

11201
2 ej 2



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA.

Hallazgos histopatológicos y
correlación clínica.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Anatomía Patológica

P r e s e n t a

DRA. ANA LAURA CALDERON GARCIDUEÑAS

México, D. F.

TESIS CON
FALSA FE ORIGEN

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. INTRODUCCION.

La enfermedad de neurona motora incluye un amplio grupo de patologías con diferentes manifestaciones clínicas y cuya característica común es la degeneración del sistema motor- (1).

La enfermedad de neurona motora conocida como idiopática - incluye; la atrofia muscular espinal, con afección de la - neurona motora inferior sin afección clínica del tracto -- corticoespinal; la parálisis bulbar progresiva, que invo - lucra predominantemente nervios craneales y tallo cerebral la esclerosis lateral primaria, con compromiso del tracto- corticoespinal sin afección de neurona motora inferior y a la esclerosis lateral amiotrófica que incluye lesión del - tracto corticoespinal y las neuronas motoras (2-4). Sin -- embargo algunos autores (5) no hacen una diferencia entre- los diferentes tipos de enfermedad de neurona motora y con - sideran los distintos subtipos como variantes de un mismo- proceso.

Desde hace ya varios años esta patología se ha convertido- en un reto para muchos investigadores que tratan de acla - rar la etiopatogenia; así desde Wilson en 1907 se ha suge- rido la participación de posibles neurotóxicos que inclu - yen plomo, selenio, (6) y manganeso (7), a partir de estu- dios realizados en la población Chamorra (8) se ha inves - tgado la posible participación de un metabolismo alterado del calcio (9). Yase ha reportado concentraciones elevadas de hidroxapatita en la médula espinal de pacientes con es - clerosis lateral amiotrófica en contraste con un grupo con - trol (10), pero no existe un modelo de neurotoxicidad ani-

mal. También existen reportes sobre alteraciones en receptores de neurotransmisores en ELA (11) y aunque existe la hipótesis, no hay evidencia directa de deficiencia de "hormonas neurotróficas" como la causa primaria de ELA (12). Entre otras hipótesis que se manejan sobre todo con relación a ELA destaca la que considera como causa primaria de la misma a una acumulación anormal de DNA incapaz de transcripción normal en las motoneuronas (13). Existen múltiples reportes que hacen referencia a diversas condiciones en relación a ELA: exposición a animales (14), aparición de la enfermedad en cónyuges, paraproteinemia (15), asociación con HLA (16) y virus (17,18) sin que hasta la fecha se pueda concluir la etiología.

Por otra parte, en nuestro país únicamente existen publicaciones aisladas (19) con enfoques parciales del problema y las fuentes estadísticas oficiales (20) proporcionan información incompleta. La gran cantidad de información acumulada en la literatura mundial en los últimos años en relación a enfermedad de neurona motora y en especial a esclerosis lateral amiotrófica y la escasés de reportes en nuestro medio despertaron el interés por conocer las características de este campo de la patología en la población manejada en nuestro hospital.

El propósito de esta comunicación es presentar un análisis clínico y de anatomía patológica de nuestros casos para establecer una correlación anatomoclínica y comparar nuestros resultados con los ya existentes en la literatura.

II. MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron 9 500 protocolos de autopsia correspondientes al archivo de Patología postmortem del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General y Oncología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, realizados de 1969 a 1984, para seleccionar aquellos casos diagnosticados como enfermedad de neurona motora. Se obtuvieron catorce protocolos que incluían información clínica detallada así como descripción macroscópica de los informes originales. En todos los casos se contó con las laminillas originales teñidas con hematoxilina y eosina, así como con tinciones especiales del tipo de la hematoxilina-fosfotúngica, luxol-fast-blue, Bodian y Bielschowsky. Se obtuvieron cortes de la circunvolución frontal ascendente, tallo cerebral, médula espinal y raíces nerviosas. Solo en un caso se dispuso únicamente de la médula espinal para su estudio.

Se recabaron los siguientes datos clínicos: edad, sexo, tiempo de evolución clínica, manifestación clínica inicial y tiempo que ésta se mantuvo como manifestación única o predominante, diagnóstico clínico de ingreso, causa de ingreso inicial al hospital, tiempo de contacto hospitalario total y signos de exploración física. Se realizó un análisis sistematizado de los cortes rutinarios del sistema nervioso, poniendo especial énfasis en los sitios ya conocidos de afección en enfermedad de neurona motora (21,22).

