



3  
2ej  
11233

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Postgrado

**INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA**

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LA  
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA)  
EN LA POBLACION DE ENFERMOS DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener la Especialidad en

**NEUROLOGIA**

presenta

**Dra. María del Socorro González Sanchez**

México, D.F.

1991



**FALLA DE ORIGEN**



## **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.

INDICE:	PAG
INTRODUCCION.....	1
HISTORIA.....	2
PATOLOGIA.....	2
CUADRO CLINICO.....	3
EPIDEMIOLOGIA.....	5
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	7
ETIOLOGIA.....	8
ESTUDIOS DE LABORATORIO.....	11
TRATAMIENTO.....	12
PRONOSTICO.....	13
ANTECEDENTE.....	14
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	24
GRAFICAS Y TABLAS.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	73

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LA ESCLEROSIS  
LATERAL AMIOTROFICA (ELA) EN LA POBLACION DE ENFERMOS DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIURGIA

Introducción

La enfermedad del sistema motor, es una enfermedad progresiva y degenerativa de las neuronas motoras de la médula espinal, tronco cerebral y corteza motora. Se manifiesta clínicamente por debilidad muscular, atrofia y disfunción del tractocorticoespinal. Se presenta con mayor frecuencia en las edades medias de la vida, y su evolución es progresiva hacia la muerte en un lapso de 2 a 6 años. La forma de presentación más frecuente es la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), que se caracteriza por atrofia muscular progresiva e hiperreflexia combinadas. En casos más raros, sólo hay debilidad y atrofia sin compromiso de la vía piramidal, llamada atrofia muscular progresiva. Cuando se presenta espasticidad e hiperreflexia, sin debilidad evidente, se conoce como esclerosis lateral primaria, y en los casos en que se afecta predominantemente los músculos inervados por los nervios craneales, se clasifica como parálisis bulbar progresiva.

En este trabajo, nos orientamos al estudio de la ELA y de los tres tipos que se han establecido (1), específicamente al clásico o esporádico, conocido también como enfermedad de neurona motora; dado que hasta hoy, no existen en la literatura nacional estudios en grupos importantes de pacientes con esta enfermedad, que

establezcan las características clínicas de estos enfermos en nuestro medio.

### Historia

Si bien se atribuye a Charcot la descripción original de la ELA y los estudios de la anatomía patológica de esta enfermedad junto con Joffry en 1869 y con Gamboalt en 1871; Duchenne describió en 1858 la parálisis labioglosofaríngea y Wachsmuth la llamó parálisis bulbar progresiva en 1864. Sin embargo, fue hasta 1882 en que Duchenne estableció su relación con la esclerosis lateral amiotrófica (3).

### Patología

El principal hallazgo anatomopatológico es la pérdida de las células nerviosas de las astas anteriores de la médula y núcleos motores del tronco cerebral inferior.(3)

Estudios cuantitativos han demostrado una reducción significativa en el número de neuronas motoras grandes en el cordón espinal lumbar y cervical (2), con paralela disminución de la correspondiente población de grandes fibras milinizadas en la raíz ventral (2).

Las neuronas motoras del cordón espinal y tallo cerebral presentan acúmulo de lipofuscina e inclusiones intracitoplásmicas frecuentemente, y más raramente se observa la vacuolización de las neuronas motoras, cromatolisis central, y neuronofagia; excepto cuando la enfermedad es rápidamente progresiva (2). En los

pacientes en que hay signos prominentes de afección de neurona motora superior, hay una disminución importante de las células de Betz y de las neuronas piramidales grandes de la quinta capa de la corteza motora (2) y una degeneración diseminada del tractocorticoespinal (2). Los cordones posteriores están afectados generalmente en la ELA esporádica (4), aunque también se ha encontrado degeneración importante en las neuronas del núcleo de Clarke (5) y en el tracto espinocerebelar.

El número de neuronas motoras grandes residuales, lumbares y cervicales se correlaciona con la fuerza y la atrofia en los miembros correspondientes y con la duración de los síntomas (2).

Se han demostrado cambios patológicos en el complejo nuclear oculomotor, aun en los pacientes con ELA que no presentan oftalmoplejía, sin embargo, estas anormalidades no han sido de sustancial importancia (2).

La actividad de la colinacetiltransferasa en los pacientes con ELA, se ha encontrado disminuida en 20% de los valores control, y la acetilcolinesterasa en 45%, con una considerable menor actividad distal; datos que indican que la ELA, es predominantemente una neuropatía. (2,7).

#### Cuadro clínico

La enfermedad generalmente comienza en forma insidiosa, con debilidad focal, atrofia o espasticidad, y puede estar muy avanzada antes de que el paciente se dé cuenta (8). Aún cuando frecuentemente la afectación es asimétrica, gradualmente se hace bilateral y

diseminada. En su forma más típica los síntomas se presentan inicialmente en una extremidad superior, con torpeza y dificultad para la realización de movimientos digitales finos (3) y con pérdida de la masa muscular de los pequeños músculos de la mano; los abductores, aductores y extensores de los dedos y pulgar, se debilitan antes que los flexores largos.

Sin embargo, el inicio puede ser en una o en ambas extremidades inferiores en los músculos inervados por los nervios craneales; aparecen calambres frecuentemente como primer síntoma de la enfermedad (8). También se encuentra atrofia de los músculos del brazo, antebrazo y hombro. La pérdida de la fuerza, es paralela a la pérdida de la masa muscular (3), y se acompaña de fasciculaciones generalizadas de grupos de fibras musculares. A pesar, de la importante atrofia muscular, los reflejos osteotendinosos se encuentran exaltados. El control de esfínteres permanece intacto. La manifestación de la ELA en los nervios craneales, es de suma importancia para la morbilidad, manejo clínico y aún para el diagnóstico temprano (9). En la mayoría de los estudios retrospectivos se ha observado una incidencia general de afección de los nervios motores craneales (9,10,11,12,13), e indican que 19 a 35% de todos los pacientes con ELA inician con síntomas en músculos inervados por nervios craneales (9). El estudio de Gubbay y col, (14) reportó que 76% de todos los pacientes con ELA, presentaron algún signo muscular orofacial, y que la disartria y la disfagia, fueron los signos que se presentaron con más frecuencia en todos los pacientes con ELA definida y probable (46% y 43%, respectiva-

mente). Problemas en la masticación, aunque están referidos, no han sido descritos sistemáticamente (9).

Los estudios disponibles en la actualidad, muestran diferentes grados de compromiso en los núcleos de los nervios motores craneales VII, X, XII. Lawyer y Netski (15) reportan en su estudio que el núcleo del hipogloso se encontró alterado de 50% a 53% de los pacientes que estudiaron, mientras que sólo 4 de los 50, tuvieron alteraciones en el núcleo del nervio motor del trigémino, no encontrándose alteración del núcleo del facial.

Llamó la atención que sólo 14 de los 53 pacientes en ese estudio, tuvieron como primera alteración, signos motores craneales. De manera general, la significancia clínica de la forma bulbar de ELA, es que el índice de sobrevida de 5 años para este subgrupo, es sustancialmente menor que para los pacientes con síntomas iniciales en las extremidades. Parece ser, que esta disminución en la sobrevida, esté en relación con el compromiso de los músculos laríngeos y la asociada neumonía por aspiración, y a la mayor edad de los pacientes.

### Epidemiología

La incidencia anual mundial de ELA, tiene un rango entre 0.4 y 1.8 por 100,000 h., y un rango de prevalencia entre 4 y 6 por 100,000 h. (5). Se han reportado incidencias menores en algunos países (16), entre los que se encuentra México, con una incidencia promedio de 0.40 por 100,000 h. (0.29 para los hombres y 0.50 para las mujeres), y con una prevalencia de 0.8. El promedio de duración



de la enfermedad, fue de 3.6 años, desde el inicio hasta la muerte; la mortalidad de 0.07 y 0.06 por 100,000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente; el promedio de la edad de inicio de los síntomas fue de 50.6 años (con un rango de 33 a 70 años), 52.0 para los hombres y 49.9 años para las mujeres. Chile, Uruguay e Israel, han sido también considerados países con baja incidencia de ELA; sin embargo, en estudios más recientes (17), se reporta un aumento en la incidencia de ELA en Israel en los últimos años (0.66), que se atribuye, al incremento en la expectativa de vida y a una mayor proporción de población de edad más avanzada.

Asimismo, en Rochester, Minnesota, se reporta (18) un pequeño, pero constante incremento en la incidencia de ELA, 2.1 y 1.6 por 100,000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente, y de 1.9 por 100,000 habitantes para ambos sexos. La edad de inicio promedio fue de 66 años, con rango de 48 a 88 años. La edad promedio de inicio para los hombres fue de 65.5 años, con rango de 48 a 88 años, y de las mujeres fue de 68 años, con rango de 49 a 76 años.

En Francia, la incidencia por edad ha cambiado últimamente (19), observándose un incremento en la proporción de los pacientes con ELA menores de 40 años, de 8% entre 1961 y 1967 y 22% de 1971 a 1973.

Hawaii se considera una región con alta incidencia de ELA (20), se reporta un índice de 1.04 por 100,000 h. en el periodo comprendido entre 1952 y 1969, con mayor afección para los filipinos (3.38). El rango de la edad de inicio fue de 21 a 82 años

para los hombres, con una media de 57.8 años, y 24 a 74 años para las mujeres, con una media de 57.4. la duración de la enfermedad fue de 2.4 años para el sexo masculino y de 2.7 para el sexo femenino. El índice anual de mortalidad fue de 0.69 por 100,000, respectivamente.

En Ontario, Canadá, la incidencia anual en el estudio de Hudson (21) fue de 1.63 por 100,000 h. y de mortalidad de 1.52 por 100,000 h., la prevalencia, de 4.9 por 100,000 h. y el promedio de sobrevida calculado al tiempo del diagnóstico, fue de 2.5 años; el promedio de edad al momento del diagnóstico, fue de 62.4 para el sexo masculino, con un rango de 29 a 86 años, y para el sexo femenino de 62.7 años, con un rango de 21 a 89 años.

De acuerdo a diez estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa, la edad promedio de inicio y muerte se estimó en 56 y 59 años, respectivamente, con una duración promedio de la enfermedad de 2.5 años (22), que concuerdan con los datos anteriormente señalados.

#### Diagnóstico diferencial

Tomando en consideración las graves implicaciones que se asocian al diagnóstico de ELA, es esencial descartar otras enfermedades potencialmente tratables que pueden, en un momento dado, simular esta enfermedad.

