases avançades de la malaltia, i generalment de causa multifactorial (deshidratació, immobilitat, debilitat de la paret abdominal, etc.). Cal assegurar una correcta hidratació i una dieta rica en fibra, a més d'afavorir la mobilitat del pacient. En casos en què no siguin suficients aquestes mesures poden requerir laxants i / o ènemes.

7. Perspectives futures

Durant els últims 20 anys els assajos clínics han fracassat per:

1. Mala qualitat del disseny de l'assaig.
2. Heterogeneïtat clínica.
3. Heterogeneïtat de l'etiopatogènia de la malaltia (134).

Això ha portat al fet que l'EMA (EMA / 531.686 / 2015) i la FDA (FDA-2013-0035) estableixin unes guies en el disseny dels estudis, considerant:

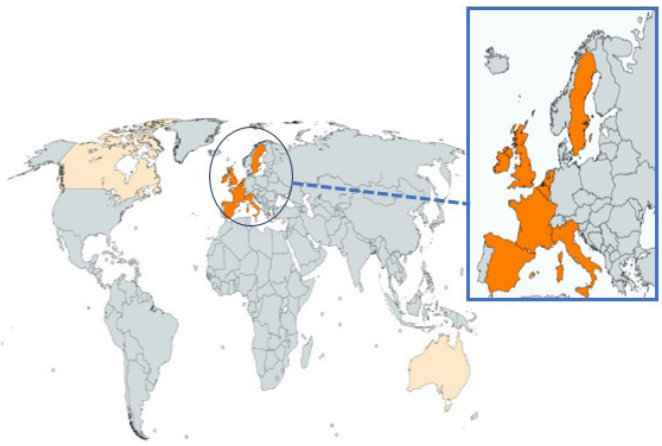
1. Estudis preclínics.
2. Heterogeneïtat biològica i fenotípica.
3. Mètodes de mesura dels resultats.
4. Intervencions terapèutiques i simptomàtiques.
5. Reclutament i manteniment dels pacients.
6. Biomarcadors.
7. Fases dels assaigs clínics.
8. Anar més enllà de l'assaig clínic tradicional.
9. Consideracions estadístiques.

En front aquesta situació, la comunitat de professionals s'ha organitzat juntament amb els pacients en una plataforma paneuropea anomenada "Treatment and Reseach Iniciative to Cure ALS" (TRICALS), amb l'objectiu:

- Una col·laboració paneuropea de pacients, investigadors principals i fundacions ALS.
- Actuar junts per trobar tractaments millors i més eficaços.
- En millorar l'accés i la qualitat dels estudis clínics.

Aquesta plataforma té com a missió:

- Canviar la velocitat per desenvolupar nous tractaments eficaços, ja que actualment el 94% dels pacients no es troba participant en cap assaig clínic.
- Canviar la direcció de la investigació, desenvolupant tractaments eficaços dissenyats per a subgrups de pacients amb ELA.
- Canviar el disseny d'estudis clínics i millorar la pas des de la fase II fins als estudis clínics de la fase III.



És un nou concepte per tal d'avançar en la recerca de nous tractaments, establint un consorci de col·laboració, que permet compartir bases de dades clíniques, bancs de mostres biològiques i la creació de plataformes per tal de fer un bon reclutament dels pacients.

A dia d'avui hi ha múltiples assajos en marxa, promocionats des la industria farmacèutica, que es podem dividir segons el mecanisme fisiopatològic sobre el qual pretenen modificar la malaltia.

NEUROINFLAMACIÓ
Ravalizumab i Zilucoplan

S'han dissenyat assajos clínics amb dos fàrmacs que actuen sobre el component C5 del complement.

- **Ravalizumab**
  És anticòs monoclonal humanitzat d'efecte prolongat i dirigit a C5 per bloquejar el seu efecte, dissenyat per al tractament de la hemoglobinúria paroxística nocturna (135,136) i la síndrome hemolítica urèmica. Un assaig fase III controlat amb placebo en pacients amb ELA es realitzarà pròximament.
- **Zilucoplan**
  És un pèptid sintètic que s'uneix a C5 i inhibeix la seva escissió en C5a i C5b, reduint l'activació de la cadena del complement. Un assaig fase II a mostrat el seu benefici en la Miastenia Gravis (137). Un assaig fase II està pendent d'inici en pacients amb ELA.

Ibudilast (MN-166)

És un fàrmac amb efecte antiinflamatori i neuroprotector

d'administració oral. Actua inhibint la fosfodiesterasa-4 i -10, així com el factor inhibitori de migració de macròfags (MIF) (138). En un assaig fase II va mostrar un bon perfil de seguretat i un possible efecte sobre la supervivència (139). Un assaig fase IIB/III (NCT02238626) està dissenyat i es troba pendent d'iniciar el reclutament.