III. RESULTADOS.

De todas las autopsias estudiadas unicamente el 0.14 por ciento correspondieron a enfermedad de neurona motora. Fueron estudiados cinco hombres y nueve mujeres, el tiempo de evolución clínica osciló entre seis meses y siete años. --- (Tabla 1.) Nueve casos tuvieron una duración igual o menor a dos años (64.28 por ciento). Ninguno tuvo enfermedad neurológica familiar, en siete casos había el antecedente familiar de diabetes mellitus (madre y/o hermanos), en los casos 11 y 12 hubo antecedente de virosis específicas (hepatitis B y sarampión). La manifestación clínica inicial más frecuente referida por el paciente (Tabla 2) fue la disminución de la fuerza muscular (Doce casos; 85.71 por ciento); de ésta, cuatro casos (33.33 por ciento) fueron de inicio en miembros inferiores, cuatro en miembros superiores y en cuatro se involucraban las cuatro extremidades desde el inicio. Sólo en dos casos se refirió como manifestación inicial la dificultad para la articulación de la palabra y la deglución (casos 2 y 12) ambos desarrollaron posteriormente un cuadro clásico de ELA.

En cuatro casos (28.57 por ciento) el diagnóstico de ingreso fué erróneo (Tabla 3); en general, los pacientes fueron ingresados a hospitalización en estadios avanzados de la enfermedad y la causa más frecuente de ingreso fué la insuficiencia respiratoria secundaria (71.42 por ciento) con o sin bronconeumonía agregada, en tres casos el motivo fué para estudio (21.42 por ciento) y en un caso, por complicaciones de patología concomitante (7.14 por ciento).

En ocho casos (Tabla 4) estaban presentes la combinación de atrofia muscular, síndrome piramidal y datos de afección bulbar con los que el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se realizó desde su ingreso (excepto en el caso 12). En los casos 1 y 13 había atrofia muscular con fasciculaciones, dificultad para deglutir y sin signos de afección piramidal; el diagnóstico de ingreso había sido de miopatía y ELA respectivamente.

Se observó hiporreflexia miotática en cuatro casos, uno de ellos con signo de Babinski, diagnosticado como ELA, en dos casos se emitió el diagnóstico de compresión medular (casos 4 y 14); en el caso 4 había atrofia muscular sin fasciculaciones y dificultad para la fonación y en el caso 14 atrofia de miembros inferiores con fasciculaciones generalizadas. En relación a las condiciones físicas al ingreso once pacientes se encontraban totalmente incapacitados para moverse y tres requerían de ayuda constante; ninguno había ingresado a un programa de medicina física y de rehabilitación. La mayoría de los pacientes tuvieron cuando menos una biometría hemática y las alteraciones encontradas estuvieron en relación a proceso infeccioso asociado, generalmente bronconeumonía (leucocitosis con desviación a la izquierda). En los dos casos con sospecha de compresión medular se realizó mielografía las cuales fueron: normal en el caso 4 y reportada como bloqueo parcial en T2 en el caso 14. En este último caso, en la autopsia no se demostró compresión medular. Se realizó estudio electromiográfico en el caso 3 que demostró denervación y fasciculaciones.

Desde el punto de vista de anatomía patológica en once casos hubo afección de la circonvolución frontal ascendente con grados variables de leve a moderado de depoblación y atrofia de células gigantopiramidales, cromatolisis y astrocitosis; la cromatolisis fué un hallazgo poco frecuente — (4 casos). En dos casos no hubo afección y en un caso sólo se dispuso de la médula espinal para estudio.

A nivel del tallo cerebral, el núcleo del hipogloso se encontró en todos los casos estudiados con compromiso tanto de depoblación y atrofia como de cromatolisis. El núcleo motor dorsal del vago mostró una afección similar, las lesiones fueron menos evidentes en el núcleo ambiguo.

El estudio de la médula espinal mostró depoblación, atrofia y cromatolisis más evidentes en los segmentos cervicales, en menor grado en los dorsales y menos aún en los lunbares. Se observó desmielinización de tracto corticoespinal directo y cruzado en grados variables, más notoria en el haz corticoespinal cruzado.