La combinación de compromiso de neurona motora superior y neurona motora inferior, puede encontrarse en compresión del cordón espinal por tumores en la región cervical o en el cordón espinal

torácico alto; tumores y anomalías del agujero magno (24) y mielorradiculopatía espondilótica cervical (23); sin embargo, la ausencia de compromiso de nervios craneales, puede ser de ayuda diagnóstica, aunque lesiones compresivas del agujero magno, pueden afectar el XII nervio craneal y dar por resultado afectación de la lengua. La falta de alteraciones sensitivas, dolor y compromiso de esfínteres, asociados a radiografías normales de columna y LCR normal, son datos que están en contra de una compresión del cordón espinal, y apoyan enfermedad de neurona motora (3). Otras entidades a tomar en consideración en el diagnóstico diferencial de la ELA son: la siringomielia, amiotrofia distal con paraplejía espástica familiar (2), tirotoxicosis (25), exposición a mercurio orgánico e inorgánico (26) e intoxicación por plomo (27).

Cuando predominan los signos de enfermedad de neurona motora inferior con amiotrofia, es necesario hacer diagnóstico diferencial, con la atrofia muscular espinal (28), polimiositis (2), amiotrofia diabética (29), síndrome post-polio (2), atrofia monomélica (30), enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica.

### Etiología

Aunque hasta el momento actual, no se conoce con exactitud un factor etiológico para la ELA, se han realizado estudios, en búsqueda de una causa predisponente o de importancia en el desarrollo de esta enfermedad.

- Genéticas

En un estudio (36), se reporta que 95% de pacientes con ELA, no tuvieron antecedentes familiares de la enfermedad, considerados casos esporádicos; sin embargo, se acepta que hay un patrón de herencia autosómico dominante en ELA familiar de inicio adulto (37, 38); autosómico recesivo y dominante en ELA familiar de inicio juvenil (36) y se ha reportado ELA en un par de gemelos (39); lo que hace posible una predisposición genética en algunos pacientes.

- Edad

El concepto de "envejecimiento prematuro" (36), con una gran degeneración neuronal progresiva, no ha sido bien fundamentado, aún cuando se conoce que existe pérdida neuronal progresiva, en los cuernos ventrales de la médula espinal, con el envejecimiento humano normal (36). En individuos de más de 60 años, se ha demostrado por medio de estudios electrofisiológicos, pérdida de unidades motoras y anormalidades electromiográficas en fibra única (40). Aunque las bases de este proceso no se conocen con exactitud, se ha postulado, que la reducción celular de ácido ribonucléico (RNA) (36) y el acúmulo de lipofuscina intraneuronal (41) son factores incriminados en ello, al igual que la deficiencia relacionada con la edad, de una hormona neurotrópica elaborada por el músculo, que estimula las células de las astas anteriores de la médula (42); sin embargo, esta hipótesis no ha sido posible confirmarla del todo.

Lo expuesto anteriormente aunado a que la edad de inicio de la ELA es entre los 55 y 60 años, apoyan el concepto de "envejecimiento prematuro", aunque los mecanismos precisos no son claros todavía.

#### - Metales y minerales

En estudios recientes se discute el rol de metales en la patogénesis de la ELA (36). La exposición prolongada a plomo, mercurio o metales pesados, se ha reportado en pacientes con ELA (43). En estudios controles se ha demostrado contenido elevado de plomo en la sangre y LCR (45) de pacientes con ELA, comparados con grupos controles, aunque este hallazgo no ha sido constante en forma universal. Los mecanismos precisos por los que el plomo induce neurotoxicidad, no son claros, pero se ha postulado interferencia con actividad sináptica, homeostásis del calcio intracelular y función colinérgica (36). La forma en que el plomo entra al sistema nervioso, permanece aún oscura.

Se ha observado alteración en las neuronas motoras, que semeja ELA, después de brotes de intoxicación por mercurio orgánico, por el uso de fungicidas (38) y se ha demostrado por autopsia, degeneración del tracto piramidal y de las neuronas motoras, en casos en los que hubo exposición a mercurio inorgánico (36). De igual manera se han encontrado depósitos perivasculares de calcio, aluminio y magnesio en el cordón espinal cervical de pacientes con ELA. Otros autores han sugerido que la PTH está involucrada en la patogénesis de esta enfermedad (10), así como algunos virus, entre

ellos, el de la polio y herpes simple, entre otros. Sin embargo, la relevancia de estos hallazgos en la etiología de la ELA, permanece desconocida.

- Neurotrasmisores

En reportes recientes, se ha sugerido la posibilidad de función anormal de neurotrasmisores en pacientes con ELA, encontrando Nagata y col. (36), disminución de los sitios receptores muscarínicos en las astas ventrales de la médula espinal de los pacientes con ELA.

Trauma de las extremidades, fracturas o enfermedades del esqueleto, previas; daño mecánico y shock eléctrico, se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con ELA que en grupos control (45, 46). Sin embargo, la importancia exacta de estos factores en relación con la enfermedad, se desconoce.

Alteraciones endócrinas, en los ácidos nucleicos, propiedades de la membrana, neoplasias, y transporte axonal han sido también estudiados por otros autores en busca de la importancia que pudieran tener en la etiología de esta enfermedad.

Estudios de laboratorio

La falta de un marcador bioquímico específico para la ELA, frecuentemente hace difícil la elaboración de un diagnóstico temprano de esta enfermedad (2); no obstante, el diagnóstico puede apoyarse, por la evidencia de denervación con reinervación, en grupos musculares de dos o más extremidades en los estudios de electrofi-

siología; asimismo, se observa una disminución en la respuesta a estimulación nerviosa repetitiva (32), e importante alteración en la transmisión, a través de uniones neuromusculares inmaduras (2), que se correlacionan con una rápida progresión de la enfermedad y con el grado de atrofia muscular (33).

Se observa una elevación leve a moderada, en la actividad de CPK sérica en 35-100% de los pacientes con ELA, y se correlaciona con la debilidad muscular axial y con la atrofia muscular, pero no con la duración o el índice de progresión de la enfermedad (34). Recientemente se ha descrito en más de la mitad de los pacientes con ELA, elevación de la isoenzima CPK(MB), tradicionalmente considerada isoenzima cardíaca. Su presencia se ha correlacionado con fosfatasa alcalina positiva en biopsia muscular, que indican regeneración y pueden ser indicativas de una progresión más lenta en la enfermedad.

### Tratamiento

La mayoría de los intentos terapéuticos en la ELA, han tenido poco éxito; entre ellos, vitamina E, D, B12, penicilamina (47 y otros agentes quelantes; amitriptilina y L-dopa; extracto de pancreatina; los antivirales, amantadina isoprinosine, idoxuridina y guanidina (2). Tampoco se han obtenido buenos resultados con factor transfer, interferón, lecitina, testosterona y naloxona (2). La plasmaféresis ha sido también inefectiva (50, 51). En un estudio con gangliosidos de cerebro de bovino, en el que se administró 40 mgs. diariamente

durante 6 meses, no se obtuvieron resultados satisfactorios (48, 49).

Más recientemente, la TRH ha demostrado producir en forma transitoria, mejoría de las funciones de NMS y NMI en aproximadamente 50% de los pacientes con ELA, cuando se administra a dosis en aumento por infusión intravenosa en 1-5 hrs. o en bolo único intratecal (52, 53). El mecanismo exacto de acción se desconoce, así como el efecto que puede tener largo plazo, en el curso clínico de esta enfermedad.

Otros agentes que están siendo estudiados para evaluar su efecto en el tratamiento de la ELA, son: ciclosporina, bromocriptina, octacosanol y hormona estimulante de los melanocitos.

En el manejo del paciente con ELA, es además de primordial importancia el apoyo psicológico para la depresión, que generalmente se presenta en la enfermedad, y de ser necesario medicamentos antidepressivos.

### Pronóstico

Aunque la evolución tiende a ser en forma inexorable hacia la muerte, en uno o cinco años (54) entre 14 y 39% de los casos (55, 56, 57), aproximadamente 10% vive más de 10 años, y sólo unos pocos casos sobreviven 20 años o más después del inicio de los síntomas.

### Antecedente

Debido a que en la literatura nacional no existen estudios de las características clínicas y demográficas de la ESCLEROSIS LATERAL



AMIOTROFICA, basados en un grupo importante de sujetos con esta enfermedad; realizamos esta investigación retrospectiva abierta, para determinar las características clínicas y demográficas de los sujetos con esta enfermedad, que han sido atendidos en El INNN en los últimos 20 años, y comparar nuestros resultados con los publicados en otras poblaciones.

### Hipótesis

Se trabajó bajo la hipótesis, de que el comportamiento clínico y demográfico de los enfermos con ELA registrados en el INNN durante el periodo de 1970 a 1990, no difiere del observado en otras poblaciones (control histórico).

### Material y método

Se revisaron en forma retrospectiva y abierta los expedientes clasificados con diagnóstico de ELA por el archivo del INNN en los últimos 20 años (ICD.9 = 335.2).

Los criterios de inclusión fueron:

- Curso progresivo de la enfermedad
- Evidencia de daño de neurona motora superior e inferior en una o más extremidades.
- Funcion normal de esfínteres y de movilidad ocular.
- Exclusión de otras patologías por TAC, IRM, y RX.

Además, se tomó en cuenta: evidencia electromiográfica de denervación, reinervación e irritabilidad de neurona motora y conducción nerviosa motora y sensorial normal.

### Definición

Se define a la esclerosis lateral amiotrófica, (ELA) como una enfermedad progresiva con signos de degeneración del sistema motor, que incluye:

1. Afección de neurona motora superior, caracterizada por:
  - Espasticidad y/o reflejos de estiramiento muscular (REM) incrementados en uno o más grupos musculares.
  - Respuesta plantar extensora en el curso de la enfermedad.
2. Afección de neurona motora inferior, caracterizada por:
  - Debilidad y atrofia muscular.
  - Evidencia electromiográfica de denervación aguda y/o crónica.

La enfermedad de neurona motora inferior a su vez, la subdividimos en tres subgrupos:

- 2A. Afección de un grupo muscular principal.
  - 2B. Afección de dos grupos musculares principales, inervados por neuronas motoras del mismo nivel del cordón espinal.
  - 2C. Afección de por lo menos dos grupos musculares importantes inervados por neuronas motoras de diferente nivel del cordón espinal y tallo cerebral.
3. Exclusión de otras patologías que expliquen mejor los signos y síntomas, con la utilización de gabinete, como: TAC, IRM, mielografía y RX de columna cervical.

En base a la clasificación anterior, la certeza diagnóstica se estableció como:

Definida (1 + 2C)

Probable (1 + 2B + 3)

Posible (1 + 2A, 1 + 2B)

La duración de la enfermedad se determinó como el tiempo en meses o días, de la fecha del primer examen neurológico a la fecha en que el sujeto notó el primer síntoma.