Masitinib

Un altre fàrmac que actua sobre la neuroinflamació és el Masitinib. Es tracta d'un inhibidor de la tirosin-cinasa amb bons resultats en el model animal G93ASOD1, mostrant efecte neuroprotector a través la seva activitat sobre la microglia, els macròfags i l'activitat de mastòcits, en el sistema nerviós central i perifèric. A més es va realitzar un assaig clínic fase II controlat amb placebo que va mostrar una menor caiguda de l'ALSFRS en el subgrup considerat de "progressió normal" (caiguda de la ALSFRS <1.1 punts/mes a la inclusió), però no per als progressors ràpids (140). Aquest estudi ha estat sotmès a múltiples avaluacions per l'EMA. Actualment, un nou assaig fase III està pendent d'aprovació per l'EMA per poder-se iniciar.

FIBRA MUSCULAR

Levosimendan

Levosimendan s'uneix de forma selectiva a la troponina C cardíaca i de múscul esquelètic i està indicat en el tractament de la insuficiència cardíaca. Un assaig fase II controlat amb placebo va fallar per demostrar millora en l'*endpoint* primari (caiguda de la "Capacitat vital lenta" (SVC per las seves segles en angles) en sedestació), tot i que sí que va mostrar un efecte beneficiós per a alguns endpoints secundaris (caiguda de la SVC en decúbit) (141). Un assaig fase III s'ha realitzat recentment, però els resultats no han estat encara publicats (NCT03505021).

Reldesemtiv

FORTITUDE-ALS és un assaig fase II controlat amb placebo, amb RELDESEMTIV en pacients amb ELA. Es tracta de un activador de la troponina rapida del múscul esquelètic. L'assaig pretén incloure 450 pacients als Estats Units (EU) i Canadà, valorant la caiguda de la SVC a les 12 setmanes.

OLIGONUCLEÒTIDS ANTISENTIT (ASO)

A dia d'avui cap teràpia amb ASOs ha estat aprovada pel tractament de l'ELA.

1. Un estudi pilot s'ha realitzat en pacients amb ELA portadors d'una mutació en el gen SOD1, amb un ASO (BIIB067, Tofersen®) d'administració intratecal. Un assaig fase I va mostrar un bon perfil de seguretat del fàrmac (142). Un segon assaig, aquest fase III i que inclourà 72 pacients, està reclutant en centres d'EEUU, Canadà i Europa (VALOR 233AS101, NCT02623699).
2. Un assaig fase I amb un ASO dirigit a l'C9orf72 amb ASO està reclutant pacients en centres de Canadà, EEUU i el Regne Unit (NCT03626012).

8. Bibliografia

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jul 13;377(2):162-172. doi: 10.1056/NEJMra1603471.

2. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lesions de la substance grise et des faisceaux antero-lateraux de la moelle epiniere. Arch Physiol Neurol Pathol. 1869;2:744-754.

3. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, Logroscino G, Robberecht W, Shaw PJ, Simmons Z, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Dis Primers. 2017 Oct 5;3:17071. doi: 10.1038/nrdp.2017.71.

4. Ringholz G. M., Appel S. H., Bradshaw M., Cooke N. A., Mosnik D. M., Schulz P. E. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. Neurology 2005; 65 586–590. 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6.

5. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, Lynch C, Pender N, Hardiman O. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 83, 102–108 (2012). doi: 10.1136/jnnp-2011-300188.

6. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurosci 2013; 14: 248-64. doi: 10.1038/nrn3430.

7. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. Neuroepidemiology 2013; 41: 118-30. doi: 10.1159/000351153.

8. Marin B, Logroscino G, Boumédiene F, Labrunie A, Couratier P, Babron MC, Leutenegger AL, Preux PM, Beghi E. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. Eur J Epidemiol. 2016 Mar;31(3):229-45. doi: 10.1007/s10654-015-0090-x.

9. Mulder DW, Kurland LT, Offord KP, Beard CM. Familial adult motor neuron disease: amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1986; 36: 511-7. doi: 10.1212/wnl.36.4.511.

10. Swinnen B1, Robberecht W1. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2014 Nov;10(11):661-70. doi: 10.1038/nrneurol.2014.184.

11. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2084-2098. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31287-4.

12. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Willey E, Ampong MA, Ellis CM, Shaw CE, Al-Chalabi A, Leigh PN. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. Neurology, 2009. doi: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2.

13. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J.. ALS with respiratory onset: Clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):379-82. doi: 10.3109/17482960903426543.

14. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Marin B. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. Rev Neurol (Paris). 2017 May;173(5):273-279. doi: 10.1016/j.neurol.2017.04.001.

15. D´Amico E, Pasmantier M, Lee YW, Weimer L, Mitsumoto H. Clinical evolution of pure upper motor neuron disease/dysfunction (PUMND). Muscle Nerve. 2013 Jan;47(1):28-32. doi: 10.1002/mus.23496.

16. Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, Fink JK, Harms MB, Kiernan MC, Ravits J, Silani V, Simmons Z, Statland J, van den Berg LH; Delegates of the 2nd International PLS Conference, Mitsumoto H.Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Feb 6. pii: jnnp-2019-322541. doi: 10.1136/jnnp-2019-322541.

17. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, Mitsumoto H. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. Neurology. 2009 Nov 17;73(20):1686-92. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.

18. Karam C, Scelsa SN, Macgowan DJ. The clinical course of progressive bulbar palsy. Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):364-8. doi: 10.3109/17482960903513159.