En ningún caso se observó degeneración granulovacuolar. Se detectaron cuerpos de Bunina en una célula gigantopiramidal (caso 9), en una célula motora a nivel cervical (caso 10) y en el núcleo del hipogloso (caso 14).

TABLA 1

Edad, sexo y tiempo de evolución.

caso	sexo	edad al momento de la muerte (años)	evolución clínica (años/meses)
1	M	52	7
2	F	53	2 6/12
3	F	48	6/12
4	F	49	6/12
5	F	64	1 3/12
6	M	55	4
7	F	63	2 6/12
8	M	45	4
9	F	62	2
10	F	62	2
11	F	59	6/12
12	F	52	10/12
13	M	58	2
14	M	46	1 4/12

TABLA 2

Manifestación clínica inicial y tiempo de evolución.

caso	manifestación clínica inicial	tiempo de evolución como única sintomatología afosímicas
1	paraparesia	5
2	disartria y disfagia	1 6/12
3	paraparesia	4/12
4	monoparesia pierna izq.	2/12
5	monoparesia brazo izq.	4/12
6	cuadriparesia	se ignora
7	cuadriparesia	1
8	paresia bibraquial	2
9	paresia bibraquial y disartria	7/12
10	cuadriparesia	se ignora
11	hemiparesia derecha	se ignora
12	disartria y disfagia	4/12
13	paresia bibraquial	1
14	paraparesia	se ignora

TABLA 3

Diagnóstico y motivo de ingreso a hospitalización.

caso	diagnóstico de ingreso	motivo de hospitalización	tiempo en hospital
1	miopatía	bronconeumonía	6/30
2	ELA	insuficiencia respiratoria (IR)	3/30
3	ELA	IR	3/30
4	compresión modular	cuadriplegia	4/12
5	ELA	IR	10/30
6	ELA	IR	5/30
7	ELA	IR	10/30
8	ELA	bronconeumonía más IR	10/30
9	ELA	IR	2/30
10	ELA	derrame pleural más IR	1/30
11	ELA	coma hepático	4/30
12	S. Wallenberg	estudio	10/12
13	ELA	IR	7/30
14	compresión modular	laminectomía T2	1 2/12

TABLA 4

Enfemen físico.

caso	reflejos miotáticos	signo de Babinski	atrofia muscular	fasciculaciones	disartria	disfagia
1	++	no	sí	n. superiores	no	sí
2	++++	sí	sí	generalizadas	sí	sí
3	+++	no	sí	n. superiores	no	sí
4	+	no	sí	no	sí	no
5	++++	sí	sí	n. inferiores	sí	sí
6	++++	sí	sí	generalizadas	no	sí
7	+	sí	sí	generalizadas	sí	sí
8	++++	sí	sí	n. superiores	no	no
9	+++	no	sí	lengua	sí	sí
10	+	no	sí	generalizadas	no	no
11	++++	sí	sí	no	sí	sí
12	++++	sí	sí	generalizadas	no	sí
13	++	no	sí	lengua	sí	sí
14	+	no	sí	n. superiores	no	no

++ = normales

LIII. DISCUSION.

Si tomamos en cuenta los datos reportados en la literatura en relación a incidencia anual por 100 000 habitantes para la enfermedad de neurona motora podemos observar que ésta oscila entre los muy bajos reportados por Gendrowski de -- 0.22 (23), hasta la cifra publicada por la Clínica Mayo de 1.76; si se comparan por otro lado los índices de mortalidad encontramos cifras tan bajas como las reportadas por Olivares en México de 0.06/100 000 habitantes y las cifras altas detectadas en Guam hasta 7.2/100 000 en la población Chamorro (24). Si bien el estudio de poblaciones sesgadas y poco numerosas como la del CMN no es lo ideal, si permite observar que el porcentaje (0.14) de enfermedad de -- neurona motora en relación al total de autopsias es muy bajo. Esto puede ser explicado de la siguiente manera; la incidencia de la enfermedad es mayor, pero son pocos los pacientes que se atienden intrahospitalariamente y fallecen por complicaciones pulmonares en su domicilio.

En los casos estudiados llamó la atención el predominio -- del sexo femenino, lo que difiere de lo reportado en la -- literatura en la que existe un predominio de hombres sobre las mujeres con una tasa de mortalidad que oscila entre -- 1.5:1 a 1.8:1 (25-27).