El sitio de inicio, se definió como el área anatómica en la que apareció el primer signo o síntoma, y se clasificó de la siguiente manera:

1. Bulbar (disartria, disfagia)
2. Espinal.
  - a) Hombro (debilidad y atrofia del hombro).
  - b) Miembro superior (debilidad, atrofia, incoordinación de la mano).
  - c) Miembro inferior (dificultad para caminar).
  - d) Otro (Disnea, dificultad para nadar, etc.).

El grado de incapacidad se estableció en base a la funcionalidad del lenguaje, deglución, respiración, marcha y fuerza muscular.

A su vez, el lenguaje, deglución y la fuerza muscular se midieron con una escala de 0 a 4; la respiración de 0 a 2, y la marcha de 0 a 6, que se detallan en las tablas 3, 4, 5, 6, con un máximo de 28 puntos.

La sobrevida calculada en meses (valor Q), se estableció al aplicar la fórmula siguiente:

"Valor Q (meses) = 28 - Escala de ELA/tasa de ELA"; donde la escala de ELA es la puntuación en base a la funcionalidad; la tasa

de ELA = "Escala de ELA/duración"; y la duración se considera, desde la fecha del primer síntoma hasta el primer examen neurológico.

### Resultados

El total de expedientes revisados fue 247; correspondiendo al sexo masculino 143 (57%) y al femenino 104 (42.11%) (ver gráfica 2). La comparación en la proporción de sujetos masculinos y femeninos, fue estadísticamente significativa ( $\chi^2 = 4.9801$ ;  $p < .02$ ), por lo que concluimos que hay influencia del sexo sobre la enfermedad. La edad promedio global (gráfica 9), fue de 48.22. Para los hombres 49.97, con una D.S. de 13.97; y para las mujeres de 45.81, con una D.S. de 13.42. La edad de inicio total (gráfica 10) fue de 45.98. Para el sexo masculino de 47.92, con una D.S. de 14.52; y para el sexo femenino de 43.91, con una D.S. de 13.58.

La edad de inicio promedio de acuerdo al grado de certidumbre fue: 45.93% para el grupo definido, 46.5% para el grupo probable, y 45.75% para el grupo posible (gráfica 41).

De acuerdo al grado de certidumbre, la población estudiada se distribuyó de la manera siguiente: el 88.2% correspondió al grupo clasificado como definido, el 10% al probable y 1.8 al posible (gráfica 1).

En relación al sitio de inicio, la distribución en general fue de la siguiente manera: Miembros inferiores 44.53%, Miembros superiores 33.2%, Bulbar 19.84% y otro 2.02% (ver gráfica 13). La distribución por sexo, fue: para el inicio bulbar, 89.8% para los

hombres y 10.2% para las mujeres. La comparación en la proporción de hombres y mujeres en el sitio de inicio bulbar, fue estadísticamente significativa ( $X^2 = 126.72$ ;  $p < 0.00001$ ) (gráfica 14).

Para el inicio en hombro, la distribución fue de 60.2% para los hombres y 40.7% para las mujeres; al comparar la proporción entre hombres y mujeres, para valorar si la diferencia en el sitio de inicio en hombro, era significativa, encontramos que también fue estadísticamente significativa ( $X^2 = 7.60$ ;  $p < 0.005$ ) (ver gráfica 14). Para el inicio en miembros superiores, fue de 51.2 para los hombres, y 48.7 para las mujeres. En este grupo no hubo diferencia estadística significativa, al igual que en el sitio de inicio en miembros inferiores, en el que se obtuvo: 50% para los hombres y 50.8% para las mujeres. En sitio de inicio, otro, el 100% correspondió al sexo masculino. La clasificación de sitio de inicio en función de certeza diagnóstica, fue de la manera siguiente: para el inicio en miembros inferiores: 45.7% para el grupo definido, 45.5% para el grupo probable, y 25% para el posible. Para el inicio en miembros superiores: 32.6% para el

#### ESCALA DE DISFUNCION

a)	Deglución	46.56% (0)
		4.05% (1)
		21.05% (2)
		15.79% (3)
		12.55% (4)
b)	Respiración	85.2% (0)

		4.86%	(1)
		9.72%	(2)
		0.40%	(3)
		0.00%	(4)
c)	Marcha	15.38%	(0)
		3.64%	(1)
		13.77%	(2)
		39.61%	(3)
		8.1%	(4)
		6.1%	(5)
		13.4%	(6)
d)	Fuerza Musc.	7.6%	(0)
		5.05%	(1)
		30.77%	(2)
		37.65%	(3)
		7.69%	(4)

Ver gráficas 21, 22, 23 y 24, y tablas 3, 4, 5, 6, 7 y 8).

grupo definido, 40.9% para el grupo probable y 25% para el grupo definido. Para el inicio en hombro: 1.8% para el grupo posible, 0% para el probable y 25% para el grupo posible. Para el inicio bulbar: 20.4% para el grupo definido, 13.6% para el probable y 25% para el grupo posible. Y para el sitio de inicio en otro: 0.9% para el definido, y 0% para el probable y posible (gráficas 27, 28, 29, 30 y 31).

En los 247 pacientes estudiados, encontramos afección progresiva de neurona motora superior, en: 98.6% del grupo definido, 100% del grupo probable, y 100% del grupo posible (gráfica 32).

La afección de neurona motora inferior por certeza diagnóstica, se distribuyó de la manera siguiente: 2A, con 0.5% para el grupo definido y 0 por ciento para los otros dos grupos; 2B, con 10% para el grupo definido y 0% para el probable y posible; y 2C, con 88.2% para el grupo definido, y 100% para el grupo probable y posible (gráficas 33, 34 y 35).

Encontramos normalidad en sensibilidad, esfínteres y movimientos oculares, en 52.9% del grupo definido, 45.5% del grupo probable y 75% del grupo posible (gráfica 37). La mielografía fue normal en 63.8% del grupo definido, 59.1% del grupo probable y 100 en el posible (gráfica 36). La Rx de columna cervical fue normal en 71% del grupo definido, 81.8% del grupo probable y 100 en el grupo posible (gráfica 38). La velocidad de conducción nerviosa fue normal en 63.8% del grupo definido, 63.6% del grupo probable y 50% del grupo posible (gráfica 39). La electromiografía se encontró normal en 67.9% del grupo definido, 68.2% del grupo probable y 50% del grupo posible (gráfica 40).

De la población estudiada, se observó que el 13.8% del grupo, cuyo diagnóstico de ELA fue definido, mostraron antecedentes de Diabetes Mellitus en los familiares; y en el grupo de ELA probable, el 18.2% de los pacientes, presentaron antecedentes familiares positivos para Diabetes Mellitus. En el subgrupo posible, no se encontraron antecedentes familiares de Diabetes Mellitus. En los

dos grupos de grado de certeza, donde encontramos resultados positivos (definido y probable), comparamos la proporción, para valorar si las diferencias eran significativas; la comparación en la proporción de positividad de antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, no fue estadísticamente significativa ( $X^2 = 0.7202$ ) (gráfica 4).

Los antecedentes familiares de ELA, sólo fueron positivos en el grupo definido (2.3) (gráfica 5).

Entre los antecedentes personales investigados, los traumatismos representaron el 29% para el sexo masculino y el 9% para el sexo femenino; la Diabetes Mellitus, el 1% para los hombres y 0% para las mujeres, y el alcoholismo se encontró en 26% de los hombres y 2% de mujeres. A su vez, el alcoholismo en los grupos de grado de certeza se encontró positivo en 15.8% para el grupo definido, 18.2% para el grupo probable y en 0% para el grupo posible.

Los antecedentes personales de Diabetes Mellitus fueron asimismo, sólo positivos en el grupo definido (0.9%).

El seguimiento en años de nuestros enfermos fue en total de 2.24; 2.05 para el sexo masculino y 2.5 para el sexo femenino.

El tiempo de duración, fue de 2.28 años en el grupo de certeza, 2.01 en el grupo probable, y 1.3 en el grupo posible.

Se obtuvo una sobrevida media calculada de 45.33 meses, con una D.S. de 104.77, una mínima de 0 y máxima de 1296 meses (tabla 1).



La frecuencia anual de los pacientes con ELA, en el INNN en los años de 1970 a 1990, tuvo un rango de 5 a 21 pacientes, con una media de 14. Por medio de una regresión lineal, se observó una tendencia al incremento de la enfermedad, en este periodo de años, con una correlación de 0.509, pendiente de 0.358, y una intersección de -15.84.

La extrapolación para 1990 fue de 16.36; para 1991 de 16.72 y para 1992 de 17.084.

### Discusión

Al analizar nuestros resultados, encontramos en la distribución por sexo, predominio del sexo masculino sobre el femenino, como se observa en otras poblaciones estudiadas. En relación a los antecedentes personales, de igual manera a lo que se ha reportado en otros estudios, encontramos positividad para traumatismos, en ambos sexos, con predominio del masculino, en relación al femenino (29% y 9%, respectivamente); así como un franco predominio de alcoholismo en los varones.

La edad promedio y la edad de inicio de nuestros enfermos, fue menor que la reportada en otras poblaciones, con una diferencia de aproximadamente 15 a 21 años (gráficas 11 y 12), con menor edad de inicio para las mujeres. Al comparar nuestros datos con los de otras poblaciones, no fue posible obtener la validez estadística, ya que desconocemos las desviaciones estándar de cada grupo. El sitio de inicio en nuestro grupo de enfermos, fue de predominio en extremidades, como en otros grupos estudiados, sin una diferencia

significativa entre extremidades superiores e inferiores. De igual forma, el tiempo de seguimiento de nuestros pacientes fue similar al de otras poblaciones.

En la población del INNN, la incidencia anual de ELA por 100,000, fue de 14.40 que al compararla con la de otros estudios (gráfica 2) es muy elevada, quizá debido a que nuestra fuente proviene de un grupo selecto de enfermos neurológicos y la de otros estudios, de poblaciones abiertas.

Suponiendo que el número de enfermos con ELA del INNN fueron todos los vistos en el país, obtendríamos una incidencia calculada de 0.308 por 100,000 h., para una población de 80'000,000 que consideramos una cifra subestimada; ya que, no se toma en cuenta el resto de casos de casos de ELA que existen en el total de la población. En este sentido, se realizó un cálculo, donde se consideró el total de los pacientes con ELA en el país, como 10 veces mayor al número registrado en el INNN, y se obtuvo una incidencia por 100,000 h. de 3.08. Por lo tanto, se supone que la incidencia de ELA en el país debería estar entre estas dos cifras (.308 y 3.08) y que la incidencia de ELA en México es igual o mayor que en otros grupos (gráficas 19 y 20).

### Conclusiones

De las características clínicas y demográficas de los casos de ELA registrados en el INNN, durante el periodo comprendido entre 1970 y 1990, únicamente dos difirieron de las reportadas en estudios previamente realizados.