19. Burrell JR1, Vucic S, Kiernan MC. Isolated bulbar phenotype of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2011 Jul;12(4):283-9. doi: 10.3109/17482968.2011.551940.

20. Foster E, Tsang BK, Kam A, Storey E, Day B, Hill A. Hirayama disease. J Clin Neurosci. 2015 Jun;22(6):951-4. doi: 10.1016/j.jocn.2014.11.025.

21. Pinto WBVR, Debona R, Nunes PP, Assis ACD, Lopes CG, Bortholin T, Dias RB, Naylor FGM, Chieia MAT, Souza PVS, Oliveira ASB. Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. Rev Neurol (Paris). 2019 Apr;175(4):221-232. doi: 10.1016/j.neurol.2018.04.016.

22. Zheng Q, Chu L, Tan L, Zhang H. Facial onset sensory and motor neuronopathy. Neurol Sci. 2016 Dec;37(12):1905-1909. DOI:10.1007/s10072-016-2686-7.

23. Broad R, Leigh PN. Recognising facial onset sensory motor neuronopathy syndrome: insight from six new cases. Pract Neurol. 2015 Aug;15(4):293-7. doi: 10.1136/practneurol-2014-000984.

24. Breza M1, Koutsis G2. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. J Neurol. 2019 Mar;266(3):565-573. doi: 10.1007/s00415-018-8968-7.

25. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KP, Schoenmakers MA, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol WL.. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017. Apr;88(4):365-367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292.

26. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, Schoenmakers MAGC, Cuppen I, van den Berg LH,

van der Pol WL. Muscle strength and motor function throughout life in a cross- sectional cohort of 180 patients with SMA types 1c-4. Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):512-518. doi: 10.1111/ene.13534.

27. Brooks BR1, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9. doi:10.1080/146608200300079536.

28. Agosta F, Spinelli EG, Filippi M. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: current and emerging uses. Expert Rev Neurother. 2018 May;18(5):395-406. doi: 10.1080/14737175.2018.1463160.

29. Verber NS, Shepheard SR, Sassani M, McDonough HE, Moore SA, Alix JJP, Wilkinson ID, Jenkins TM and Shaw PJ. Biomarkers in Motor Neuron Disease: A State of the Art Review. Front Neurol. 2019 Apr 3;10:291. doi: 10.3389/fneur.2019.00291.

30. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Neurol Sci. 1994 Jul;124 Suppl:96-107. doi:10.1016/0022-510x(94)90191-0.

31. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008 Mar;119(3):497-503. doi: 10.1016/j.clinph.2007.09.143.

32. Geevasinga N, Loy CT, Menon P, de Carvalho M, Swash M, Schrooten M, Van Damme P, Gawel M, Sonoo M, Higashihara M, Noto Y, Kuwabara S, Kiernan MC, Macaskill P, Vucic S. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol. 2016 Jul;127(7):2684-91. doi: 10.1016/j.clinph.2016.04.005.

33. Turner MR, Talbot K. Mimics and chameleons in motor neuron disease. Pract Neurol. 2013 Jun;13(3):153-64. doi: 10.1136/practneurol-2013-000557.

34. Lenglet T, Camdessanché JP. Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis. Rev Neurol (Paris). 2017 May;173(5):280-287. doi: 10.1016/j.neurol.2017.04.003.

35. Roggenbuck J , Quick A1, Kolb SJ1. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. Genet Med. 2017 Mar;19(3):267-274. doi: 10.1038/gim.2016.107.

36. Byrne S, Bede P, Elamin M, Kenna K, Lynch C, McLaughlin R, Hardiman O. Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler. 2011 May;12(3):157-9. doi: 10.3109/17482968.2010.545420.

37. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat Rev Neurol. 2013 Nov;9(11):617-28. doi: 10.1038/nrneurol.2013.203.

38. Pradas J, Puig T, Rojas-García R, Viguera ML, Gich I, Logroscino G. Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: a population based study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2013 May;14(4):278-83. doi: 10.3109/21678421.2012.749915.

39. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Doretti A, et al. Genetics of familial Amyotrophic lateral sclerosis. Arch

Ital Biol. 2011 Mar;149(1):65-82. doi: 10.4449/aib.v149i1.1262.

40. Klepek H, Nagaraja H, Goutman SA, Quick A, Kolb SJ, Roggenbuck J. Lack of consensus in ALS genetic testing practices and divergent views between ALS clinicians and patients. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019 May;20(3-4):216-221. doi: 10.1080/21678421.2019.1582670.

41. Turner MR, AlChalabi A, Chio A , Hardiman O, Kiernan MC, Rohrer JD, Rowe J, Seeley W, Talbot K.. Genetic screening in sporadic ALS and FTD. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Dec;88(12):1042-1044. doi: 10.1136/jnnp-2017-315995.

42. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. Nat Rev Neurol. 2017 Feb;13(2):96-104. doi: 10.1038/nrneurol.2016.182.

43. Z.Y. Zou, Z.R. Zhou, C.H. Che, C.Y. Liu, R.L. He, H.P. Huang, Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Jul;88(7):540-549. doi: 10.1136/jnnp-2016-315018.