En ninguno de los casos hubo enfermedad familiar que se ha reportado hasta en cinco a diez por ciento de los pacientes (28). La posible participación viral en la etiología -- de la ELA ha sido motivo de múltiples publicaciones (29-31) y los resultados no han sido concluyentes; en nuestros --- casos sólo hubo infección viral bien clasificada, previo --

al cuadro neurológico en dos pacientes; existen estudios - con serología que han tratado de confrontar la respuesta - de pacientes con ELA a virus del sarampión en relación a - grupos controles, sin demostrar diferencias (30), el virus de la hepatitis B no se incluye en estos estudios. El tiem - po de evolución tuvo un margen amplio con duración hasta - de siete años, sin embargo un 64.28 por ciento de los ca - sos sobrevivieron dos años o menos, si recordamos que la - duración media de los síntomas es de 1.7 años en la pará - lisis bulbar progresiva y de 3 años en la ELA (32), la ci - fra no resulta discordante. En este estudio, al igual que - en otros referidos en la literatura (33), la manifestación clínica inicial de enfermedad fué la disminución de la --- fuerza muscular (85.71 por ciento) pero lo interesante - fué la distribución de los sitios afectados; en la forma - clásica de ELA -y todos los casos pueden considerarse como tal- los sitios más afectados al inicio son los miembros superiores, que en este estudio compartieron la frecuencia con los miembros inferiores y con las cuatro extremidades - en proporción similar. El caso 14 ejemplifica la variedad pseudopolineurítica de ELA que suele confundirse clínica - mente con otro tipo de patología. Si bien en dos casos la manifestación clínica inicial fué de afección bulbar (ca - sos 2 y 12), la duración del cuadro fué rápida sólo en el caso 12, con sobrevida de diez meses y con desarrollo de - un cuadro de ELA. Aún más, los casos de más corta evolu - ción (casos 3, 4 y 11) iniciaron con paraparesia y todos tuvieron participación bulbar en el curso de la enfermedad. La mayor duración del cuadro en el caso 7 coincidió con un

menor grado de afección en general en los cortes histológicos observados, sin embargo en el resto de los casos la correlación fué variable. Como se reporta en otras series (34) la causa más frecuente de muerte es la insuficiencia respiratoria, la mayoría de las veces incrementada por procesos bronconeumónicos. En nuestros casos, el sustrato anatómico de la insuficiencia respiratoria de los trece casos muertos por esta causa, fué bronconeumonía bilateral abcedada en siete casos (1, 3, 6, 7, 12, 13 y 14) lo que hace un 53.84 por ciento; en los casos 4 y 8 se encontró TEP con infarto abcedado (15.38 por ciento), en el caso 10 -- hubo hemorragia pulmonar bilateral y en los casos 2 y 9 -- congestión pulmonar bilateral; el caso 5 no tenía patología pulmonar. Es de hacer notar que ocho pacientes de los catorce tuvieron traqueostomía. El paciente número 11 murió en encefalopatía hepática secundaria a cirrosis. Aún cuando en nuestro medio se adolece de sensibilidad para establecer el diagnóstico de las enfermedades de neurona motora, es posible esperar que con la divulgación en el medio médico de estas patologías se realice un diagnóstico bien fundamentado y se le dé al paciente el apoyo aunque limitado de la rehabilitación (35-37), que no se incluyó en ninguno de los casos estudiados.

En relación a patología, algunos autores consideran que en casos de ELA la corteza cerebral puede observarse macroscópicamente anormal; en nuestros casos el peso del cerebro osciló entre 1 010 y 1 580 gr, sólo este último y el caso 6 (1 375 gr.) tuvieron cerebros macroscópicamente norma-

les, los demás, tenían atrofia cortical frontoparietal de leve a severa y los pesos oscilaron entre 1 010 y 1 275 gr. (38). La disminución en peso estuvo en función de la disminución del peso de la porción supratentorial en todos los casos. La depleción de células gigantopiramidales en la V capa de la corteza motora coincidió con el grado de astrocitosis reactiva, no se observó neuronofagia, estos hechos concuerdan con lo reportado por el grupo de Oxford. La degeneración de neuronas en el núcleo del hipogloso coincide con lo reportado en otras series (38) y predominó sobre el daño al núcleo ambiguo y al núcleo motor dorsal del vago. Si bien las determinaciones fueron por apreciación, si es posible establecer diferencias entre grado de afección si se cuenta con los cortes histológicos adecuados a diferentes niveles de los núcleos. Proporcionalmente se encontró mayor afección en los niveles cervicales de la médula espinal, aún en los casos con manifestaciones clínicas iniciales en los miembros inferiores.