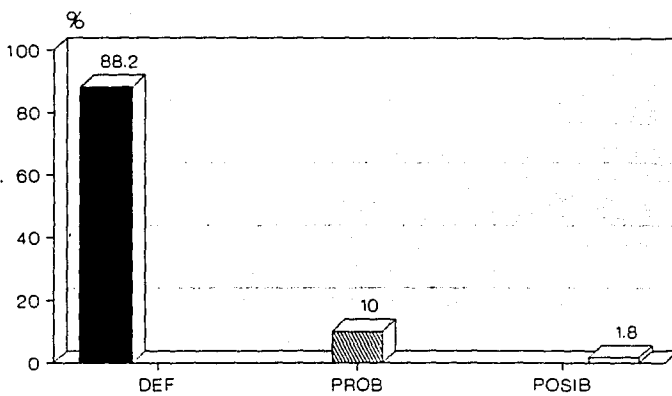
Los pacientes del INNN con esta enfermedad tuvieron:

1. Edad promedio menor que la de otras poblaciones reportadas.
2. Edad de inicio menor que la que se reporta en otros estudios.

A pesar de estas diferencias, el comportamiento clínico de la enfermedad de estos pacientes fue similar al observado en otras investigaciones.

El significativo porcentaje que la ELA representó en la población del INNN durante el periodo de estudio (primera causa de hospitalización para estudios de investigación), y la importancia que el Instituto tiene en la cobertura de las enfermedades neurológicas en el país, permiten hacer la siguiente consideración: la incidencia de ELA en México es más elevada de lo que se ha sugerido en otros estudios.

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA CERTEZA DIAGNOSTICA

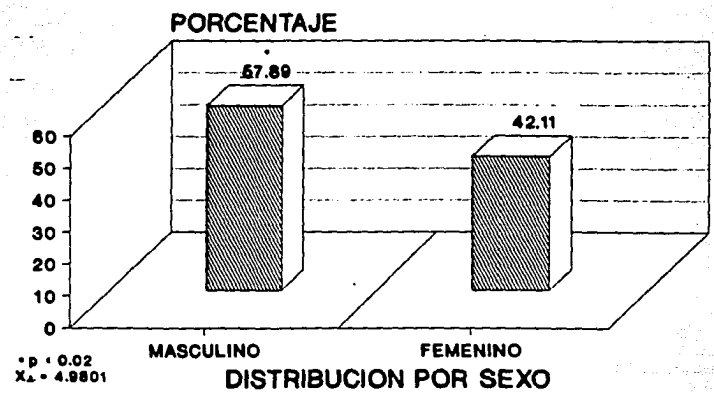


GRADO DE CERTIDUMBRE

OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 1

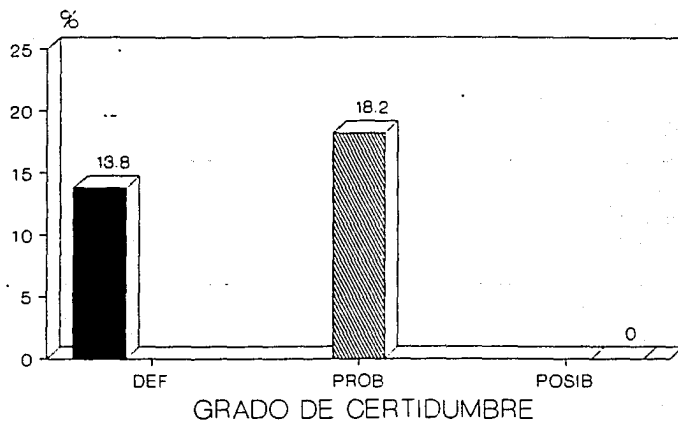
# ENFERMEDAD DE NEURONA MÓTORA DISTRIBUCION POR SEXO (n = 247)



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 2

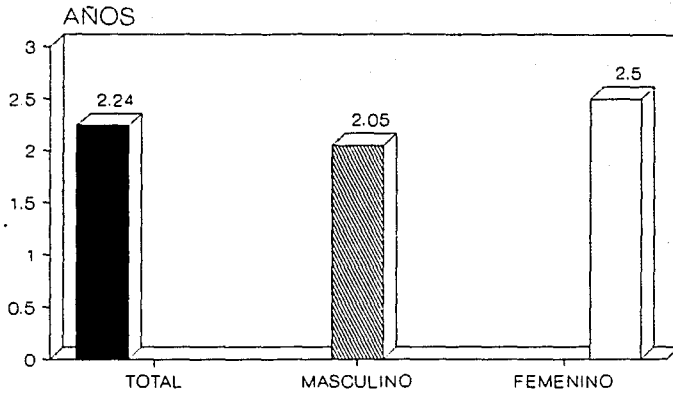
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES FAMILIARES:D.M.



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 4

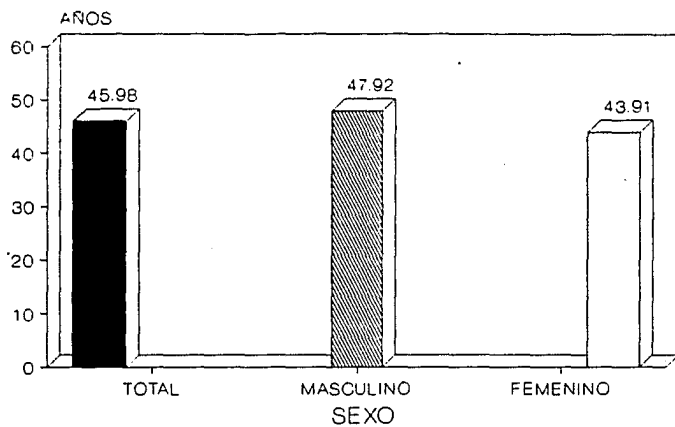
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA SEGUIMIENTO EN AÑOS



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 3

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EDAD DE INICIO PROMEDIO

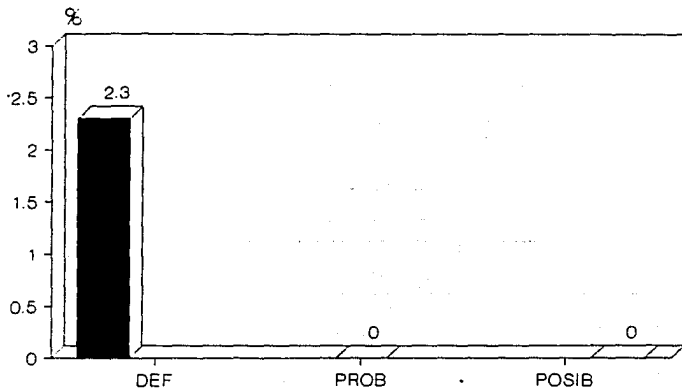


Otero/Gonzalez, 1991

GRAFICA 10



## ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES FAMILIARES:ELA

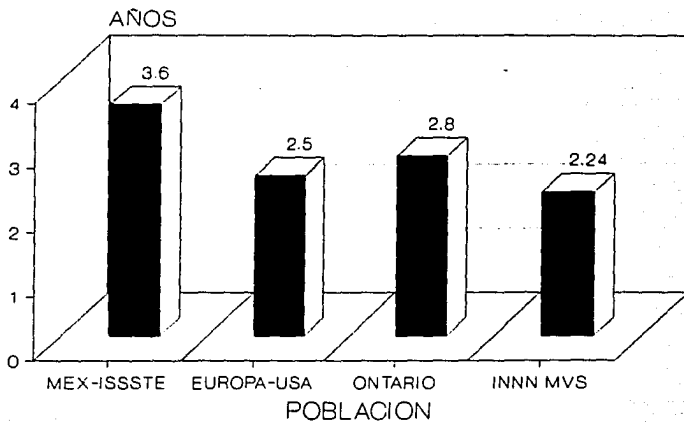


GRADO DE CERTIDUMBRE

GRAFICA 5

OTERO/GONZALEZ 1991

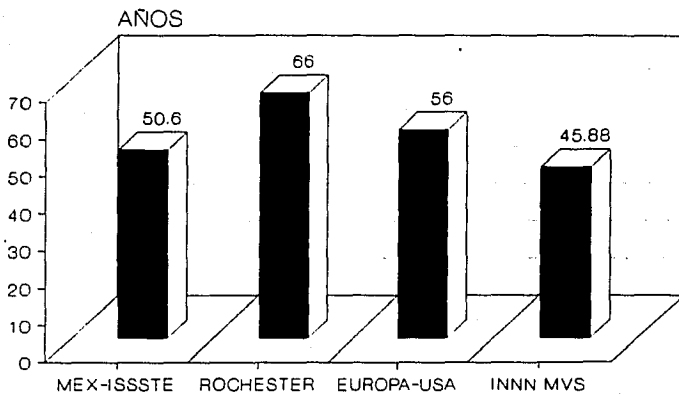
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA SEGUIMIENTO EN AÑOS



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 6

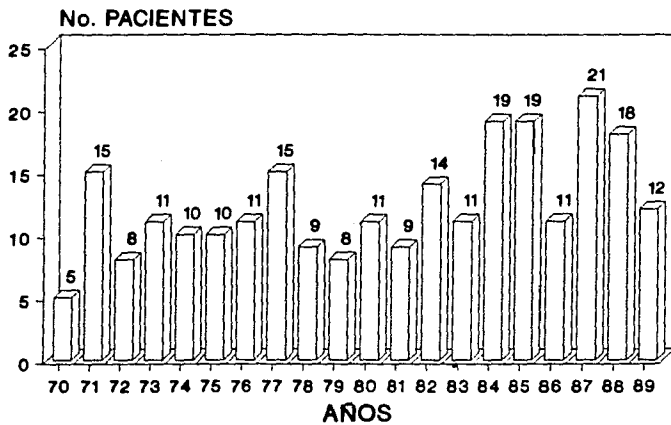
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EDAD PROMEDIO DE INICIO



OTERO/GONZALEZ 1991

POBLACION  
GRAFICA 7

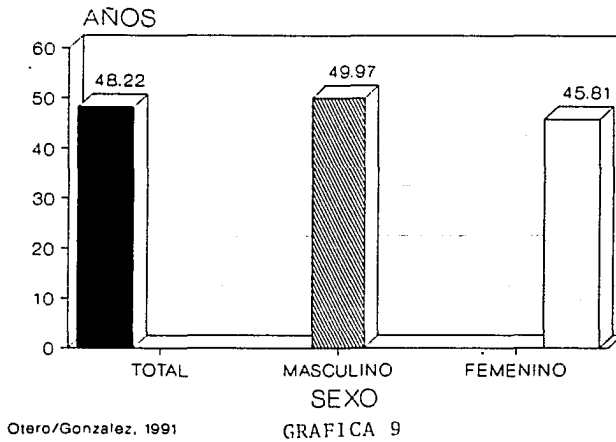
# FRECUENCIA ANUAL DE PACIENTES CON ELA (INNN)