44. Iacoangeli A, Al Khleifat A, Jones AR, Sproviero W, Shatunov A, Opie-Martin S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Morrison KE, Shaw PJ, Shaw CE, Fogh I, Dobson RJ, Newhouse SJ, Al-Chalabi A. C9orf72 intermediate expansions of 24–30 repeats are associated with ALS. Acta Neuropathol Commun. 2019 Jul 17;7(1):115. doi: 10.1186/s40478-019-0724-4.

45. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, Vemuri P, Jones D, Lowe V, Murray ME, Dickson DW, Josephs KA, Rush BK, Machulda MM, Fields JA, Ferman TJ, Baker M, Rutherford NJ, Adamson J, Wszolek ZK, Adeli A, Savica R, Boot B, Kuntz KM, Gavrilova R, Reeves A, Whitwell J, Kantarci K, Jack CR Jr, Parisi JE, Lucas JA, Petersen RC, Rademakers R. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):765-83. doi: 10.1093/brain/aws004.

46. Andersen PM, Nilsson P, Keränen ML, Forsgren L, Hägglund J, Karlsborg M, Ronnevi LO, Gredal O, Marklund SL. Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. Brain. 1997 Oct;120 (Pt 10):1723-37. doi:10.1093/brain/120.10.1723.

47. Radunovic A, Leigh PN. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Dec;61(6):565-72. doi:10.1136/jnnp.61.6.565.

48. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleroche J, Gallo JM, Miller CC, Shaw CE. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science. 2009 Feb 27;323(5918):1208-1211. doi: 10.1126/science.1165942. doi:10.1126/science.1165942.

49. Kwiatkowski TJ Jr1, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis A, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH Jr. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2009 Feb 27;323(5918):1205-8. doi: 10.1126/science.1166066.

50. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Belleroche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, Shaw CE. TDP-43 mutations in familial and sporadic

amyotrophic lateral sclerosis. Science. 2008 Mar 21;319(5870):1668-72. doi: 10.1126/science.1154584.

51. Kabashi E1, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Vande Velde C, Bouchard JP, Lacomblez L, Pochigaeva K, Salachas F, Pradat PF, Camu W, Meininger V, Dupre N, Rouleau GA. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet. 2008 May;40(5):572-4. doi: 10.1038/ng.132. Epub 2008 Mar 30. doi:10.1038/ng.132.

52. Benatar M, Stanislaw C, Reyes E, Hussain S, Cooley A, Fernandez MC, Dauphin DD, Michon SC, Andersen PM, Wuu J. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing. Experience and recommendations. Neurology. 2016 Jun 14;86(24):2295-302. doi: 10.1212/WNL.0000000000002773.

53. Taga A, Maragakis NJ. Current and emerging ALS biomarkers: utility and potential in clinical trials. Expert Rev Neurother. 2018 Nov;18(11):871-886. doi: 10.1080/14737175.2018.1530987.

54. Babu S, Pioro EP, Li J, Li Y. Optimizing muscle selection for electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2017 Jul;56(1):36-44. doi: 10.1002/mus.25444.

55. Huynh W, Simon NG, Grosskreutz J, Turner MR, Vucic S, Kiernan MC. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 2016 Jul;127(7):2643-60. doi: 10.1016/j.clinph.2016.04.025.

56. Grimm A, Prell T, Décard BF, Schumacher U, Witte OW, Axer H, Grosskreutz J. Muscle ultrasonography as an additional diagnostic tool for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Clin Neurophysiol. 2015 Apr;126(4):820-7. doi: 10.1016/j.clinph.2014.06.052.

57. Labra J, Menon P, Byth K, Morrison S, Vucic S. Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jun;87(6):628-32. doi: 10.1136/jnnp-2015-310998.

58. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, Martin S, McDermott CJ, Thompson AG, Pinto S, Kobeleva X, Rosenbohm A, Stubendorff B, Sommer H, Middelkoop BM, Dekker AM, van Vugt JJFA, van Rheenen W, Vajda A, Heverin M, Kazoka M, Hollinger H, Gromicho M, Körner S, Ringer TM, Rödiger A, Gunkel A, Shaw CE, Bredenoord AL, van Es MA, Corcia P, Couratier P, Weber M, Grosskreutz J, Ludolph AC, Petri S, de Carvalho M, Van Damme P, Talbot K, Turner MR, Shaw PJ, Al-Chalabi A, Chiò A, Hardiman O, Moons KGM, Veldink JH, van den Berg LH. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):423-433. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30089-9.

59. Bashford J, Mills K, Shaw C. The evolving role of surface electromyography in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. Clin Neurophysiol. 2020 Apr;131(4):942-950. doi: 10.1016/j.clinph.2019.12.007.

60. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, Sautereau D, Couratier P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology 1999 Sep 22;53(5):1059-63. doi: 10.1212/wnl.53.5.1059.

61. Marin B, Desport JC, Kajeu P et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011. 82:628–634. doi: 10.1136/jnnp.2010.211474.