Los cuerpos de Bunina; inclusiones eosinófilas de 1-2 micronetracitoplásmicas (39) se detectaron únicamente en tres casos a pesar de su búsqueda intencionada y de lo referido en la literatura acerca de que se encuentran al menos en la mitad de los casos de pacientes con ELA (40). Por otro lado, la cromatolisis se observó frecuentemente tanto a nivel de la médula espinal como en el tallo cerebral pero fué más bien rara en el nivel cortical. No se identificaron esferoides.

V. CONCLUSIONES.

1. La enfermedad de neurona motora ha sido poco estudiada en nuestro medio.
2. La experiencia en material de autopsia en el Hospital General y Oncología del CMN en el lapso de 1969 a 1984 es de catorce casos de esclerosis lateral amiotrófica; se encontró un predominio del sexo femenino, una frecuencia similar de afección inicial en miembros inferiores en relación a los superiores; no hubo relación entre la manifestación inicial y el tiempo de evolución, aunque aparentemente los de inicio en miembros inferiores tuvieron un curso más rápido. La causa más frecuente de muerte fué la insuficiencia respiratoria complicada frecuentemente con bronconeumonía abscedada y en ocasiones con tromboembolia pulmonar con infarto.
3. Las neuronas afectadas son las motoras de la corteza frontal ascendente, de los núcleos del hipogloso, motor dorsal del vago, ambiguo y con menor frecuencia el núcleo del motor ocular común y las motoneuronas de las astas anteriores. Los haces corticoespinales directo y cruzado muestran grados variables de demielinización.
4. Es necesario un estudio prospectivo, interdisciplinario que tenga como objetivo valorar los diferentes aspectos que la enfermedad de neurona motora implica y que se traduzca en un eficiente diagnóstico, manejo y rehabilitación de estas enfermedades que hasta la fecha permanecen al márgen como problema de salud en nuestro país.

VI. BIBLIOGRAFIA.

1. Juergens SM, Kurland LT, Okazaki H. & Mulder DW: ALS in Rochester Minnesota, 1925-1977. *Neurology* 1980, 30:463.
2. Rowland P Lewis: Motor Neuron Diseases. The clinical -- syndromes. Ed: Human Motor Neuron Diseases. Raven Press -- New York 1982.
3. Hal B, Jolly SS: Motor Neuron Disease, a clinical study *J. Indian Med Assoc.* 1971, 57:315.
4. Vejajiva A, Foster JB & Miller H: Motor neuron disease a clinical study. *J. Neurol Sci.* 1967, 4:299.
5. Mackay EP: Course and prognosis in amyotrophic lateral-sclerosis. *Arch Neurol.* 1963, 20:117.
6. Kilness AW & Hochberg FH: Amyotrophic lateral sclerosis in high selenium environment. *JAMA* 1977, 237:2843.
7. Yase Y: The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 1972, 2:292.
8. Yanagihara R, Garruto R, Gadjusek C, Tomita A, et al: - Calcium and vit D metabolism in Guamanian Chamorros with - ALS and Parkinson dementia. *Ann Neurol* 1984, 15:42.
9. Pelmus M, Rasool C & Bradley W: Calcium content of RBCs from patients with amyotrophic lateral sclerosis. ----- *Arch Neurol* 1982, 39:454.
10. Yase Y: The role of aluminum in CNS degeneration with- interaction of calcium. *Neurotoxicology* 1980, 1:101.
11. Whitehouse M, Wamsley J, Zarbin N, Price D, et al: --- Amyotrophic lateral sclerosis: alterations in neurotrans- mitter receptors. *Ann Neurol* 1983, 14:8.