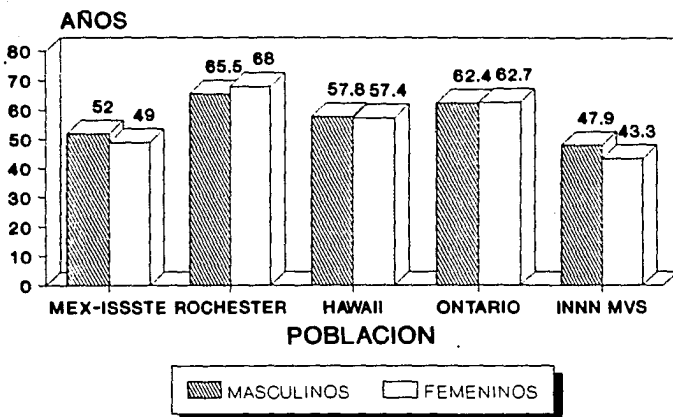
OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 8

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EDAD PROMEDIO



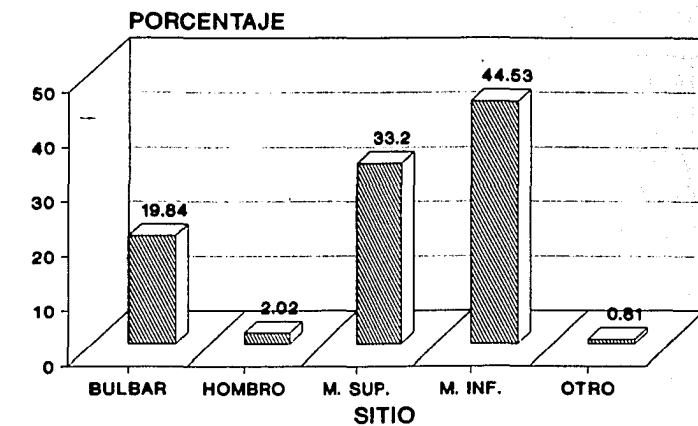
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EDAD PROMEDIO DE INICIO POR SEXO



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 11

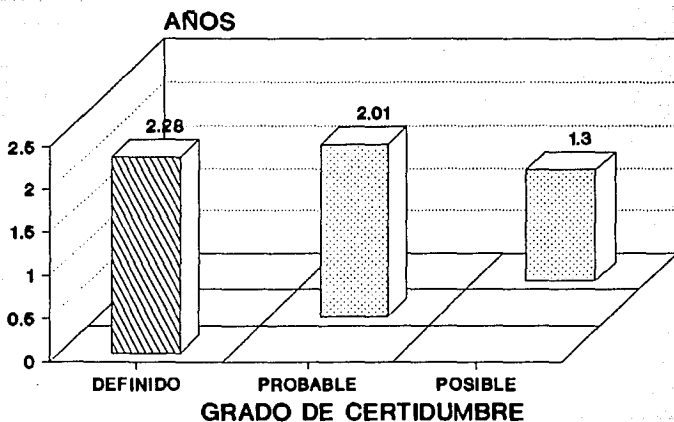
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA SITIO DE INICIO (N=247)



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 12

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA CERTeza DX./EVOLUCION PREVIA

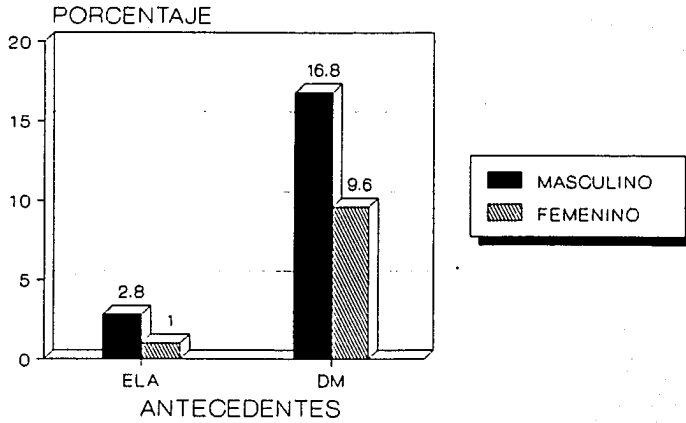


OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 14



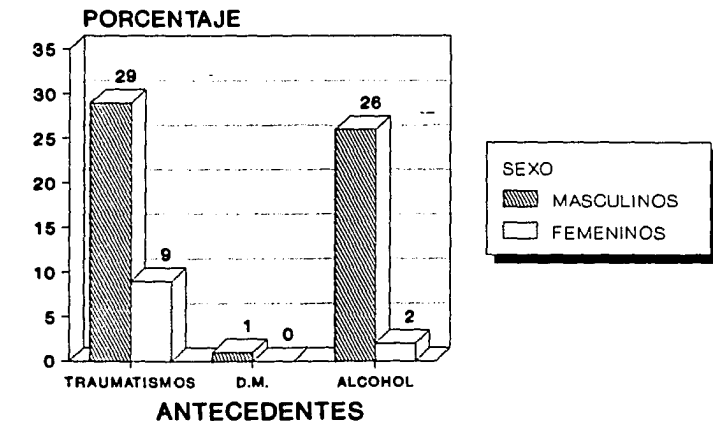
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES FAMILIARES (N=247)



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 15

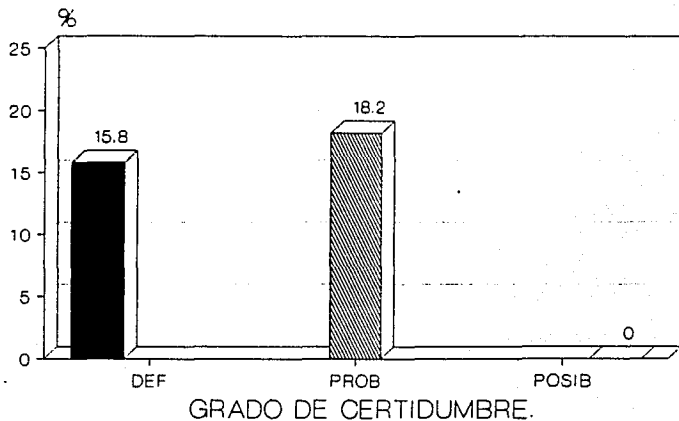
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES PERSONALES



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 16

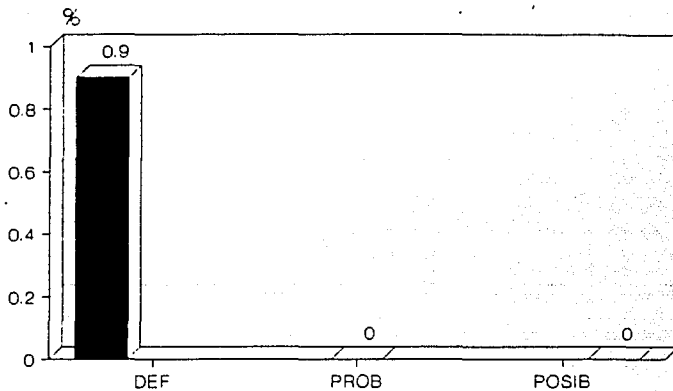
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES PERSONALES:ALCOHOLISMO



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 17

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA ANTECEDENTES PERSONALES:D.M.

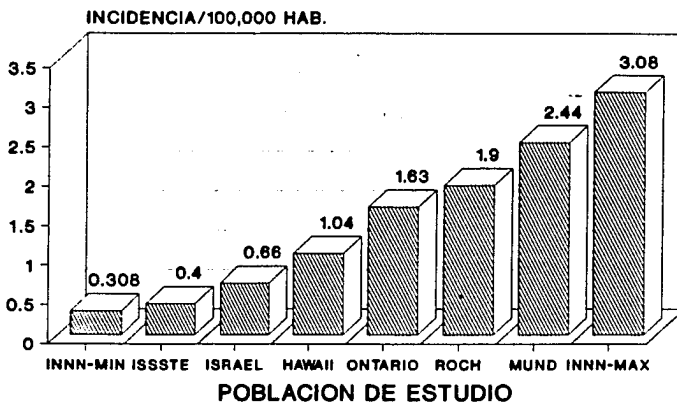


GRADO DE CERTIDUMBRE.

OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 18

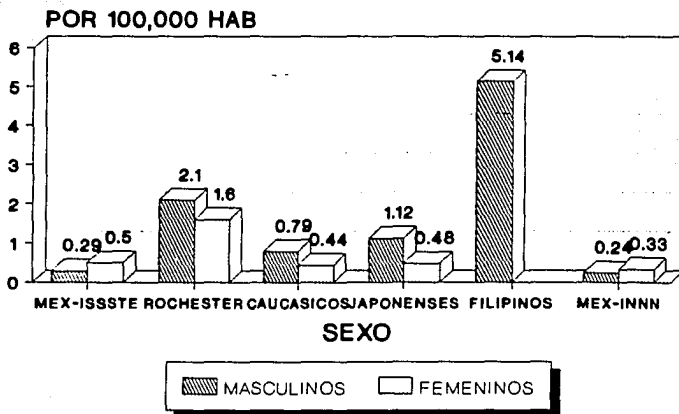
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 19

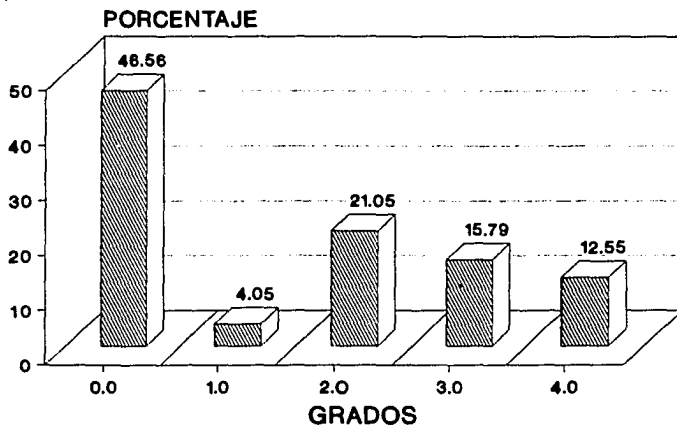
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA INCIDENCIA POR SEXO



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 20

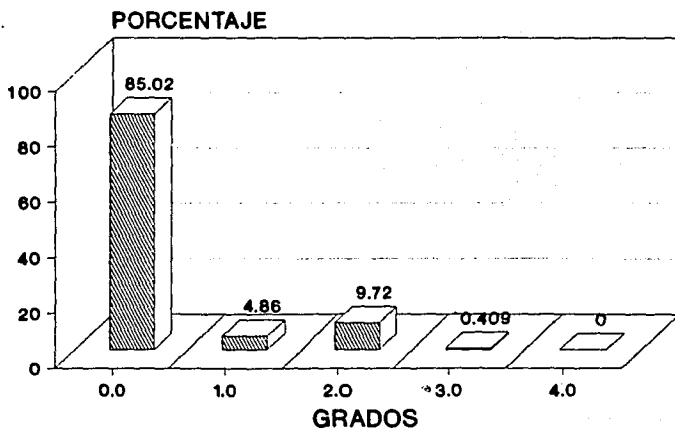
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) ALTERACION DE LA DEGLUCION