62. Shimizu T, Nakayama Y, Matsuda C, Haraguchi M, Bokuda K, Ishikawa-Takata K, Kawata A, Isozaki E. Prognostic significance of body weight variation after diagnosis in ALS: a single-centre prospective cohort study. J Neurol. 2019 Jun;266(6):1412-1420. doi: 10.1007/s00415-019-09276-2.

63. Martínez-Llorens J, Balañá Corberó A. Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Assessment of Inspiratory Muscle Failure. Arch Bronconeumol. 2019 Jul;55(7):345-346. doi: 10.1016/j.arbres.2019.01.013.

64. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, Fini N, Tonelli R, Clini E, Marchioni A. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Respirology. 2016 Jul;21(5):932-8. doi: 10.1111/resp.12759.

65. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, Wijesekera L, Turner MR, Leigh PN, Shaw CE, Al-Chalabi A. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. Brain. 2012 Mar;135(Pt 3):847-52. doi: 10.1093/brain/awr351.

66. Chio A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jan;86(1):38-44. doi: 10.1136/jnnp-2013-306589.

67. Cedarbaum J, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A.. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.DOI:10.1016/s0022-510x(99)00210-5.

68. Salas T, Rodríguez-Santos F, Esteban J, Cordero P, Mora J, Cano A. Adaptación española de la escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R). 2010. https://www.fundela.es/FilesRepo/L/9/C/W/pQqocrYNZt-adaptacionalsfrsr.pdf.

69. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. The ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi:10.1056/NEJM199403033300901.

70. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, and the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31. doi:10.1016/s0140-6736(96)91680-3.

71. Yanagisawa N, Tashiro K, Tohgi H, Mizuno Y, Kowa H, Kimuma J, et al.Efficacy and safety of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: double-blind placebo controlled study in Japan. Igakuno Ayumi 1997;182: 851–66.

72. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol. 2002 May;249(5):609-15.doi:10.1007/s004150200071.

73. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;(3):CD001447. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.

74. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis – a

population-based study in Ireland, 1996-2000. J Neurol. 2003 Apr;250(4):473-9. doi:10.1007/s00415-003-1026-z.

75. Meininger V, Lacomblez L, Salachas F. What has changed with riluzole? J Neurol. 2000 Dec;247 Suppl 6:VI/19-22. doi: 10.1007/PL00007784.

76. Brooks BR, Belden DS, Roelke K, et al. Survival in non-riluzole treated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – motor neuron disease (MND) patients with disease onset before and since 1996 is identical: a clinicbased epidemiological study. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001;2:60–61.

77. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2002 Mar;3(1):15-21. doi:10.1080/14660820231757649 9.

78. Mitchell JD, O'Brien MR, Joshi M. Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. Amyotroph Lateral Scler. 2006 Jun;7(2):67-71. DOI:10.1080/14660820500396984.

79. Fang T, Al Khleifat A, Meurgey JH, Jones A, Leigh PN, Bensimon G, Al-Chalabi A. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):416-422. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30054-1.

80. Adriaan D de Jongh, Ruben P A van Eijk, Leonard H van den Berg. Evidence for a multimodal effect of riluzole in patients with ALS? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Oct;90(10):1183-1184. doi: 10.1136/jnnp-2018-320211.

81. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360–375. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x.

82. Saitoh Y, Aoshima Y, Mukai T, Abe H, Ariga H, Mori-Yoshimura M, Okamoto T, Takahashi Y. Riluzole-induced interstitial lung disease is a rare and potentially life-threatening adverse event successfully treated with high-dose steroid therapy: Case reports and review of the literature. J Neurol Sci. 2019 Dec 27;410:116650. doi: 10.1016/j.jns.2019.116650.

83. Tanaka M, Sakata T, Palumbo J,MA. A 24-week, phase III, double blind, parallel-group study of edaravone (MCI-186) for treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurology. 2015;86:S189.

84. Shefner J, Heiman-Patterson T2, Pioro EP3, Wiedau-Pazos M4, Liu S5, Zhang J6, Agnese W7, Apple S8. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). Muscle Nerve. 2020 Feb;61(2):218-221. doi: 10.1002/mus.26740.

85. Jackson C, Heiman-Patterson T, Kittrell P, Baranovsky T, McAnanama G, Bower L, Agnese W, Martin M. Radicava (edaravone) for amyotrophic lateral sclerosis: US experience at 1 year after launch. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2019 Nov;20(7-8):605-610. doi: 10.1080/21678421.2019.1645858.

86. Hardiman O. Multidisciplinary care in motor neurone disease. In: Kiernan M editor(s). The Motor Neurone Disease Handbook. Prymont: Australasian Medical Publishing Company Limited, 2007.

87. Corr B, Frost E, Traynor BJ, Hardiman O. Service provision for patients with ALS/MND: a cost-effective multidisciplinary approach. J Neurol Sci. 1998 Oct;160 Suppl 1:S141-5. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00214-7.

88. A Chiò, E Bottacchi, C Buffa, R Mutani, and G Mora, and the PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Aug; 77(8): 948–950. doi: 10.1136/jnnp.2005.083402.

89. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003 Sep;74(9):1258-61. doi: 10.1136/jnnp.74.9.1258.