12. Appel SH: A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1981, 10:499.
13. Bradley W & Krasin F: A new hypothesis of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1982, 39:677
14. Schenkman N, Tarrae S, Boesch R, Mulvihell M et al: -- Amyotrophic lateral sclerosis and pet exposure. *The New England J of Medicine* 1983, 309:244.
15. Krieger C & Helmed C: Amyotrophic lateral sclerosis -- and paraproteinemia. *Neurology* 1982, 32:896.
16. Bartfold H, Pollack M, Cunningham S & Donnienfeld H: -- HLA frecuencies in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1982, 39:270.
17. Oahiro L, Cremer N & Norris F: Virus like particles in muscle from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. -- *Neurology* 1976, 1:290.
18. Pena GE: Virus like particles on amyotrophic lateral sclerosis, electron microscopic study of a case. *Ann Neurol* 1976, 1:290.
19. Olivares L, San Esteban E & Alter M: Mexican "resistance" to amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1972, -- 27:397.
20. Datos estadísticos de mortalidad por padecimientos -- para la república mexicana. Dirección general de estadística (México) 1970-1980.
21. Brownell B, Oppenheimer R & Trevor J: The central nervous system in motor neuron disease. *J Neurol, Neurosurg - Psychiat* 1970, 33:338.

22. Castaigne P, Lhermitte F, Cambier J, Escourolle R & Le Bigot P: Etude neuropathologique de 61 observations de --- sclérose latérale amyotrophique. Discussion nosologique. - Rev Neurol 1972, 127:401.
23. Cendrowski W, Wender M & Owsianowski M: Analipse epidemiologique de la sclérose latérale amyotrophique sur le territoire de la grande-Pologne. Acta Neurol Scand 1970, - 46:609.
24. Yanagihara RT, Camito RM & Gajdusek DC: Epidemiological surveillance of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Commonwealth of the Northern Mariana Islands. Ann Neurol 1983, 13:79.
25. Kristensen O, Melgaard B: Motor neuron disease. Prognosis and epidemiology. Acta Neurol Scand 1977, 56:299.
26. Rosati G, Pinna L, Granieri E, Aiello I, Tola R et al: Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of ALS disease in Dardania, Southern Italy. Acta --- Neurol Scand 1977, 55:231.
27. Jokelainen M: Amyotrophic lateral sclerosis in Finland 1: An epidemiologic study. Acta Neurol Scand 1977, 55:231.
28. Thomson AF & Alvarez F: Hereditary amyotrophic lateral-sclerosis. J Neurol Sci 1969, 8:101.
29. Weiner LP, Stohlman SA & Davis RL: Attempts to demonstrate virus in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology --- 1980, 30:1319.
30. Harter D: Viruses other than poliovirus in human amyotrophic lateral sclerosis. En: Human motor neuron diseases Raven Press. New York 1982, 340.

31. Bartfield H, Dham C, Donnenfeld H, Jachmani L, et al:- Immunological profile of amyotrophic lateral sclerosis patients and their cell mediated immune responses to viral- and CNS antigens. Clin exp Immunol 1982, 48:137.
32. Bowman K & Heurman T: Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neurol Scand 1967, 43:489.
33. Hirano A, Arumuganamy N & Zimmerman H: Amyotrophic lateral sclerosis; a comparison of Guam and classical cases Arch Neurol 1967, 16:357.
34. Mackay RP: Progressive course in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 1963, 8:117.
35. Janiszewski D, Garoscio J & Wisham L: Amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive rehabilitation approach. Arch Phys Med Rehabil. 1983, 64:304.
36. Kottke F: Philosophic considerations of quality of life for disabled. Arch Phys Med Rehabil. 1982, 63:60.
37. Sinaki M & Mulder DW: Rehabilitation techniques for patients with amyotrophic lateral sclerosis. Mayo Clin Proc 1978, 53:173.
38. Lawyer T & Netsky MG: Amyotrophic lateral sclerosis; a clinicocanatomic study of fifty three cases. Arch Neurol Psychiat 1953, 69:171.
39. Hirano A: Pathology of amyotrophic lateral sclerosis, - Ed: Gajdusek C, Gibbs CJ & Alpers M, eds. Slow Latent and Temperate virus infection. Washington DC: NIH 1965, 23.
40. Greenfield JG, Blackwood W, Mollenhney WH, Meyer A & Norman RM: Neuropathology. London. Edward Arnold (Pub)- Ltd. 1958.