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 21

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) ALTERACIONES RESPIRATORIAS

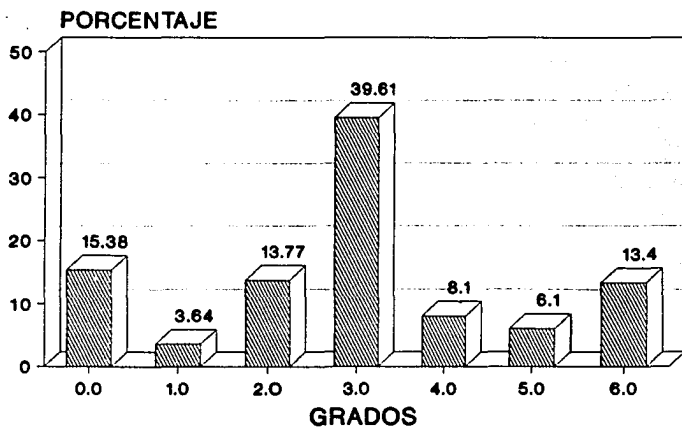


OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 22



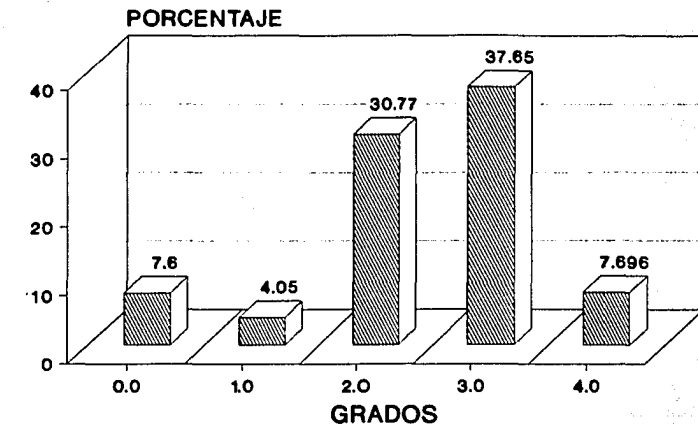
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) ALTERACIONES DE LA MARCHA



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 23

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA EXPLORACION FUERZA

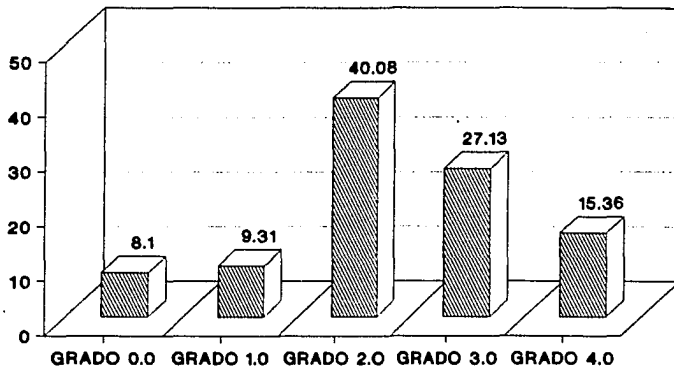


OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 24

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA FUERZA MIEMBROS SUPERIORES

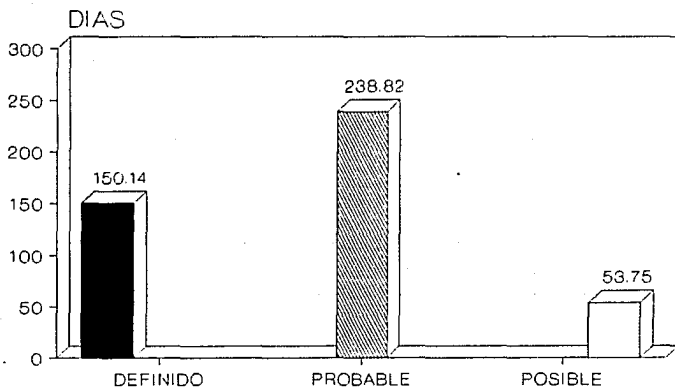
PORCENTAJE



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 25

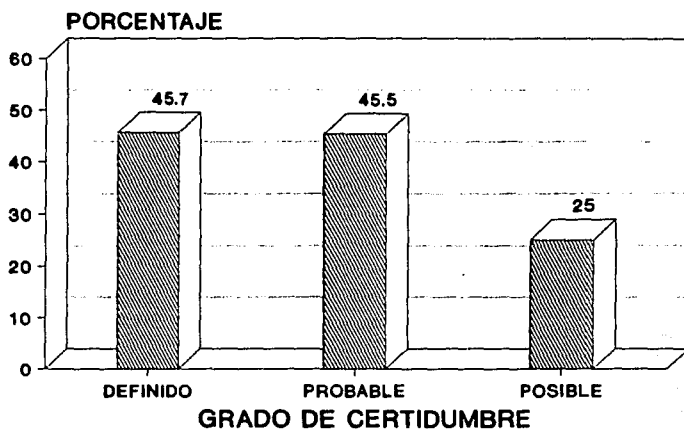
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA CERTEZA DX./TIEMPO DE SEGUIMIENTO



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 26

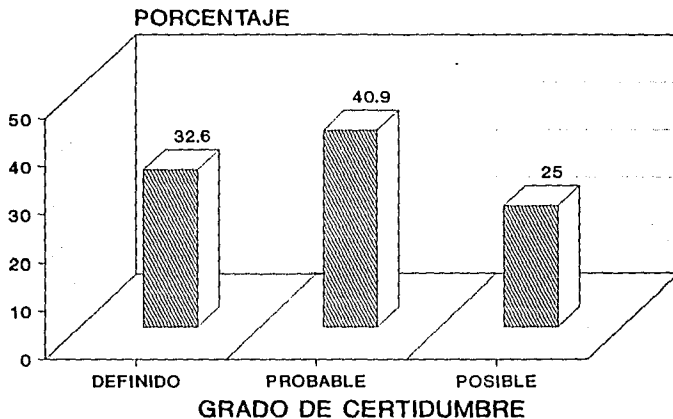
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) CERTeza DX/ INICIO EXTREM. INFERIORES



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 27

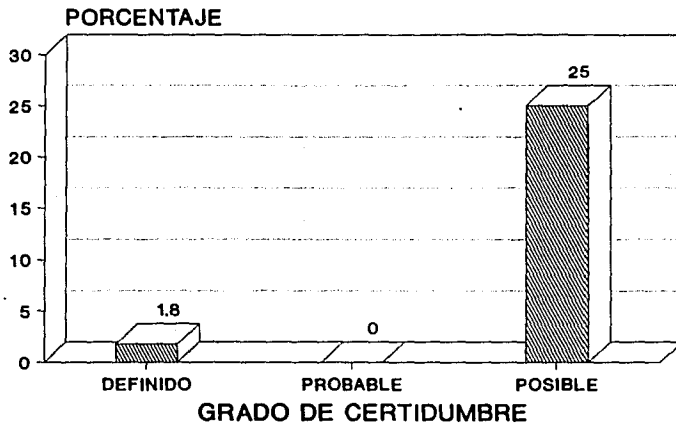
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTeza DX/ INICIO EXTREM. SUPERIORES**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 28

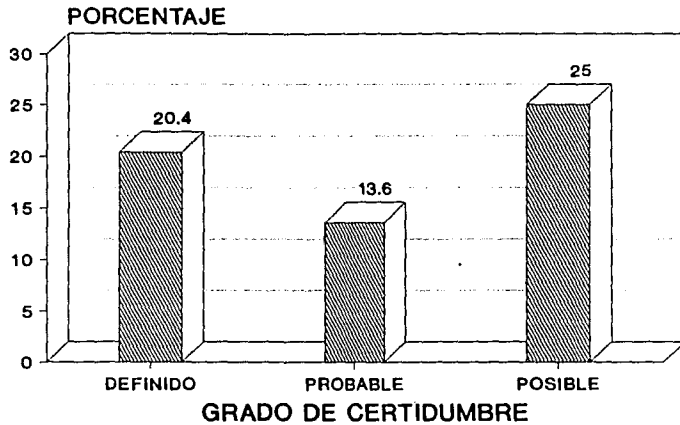
# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) CERTEZA DX/ INICIO HOMBRO



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 29

# ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) CERTeza DX/ INICIO BULBAR

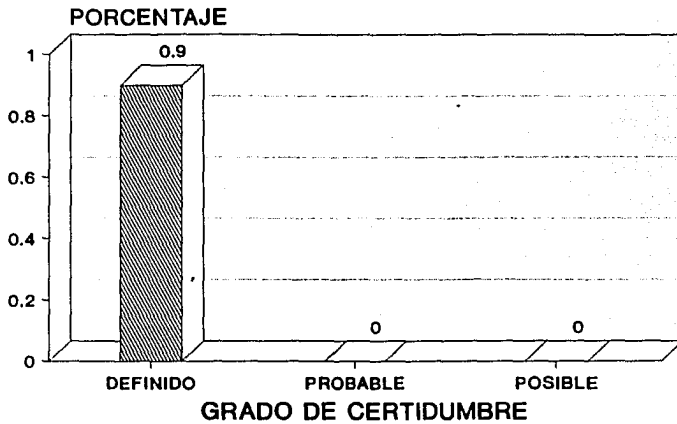


OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 30



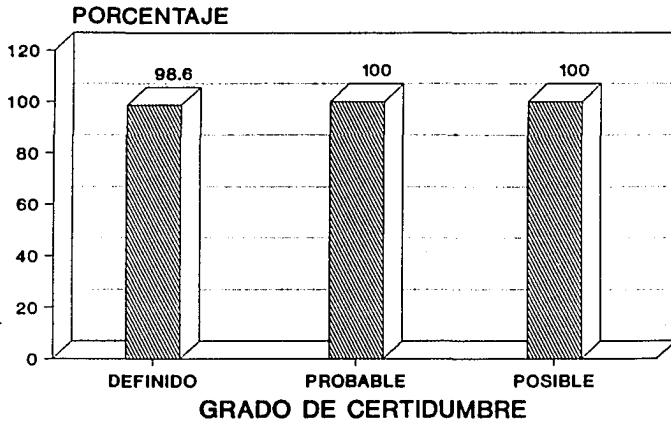
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ INICIO OTROS**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 31