90. Ng L, Khan F, Mathers S. Multidisciplinary care for adults with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007425. doi: 10.1002/14651858.CD007425.pub2.

91. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, Veldink JH, de Visser M, Van der Graaff MM, Wokke JH, Van den Berg LH. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. Neurology. 2005 Oct 25;65(8):1264-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000180717.29273.12.

92. van der Steen I, van den Berg JP, Buskens E, Lindeman E, van den Berg LH. The costs of amyotrophic lateral sclerosis, according to type of care. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Feb;10(1):27-34. doi: 10.1080/17482960802103131.

93. Miller RG, Jackson CE, Kasarkis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioural impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2009;73:1227–1233. doi:10.1212/WNL.0b013e31 81bc01a4.

94. Huisman MHB, de Jong SW, van Doormaal PTC, et al. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2011; 82: 1165–70.

95. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2010; 81: 385–90.

96. Jenkins JA, Sakamuri S, Katz JS, et al. Phrenic nerve conduction studies as a biomarker of respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2016; 17: 213–220. doi: 10.3109/21678421.2015.1112406.

97. Heiman-Patterson TD, Cudkowicz ME, De Carvalho M, et al. Understanding the use of NIV in ALS: results of an international ALS specialist survey. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2018; 19: 331–341. doi:10.1080/21678421.20 18.1457058.

98. Ogna A, Quera Salva MA, Prigent H, Mroue G, Vaugier I, Annane D, Lofaso F, Orlikowski D. Nocturnal hypoventilation in neuromuscular disease: prevalence according to different definitions issued from the literature. Sleep Breath. 2016 May;20(2):575-81. doi: 10.1007/s11325-015-1247-2.

99. Orlikowski D, Prigent H, Quera Salva MA, Heming N, Chaffaut C, Chevret S, Annane D, Lofaso F, Ogna A. Prognostic value of nocturnal hypoventilation in neuromuscular patients. Neuromuscul Disord. 2017 Apr;27(4):326-330. doi: 10.1016/j.nmd.2016.12.006.

100. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF Jr, Vander Hoorn S, O'Donoghue FJ, Westlake J, Smith A, Beer F, Mathers S, Talman P. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Mar;87(3):280-6. doi: 10.1136/jnnp-2014-310055.

101. Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, Saez M, Turon J, Prats E, Farrero E, Virgili N, Martínez JA, Corbella X. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. J Multidiscip Healthc. 2019 Jun 19;12:465-470. doi: 10.2147/JMDH.S205313.

102. Miller RG1, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review) Neurology. 2009 Oct 13;73(15):1218-26. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bc0141.

103. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, et al. Impact of an early respiratory care programme with noninvasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Eur J Neurol 2018;25: 556-e33. doi: 10.1111/ene.13547.

104. Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP, Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2011; 10:75–82. https ://doi.org/10.1016/S1474 -4422(10)70224 -6.

105. Steyn FJ, Ioannides ZA, van Eijk RPA, Heggie S, Thorpe KA3, Ceslis A, Heshmat S, Henders AK, Wray NR, van den Berg LH, Henderson RD, McCombe PA, Ngo ST. Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Oct;89(10):1016-1023. doi: 10.1136/jnnp-2017-317887.

106. Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. Journal of the Neurological Sciences 1999;169(1-2):118–25.

107. Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, McCluskey L. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. Neurology 2002;58(3):485–7.

108. Yang B1, Shi X2,3. Percutaneous endoscopic gastrostomy versus fluoroscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) sufferers with nutritional impairment: A meta-analysis of current studies. Oncotarget. 2017 Nov 6;8(60):102244-102253. doi: 10.18632/oncotarget.22288.

109. Strijbos D, Keszthelyi D, Gilissen LPL, Lacko M, Hoeijmakers JGJ, van der Leij C, de Ridder RJJ, de Haan MW, Masclee AAM. Percutaneous endoscopic versus radiologic gastrostomy for enteral feeding: a retrospective analysis on outcomes and complications. Endosc Int Open. 2019 Nov;7(11):E1487-E1495. doi: 10.1055/a-0953-1524.

110. Cui F1, Sun L, Xiong J, Li J, Zhao Y, Huang X. Therapeutic effects of percutaneous endoscopic gastrostomy on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. PLoS One. 2018 Feb 6;13(2):e0192243. doi: 10.1371/

journal.pone.0192243.

111. Bond L, Ganguly P, Khamankar N, Mallet N, Bowen G, Green B, Mitchell CS. A Comprehensive Examination of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Its Association with Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Outcomes. Brain Sci. 2019 Sep 4;9(9). pii: E223. doi: 10.3390/brainsci9090223.

112. Garuti G, Rao F, Ribuffo V, Sansone VA. Sialorrhea in patients with ALS: current treatment options. Degener Neurol Neuromuscul Dis. 2019 Mar 20;9:19-26. doi: 10.2147/DNND.S168353.

113. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. Nat Rev Neurol. 2016 Sep;12(9):526-38. doi: 10.1038/nrneurol.2016.111.

114. McGeachan AJ, Hobson EV, Al-Chalabi A, Stephenson J, Chandran S, Crawley F, Dick D, Donaghy C, Ellis CM, Gorrie G, Hanemann CO, Harrower T, Jung A, Malaspina A, Morrison KE, Orrell RW, Talbot K, Turner MR, Williams TL, Young CA, Shaw PJ, McDermott CJ. A multicentre evaluation of oropharyngeal secretion management practices in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017 Feb;18(1-2):1-9. doi: 10.1080/21678421.2016.1221433.

115. Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, Barohn RJ, Dubinsky R, Simpson CB, McVey A, Kittrell PP, King R, Herbelin L; Muscle Study Group. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. Muscle & Nerve 2009; 39: 137–143. doi: 10.1002/mus.21213.

116. Giess R, Naumann M, Werner E, Riemann R, Beck M, Puls I, Reiners C, Toyka KV. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Jul;69(1):121-3. doi:10.1136/jnnp.69.1.121.

117. Gilio F, Iacovelli E, Frasca V, Gabriele M, Giacomelli E, Picchiori F, Soldo P, Cipriani AM, Ruoppolo G, Inghilleri M. Botulinum toxin type A for the treatment of sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis: A clinical and neurophysiological study. Amyotroph Lateral Scler. 2010 Aug;11(4):359-63. doi: 10.3109/17482960903264998.

118. Barbero P, Busso M, Tinivella M, Artusi CA, De Mercanti S, Cucci A, Veltri A, Avagnina P, Calvo A, Chio' A, Durelli L, Clerico M. Botulinum Toxin A and B in sialorrhea: Long-term data and literature overview. J Neurol. 2015 Dec;262(12):2662-7. doi: 10.1007/s00415-015-7894-1.

119. Mazlan M, Rajasegaran S, Engkasan JP, Nawawi O, Goh KJ, Freddy SJ. A Double-Blind Randomized Controlled Trial Investigating the Most Efficacious Dose of Botulinum Toxin-A for Sialorrhea Treatment in Asian Adults with Neurological Diseases. Toxins (Basel). 2015 Sep 22;7(9):3758-70. doi: 10.3390/toxins7093758.

120. Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, Lanza S, Marchese-Ragona R, Patti F, Masiero S, Biondi A, Quartarone A. Botulinum Toxin A for Sialorrhoea Associated with Neurological Disorders: Evaluation of the Relationship between Effect of Treatment and the Number of Glands Treated. Toxins (Basel). 2018 Jan 27;10(2). pii: E55. doi: 10.3390/toxins10020055.

121. Meijer JW, van Kuijk AA, Geurts AC, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. Acute deterioration of bulbar function after botulinum toxin treatment for sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. Am J Phys Med Rehabil. 2008 Apr;87(4):321-4. doi: 10.1097/PHM.0b013e318164a931.

122. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. Dysphagia. 1988;3(2):73-8. doi:10.1007/bf02412423.

123. Pattee GL, Plowman EK, Focht Garand KL, Costello J, Brooks BR, Berry JD, Smith RA, Atassi N, Chapin JL, Yunusova Y, McIlduff CE, Young E, Macklin EA, Locatelli ER, Silani V, Heitzman D, Wymer J, Goutman SA, Gelinas DF, Perry B, Nalipinski P, Stipancic K, O'Brien M, Sullivan SL, Pioro EP, Gargiulo G, Green JR; Contributing Members of the NEALS Bulbar Subcommittee. Provisional best practices guidelines for the evaluation of bulbar dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2019 May;59(5):531-536. doi: 10.1002/mus.26408.

124. Smith RA, Macklin EA, Myers KJ, Pattee GL, Goslin KL, Meekins GD, Green JR, Shefner JM, Pioro EP. Assessment of bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: validation of a self-report scale (Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale). Eur J Neurol. 2018 Jul;25(7):907-e66. doi: 10.1111/ene.13638.

125. Lévêque N. Speech therapy guidelines in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Rev Neurol (Paris). 2006 Jun;162 Spec No 2:4S269-4S272.

126. Smith R, Pioro E, Myers K, Sirdofsky M, Goslin K, Meekins G, Yu H, Wymer J, Cudkowicz M, Macklin EA, Schoenfeld D, Pattee G. Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial. Neurotherapeutics. 2017 Jul;14(3):762-772. doi: 10.1007/s13311-016-0508-5.

127. Green JR, Allison KM, Cordella C, Richburg BD, Pattee GL, Berry JD, Macklin EA, Pioro EP, Smith RA. Additional evidence for a therapeutic effect of dextromethorphan/quinidine on bulbar motor function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A quantitative speech analysis. Br J Clin Pharmacol. 2018 Dec;84(12):2849-2856. doi: 10.1111/bcp.13745.

128. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, Pope LE, Smith RA; AVP-923 ALS Study Group.. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/ quinidine: a randomized trial. Neurology. 2004;63:1364–70. dos:10.1212/01.wnl.0000142042.50528.2f.

129. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, Hepner A, Kaye R; Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. Ann Neurol. 2010;68:693–702. DOI:10.1002/ana.22093.

130. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 10;1:CD011776. doi: 10.1002/14651858.CD011776.pub2.

131. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Oct 9;11:1756285617734734. doi: 10.1177/1756285617734734.

132. Meyer T, Funke A, Münch C, Kettemann D, Maier A, Walter B, Thomas A, Spittel S. Real world experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the treatment of spasticity using tetrahydrocannabinol:cannabidiol (THC:CBD). BMC Neurol. 2019 Sep 7;19(1):222. doi: 10.1186/s12883-019-1443-y.

133. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, Graves M, Parziale N, Salameh JS, Quinn C, Brown RH Jr, Distad JB, Trivedi J, Shefner JM, Barohn RJ, Pestronk A, Swenson A, Cudkowicz ME; Mexiletine ALS Study Group. A

randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. Neurology 2016; 86: 1474–1481. doi: 10.1212/WNL.0000000000002.

134. Chiò A, Mazzini L, Mora G. Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropharmacology. 2020 May 1;167:107986. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107986.

135. McKeage K. Ravulizumab: First Global Approval. Drugs. 2019 Feb;79(3):347-352. doi: 10.1007/s40265-019-01068-2.

136. Stern RM, Connell NT. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ther Adv Hematol. 2019 Sep 10;10:2040620719874728. doi: 10.1177/2040620719874728.

137. Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, Benatar M, Duda PW, MacDougall JE, Farzaneh-Far R, Kaminski HJ; and the Zilucoplan MG Study Group, Barohn R, Dimachkie M, Pasnoor M, Farmakidis C, Liu T, Colgan S, Benatar MG, Bertorini T, Pillai R, Henegar R, Bromberg M, Gibson S, Janecki T, Freimer M, Elsheikh B, Matisak P, Genge A, Guidon A, David W, Habib AA, Mathew V, Mozaffar T, Hinton JL, Hewitt W, Barnett D, Sullivan P, Ho D, Howard JF Jr, Traub RE, Chopra M, Kaminski HJ, Aly R, Bayat E, Abu-Rub M, Khan S, Lange D, Holzberg S, Khatri B, Lindman E, Olapo T, Sershon LM, Lisak RP, Bernitsas E, Jia K, Malik R, Lewis-Collins TD, Nicolle M, Nowak RJ, Sharma A, Roy B, Nye J, Pulley M, Berger A, Shabbir Y, Sachdev A, Patterson K, Siddiqi Z, Sivak M, Bratton J, Small G, Kohli A, Fetter M, Vu T, Lam L, Harvey B, Wolfe GI, Silvestri N, Patrick K, Zakalik K, Duda PW, MacDougall J, Farzaneh-Far R, Pontius A, Hoarty M.Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 Feb 17. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.5125.

138. Mizuno T, Kurotani T, Komatsu Y, Kawanokuchi J, Kato H, Mitsuma N, Suzumura A. Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. Neuropharmacology. 2004 Mar;46(3):404-11. doi:10.1016/j.neuropharm.2003.09.009.

139. Brooks B, Bravver E, Sanjak M, Velma Langford, Graves D, Moore L, Lary C, Newell-Sturdivant A, Russo P, Burdette M, Lucas N, Patterson Ch, Anderson W, Bockenek W, Desai U, Lindblom S, Dojillo J, Matsuda K, Iwaki Y. Adaptive Design Single Center Phosphodiesterase Type 4 (PDE4) Inhibitor - Ibudilast (MN-166-ALS-1201) Phase 1b/2a Clinical Trial Double-Blind (DB) with Open Label Extensions (OLE) [NCT02238626] for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Patients [1] Not Requiring Non-Invasive Ventilation (no-NIV) up to 5 Years (Early Cohort-EC) and [2] Requiring Non-Invasive Ventilation (NIV) up to 10 Years(Advanced NIV Cohort-ANC) from Disease Onset - Behavior of Creatinine as a Biomarker in Short Clinical Trials (P5.003). Neurology Apr 2016, 86 (16 Supplement) P5.003.

140. Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, Marin S, Mascias J, Rodriguez GE, Povedano M, Paipa A, Dominguez R, Gamez J, Salvado M, Lunetta C, Ballario C, Riva N, Mandrioli J, Moussy A, Kinet JP, Auclair C, Dubreuil P, Arnold V, Mansfield CD, Hermine O; AB10015 STUDY GROUP. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020 Feb;21(1-2):5-14. doi: 10.1080/21678421.2019.1632346.

141. Al-Chalabi A, Shaw P, Leigh PN, van den Berg L, Hardiman O, Ludolph A, Aho VV, Sarapohja T, Kuoppamäki M. Oral levosimendan in amyotrophic lateral sclerosis: a phase II multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Oct;90(10):1165-1170. doi: 10.1136/jnnp-2018-320288.

142. Miller TM, Pestronk A, David W, Rothstein J, Simpson E, Appel SH, Andres PL, Mahoney K, Allred P, Alexander K, Ostrow LW, Schoenfeld D, Macklin EA, Norris DA, Manousakis G, Crisp M, Smith R, Bennett CF, Bishop KM, Cudkowicz ME. 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 May;12(5):435-42. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70061-9.

Amb el patrocini de