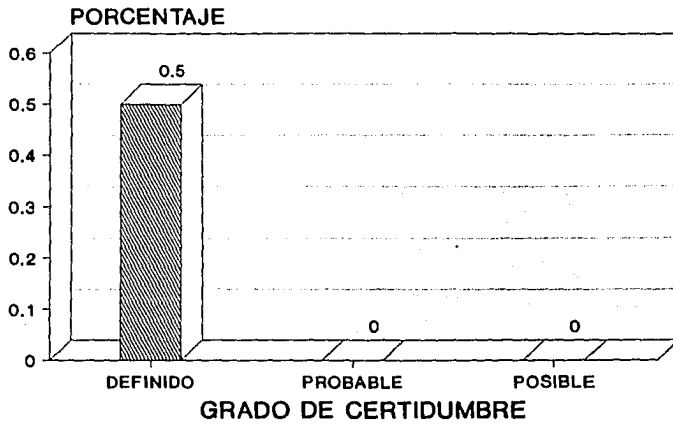
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ PARALISIS PROGRESIVA**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 32

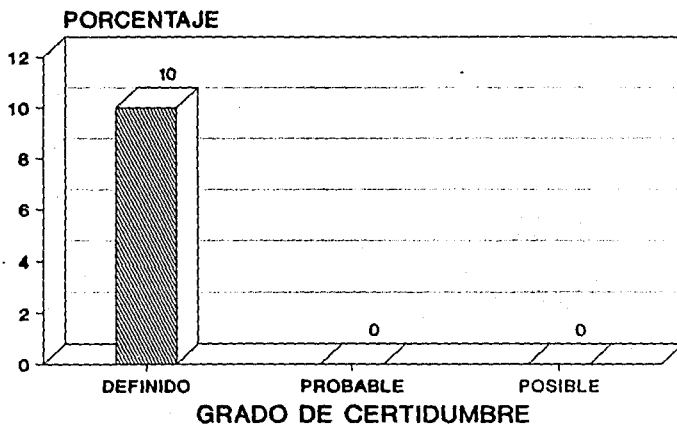
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTeza DX/ NEURONA MOTORA INF. 2A**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 33

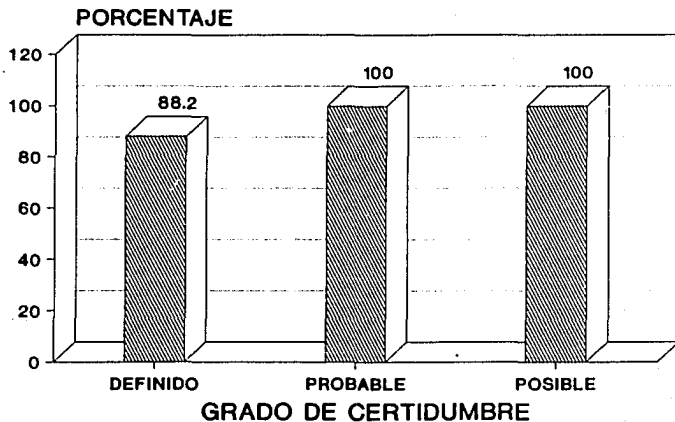
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTeza DX/ NEURONA MOTORA INF. 2B**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 34

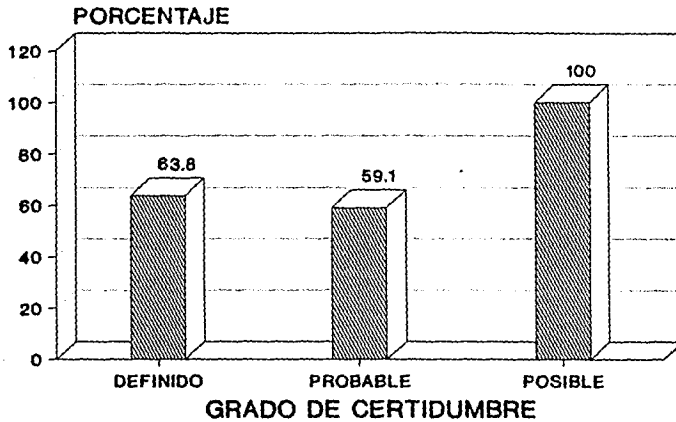
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ NEURONA MOTORA INF. 2C**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 35

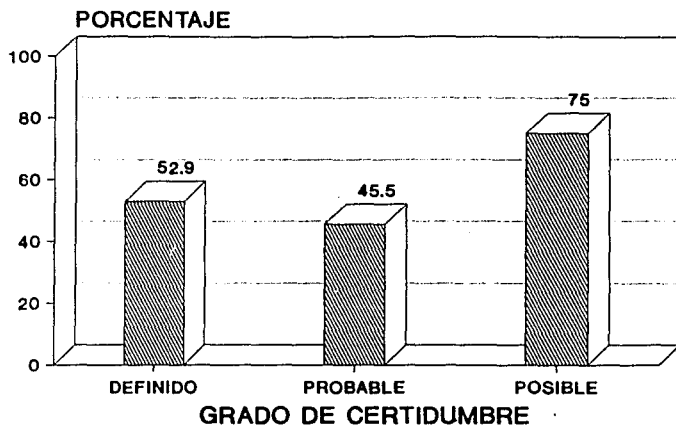
### ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247) CERTeza DX/ MIELOGRAFIA NORMAL



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 36

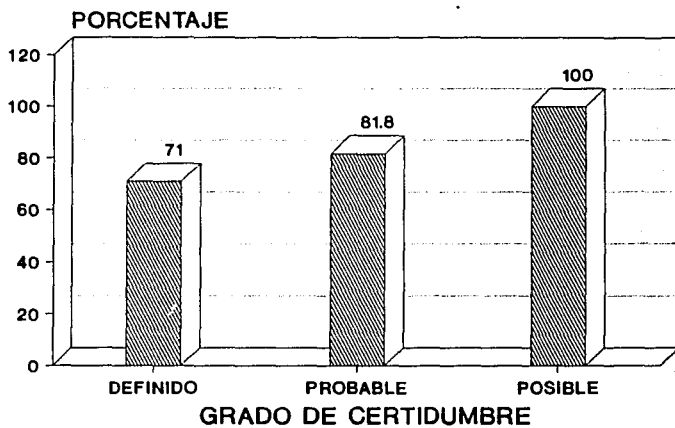
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ NORMAL OVS**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 37

**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ RX.COL. NEG**

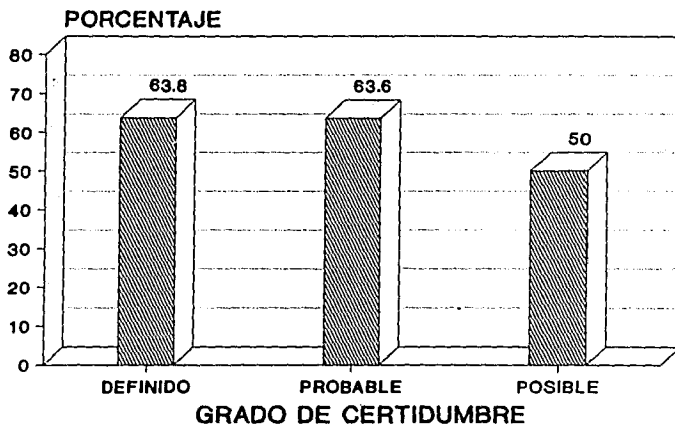


OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 38



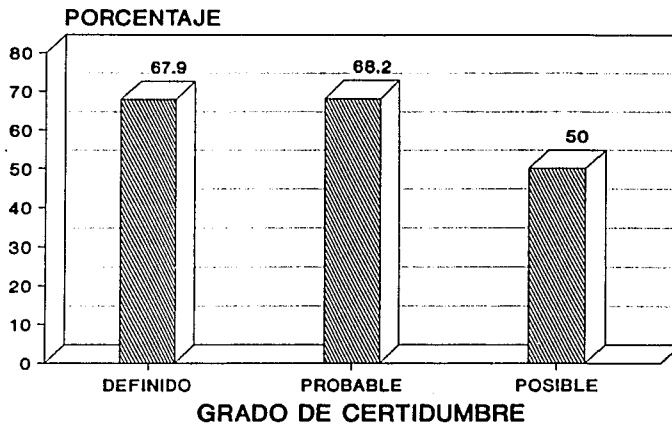
**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTEZA DX/ VEL. COND. NERV.NEG.**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 39

**ENFERMEDAD DE NEURONA MOTORA (N=247)  
CERTeza DX/ E.M.G. ANORMAL**



OTERO/GONZALEZ 1991

GRAFICA 40

**SOBREVIDA CALCULADA  
EDAD DE INICIO**

	<u>MEDIA</u>	<u>D.S.</u>	<u>MIN.</u>	<u>MAX</u>
<b>EDAD DE INICIO (años)</b>	45.98	14.3	13	77
<b>DURACION (meses)</b>	25.80	26.4	0.1	157
<b>ESCALA ELA</b>	13.77	6.03	1.0	28
<b>TASA ELA</b>	2.87	5.43	.03	26.19
<b>VALOR Q (meses)</b>	45.33	104.77	0	1296

TABLA 1

OTERO/GONZALEZ 1991.

## CERTEZA DIAGNOSTICA

DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE
1 + 2C	1 + 2B + 3	1 + 2A 1 + 2B

TABLA 2

OTERO/GONZALEZ 1991.

## INCIDENCIA DE ELA EN DISTINTAS POBLACIONES

FUENTE	AÑOS	LUGAR	POBLACION	TOTAL	INCIDEN/AÑO 100,000
STEVEN	25-77	ROCHESTER	36,665	35	1.76
GUDMUNDSSON	54-63	ICELAND	187,200	24	0.76
CENDROWSKI	55-65	POLONIA	2,547,736	56	0.22
KAHANA	60-70	ISRAEL	2,360,066	185	0.78
BREWIS	55-61	ENGLAND	71,000	5	1.00
MATSUMOTO	52-69	HAWAII	632,772	118	1.04
KURLAND	25-64	ROCHESTER	30,000	17	1.34
ZACK	68-75	LEHIGH Co	255,304	31	1.32
LOREZ	51-67	NW SUIZA	300,000	89	1.40
ROSATI	65-74	SARDINIA	1,494,084	96	0.64
OLIVARES	62-69	MEX-ISSSTE	494,059	16	0.40
PRESENTE ESTUDIO	70-90	MEX-INNN	85,656	247	14.40

TABLA 3

OTERO/GONZALEZ 1991.

# ESCALA DE FUNCIONALIDAD LENGUAJE

- 0.- NORMAL
- 1.- DISARTRIA LEVE.
- 2.- DISARTRIA MODERADA
- 3.- DISARTRIA SEVERA.
- 4.- LENGUAJE IMPOSIBLE DE ENTENDER.

TABLA 4

OTERO/GONZALEZ 1991.

# ESCALA DE FUNCIONALIDAD

## DEGLUCION

- 0.- NORMAL
- 1.- DISFAGIA LEVE.
- 2.- DISFAGIA MODERADA
- 3.- DISFAGIA SEVERA.
- 4.- ALIMENTACION POR SNG

TABLA 5

OTERO/GONZALEZ 1991.

# ESCALA DE FUNCIONALIDAD

## MARCHA

- 0.- NORMAL
- 1.- ANORMAL PERO SIN AYUDA
- 2.- INVARIABLEMENTE USA BASTON
- 3.- NECESITA ESTABILIZACION PARA  
CAMINAR [ANDADERA]
- 4.- INCAPAZ DE CAMINAR, NECESITA  
AYUDA PARA PERMANECER DE PIE

TABLA 6

OTERO/GONZALEZ 1991.



# ESCALA DE FUNCIONALIDAD

## RESPIRACION

- 0.- NORMAL
- 1.- DISNEA CON EL EJERCICIO
- 2.- DISNEA DE REPOSO

TABLA 7

OTERO/GONZALEZ 1991.

# ESCALA DE FUNCIONALIDAD FUERZA MUSCULAR

- 1.-NORMAL
- 2.-REDUCCION DE MAS DE 25%
- 3.-REDUCCION DE MAS DE 50%
- 4.-REDUCCION DE MAS DE 75%

TABLA 8

OTERO/GONZALEZ 1991.

# ESCALA DE FUNCIONALIDAD

## MARCHA

**5.-NO CONSERVA EL EQUILIBRIO EN  
BIPEDESTACION, AUN CON AYUDA.**

**6.-NO MOVILIZA LAS PIERNAS**

**OTERO/GONZALEZ 1991.**

## REFERENCIAS BIBILOGRAFICAS

- 1.- William A. Horton, Roswell Eldridge, and Jacob A. Brody: Familial motor neuron disease: Evidence for at least three different types. *Neurology* 26: 460-465, May 1976
- 2.- Rup Tandan and Walter G. Bradley: Amyotrophic Lateral Sclerosis: Part 1. Clinical Features, Pathology, and Ethical Issues in Management. *Ann Neurol* 18:271-280, 1985
- 3.- Petersdorf RG and Brandwald E et al (eds) (1989) Degenerative diseases of the nervous system. In *Harrison's Principles, of Internal Medicine, Seccion 13*, New York: McGraw Hill
- 4.- Lawrey T, Netsky MG: Amyotrophic lateral sclerosis: clinicoanatomic study of 53 cases. *Arc Neurol Psychiatr* 69: 171-192, 1953
- 5.- Auerbac P, Crocker P: Regular involvement of Clarke's nucleus in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 39:155-156, 1982
- 6.- Mann DMA, Yates PO: Motor neuron disease: the nature of the pathogenic mechanisms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:1036-1046, 1974
- 7.- Harvey D, Torack rR, Rosenbaum H: Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 36: 615-617, 1979
- 8.- John F. Kurtzke, M.D., and Gilbert W Beebe, Ph D.: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 30:453-462
- 9.- Roxanne De Paul, M.S., James H. Abbs, Ph. Manifestations of ALS in the Cranial Motor Nerves: *Neurologic Clinics Vol 5, No2*, May 1987
- 10.- Bobowick AR, Brody JA: Epidemiology of motor neuron disease. *N Engl J Med*, 288:1047-1055, 1973
- 11.- Boman K, Meurman T: Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*, 43:489-498, 1967
- 12.- Mackay RP: Course and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*, 8:117-127, 1963

- 13.-Rosen AD: Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical features and prognosis. Arch Neurol, 35:638-642, 1978
- 14.-Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, et al: Amyotrophic lateral sclerosis: A study of its presentation and prognosis. J Neurol 232: 295-300, 1985
- 15.-Lawyer T, Netsky MG: Amyotrophic lateral sclerosis: A clinicopathologic study of fifty-three cases. Arch Neurol Psychiatry, 69:171-192, 1953
- 16.-Nobuteru Matsumoto, Robert m Worth, Leonard T, et al: Epidemiologic study of amyotrophic lateral sclerosis in Hawaii: Identification of high incidence among Filipino men. Neurology 22:934-940, 1972
- 17.-Esther Kahana, Nelly Zilber, DSc: Changes in the incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Israel. Arch Neurol 41:157-160, 1984
- 18.-Juergens SM, Kurland LT, Okazaki PHH, et al: ALS in Rochester, Minnesota. 1925-1977, Neurology 30:463-470, 1980
- 19.-Anne H. Edgar, B.A., Jacob A. Brody, Roger Detels: Amyotrophic lateral sclerosis mortality among native-born and migrant residents of California and Washington. Neurology 23: 48-51, 1973
- 20.-T.L Munsant; P.L. Andres, MS, RPT; L. Finision, et al: The natural history of motoneuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 38: 409-413, 1988
- 21., Arthur J. Hudson; Anna Davenport; Ealter J. Hader: The incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southwestern Ontario, Canada. Neurology 36: 1524-1528, 1986
- 22.-Hudson AJ: Amyotrophic lateral sclerosis and association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. Brain 104: 217-247, 1981
- 23.-Stark RJ, Kennard C, Swash M: Hand wasting in spondylotic high cord compression: an electromyographic study. Ann Neurol 9: 58-62, 1981
- 24.-Gol A, Hellbusch LD: Surgical relief of progressive upper limb paralysis in Arnold-Chiari malformation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 41: 433-437, 1978

- 25.-Garcie YA, Fleming H: Reversible corticospinal tract disease due to hyperthyroidism. Arch Neuro 34: 647-648, 1977
26. Adams CR, Ziegler DK, Lin JT: Mercury intoxication simulating amyotrophic lateral sclerosis. JAMA 250: 642-643, 1983
- 27.-Boothby JA, DeJesus PV, Rowland LP: Reversible forms of motor neuron disease: lead "neuritis" Arch Neurol 31: 18-23, 1974
- 28.-Ringel SP, Lava NS, Treihhaft MM, et al: Late-onset X linked recessive spinal and bulbar muscular atrophy. Muscle Nerve 1: 297-307, 1978
- 29.-Chokroverty S, Reyes MG, Rubino FA, Tonaki H: The syndrome of diabetic amyotrophy. Ann Neurol 2: 181-194, 1977
- 30.-Singh N, Sachdev KK, Susheela AK: Juvenile muscular atrophy limited to arms. Arch Neurol 37: 297-299, 1980
- 31.-Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al: Chronic inflammatory polyradiculopathy. Mayo Clin Proc 50: 621-637, 1975
- 32.-Denys EH, Norris FH: Amyotrophic lateral sclerosis. Impairment of neuromuscular transmission. Arch Neurol 36: 202-205, 1979
- 33.-Bernestein LP, Antel JP: Motor Neuron disease: decremental responses to repetitive nerve stimulation. Neurology (NY) 31: 202-204, 1981
34. Harrington TM, Cohen MD, Bartheson JD, Ginsburg WW: Elevation of creatine kinase in amyotrophic lateral sclerosis. Potential confusion with polymyositis. Arthritis Rheum 26: 201-205, 1983
- 35.-Koller M, Engel WK: Increase serum creatine kinase(CK) MB isozyme and alkaline phosphatase positive regenerative muscle fibers in amyotrophic lateral sclerosis (abstract) Neurology (Cleveland) 34: 84, 1984
- 36.-Rup Tandan, Walter G. Bradley: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Part 2. Etiopathogenesis. Ann Neurol 18: 419-431, 1985
- 37.-Horton WA, Eldrige R, Brody JA: Familial motor neuron disease: evidence for at least three different types. Neurology (Minneap.)26: 460-465, 1976
- 38.-Alberca R, Castilla JM, Peralta AG: Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 50: 201-216, 1981

- 39.-Estrin WJ: Amyotrophic lateral sclerosis in dizygotic twins. *Neurology (Minneap)* 26: 692-694, 1977
- 40.-McComas AJ, Upton ARMS, Sica REP: Motor neuron disease an aging. *Lancet* 2: 1474-1480, 1973
- 41.-Mann DMA, Yates PO: Lipoprotein pigments-their relationship to aging in the human nervous system. II The melanin content of pigmented nerve cells. *Brain* 97: 489-498, 1974
- 42.-Appel SH A Unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 10: 499-505, 1981
- 43.-Roelofs-Iverson RA Mudler DW, Elveback LR, et al: ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology (Cleveland)* 34: 393-395, 1984
- 44.-Roisen FJ, Bartfeld H, Donnenfeld H, Baxter J: Neuron specific in vitro cytotoxicity of sera from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 5: 45-53, 1982
- 45.-Kondo K, Tsubaki T| Case control studies of motor neuron disease. *Arch Neurol* 38: 220-226, 1981
- 46.-Kurtzke JF, Beebe GW| Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case control comparason based on ALS deaths. *Neurology (NY)* 30: 453-462, 1980
- 47.-Conradi S, Ronnevi L-O Nise G, Vesterberg O: Long term penicillamine treatment in amyotrophic lateral sclerosis with parallel determination of lead in blood, plasma and urine. *Acta Neurol Scand* 65: 203-211, 1982
- 48.-Bradley WG, Hedlund W, Cooper C, et al: A double-blind controlled trial of bovine brain gangliosides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology (Cleveland)* 34:1079-1082, 1984
- 49.-Harrington H ,Hallet M, Tyler HR: Ganglioside therapy for amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled trial. *Neurology (Cleveland)* 34: 1083-1085, 1984
- 50.-Silani V, Scarlato G, Valli G, Marconi M: Plasma exchange ineffective in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 37: 511-513, 1980
- 51.-Olarte MR, Schoenfeldt RS, McKiernan G Rowland LP: Plasmapheresis in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 8: 644-645, 1980

- 52.-Engel WK, Siddique T, Nicoloff JT: Effect on weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone, Lancet 2: 73-75, 1983
- 53.-Munsant TL, Mora JS, Robinton JE et al: Intrathecal TRH in amyotrophic lateral sclerosis| preliminary observations (abstract). Neurology (Cleveland) 34 (suppl1): 239, 1984
- 54.-V. Appel, BSN, Stewart, Smith, SH. Appel, MD: A rating Scale for Amyotrophic Lateral Sclerosis: Description and Preliminary Experience Ann Neurol 22: 328-332, 1987
- 55.-Juergens SM, Kurland LT: Epidemiology. In mulder DW: ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977. Neurology (NY) 30: 463-470, 1980
- 56.-Mudler DW, Howard FM: Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. Mayo Clin Proc 51: 537- 541,1976
- 57.-Rosen AD: Amyotrophic lateral sclerosis| clinical features and prognosis. Arch Neurol 35: 638-642, 1978