



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Comparação dos fenótipos respiratório, medular e bulbar na Esclerose Lateral Amiotrófica

Rodrigo da Silva Carvalho Mendes

Abril'2017



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Neurologia

Comparação dos fenótipos respiratório, medular e bulbar na Esclerose Lateral Amiotrófica

Rodrigo da Silva Carvalho Mendes

Orientado por:

Professor Doutor Mamede de Carvalho

Abril'2017

Resumo

Na esclerose lateral amiotrófica, observa-se variabilidade quanto ao grupo de neurónios motores predominantemente afectados, dando origem a diferentes características clínicas e de prognóstico, um tema ainda não esgotado. No nosso trabalho objetivámos, em particular, dissecar as eventuais diferenças de perda de peso em função da região anatómica inicialmente afectada pela doença, na expectativa de confirmarmos a nossa impressão de uma maior perda ponderal no grupo de doentes com início respiratório. Incluímos um grupo de 19 doentes com início respiratório (geralmente corresponde a 3-5% do total de doentes) seguidos na Unidade de Neuromusculares (consulta de ELA) do Hospital de Santa Maria-CHLN (Centro Académico de Medicina de Lisboa), comparando este fenótipo com dois outros grupos de doentes, respectivamente com início bulbar e medular, cada um destes dois grupos constituídos por 50 doentes. Consideramos a idade de início dos primeiros sintomas, o género, a variação do índice de massa corporal (IMC) entre o início da doença e a 1ª consulta, a duração da doença até ao diagnóstico e a ventilação não-invasiva, a capacidade vital forçada e a amplitude da resposta do nervo frénico aquando do diagnóstico, assim como a escala funcional (ALSFRS) incluindo o valor da pergunta sobre os sintomas respiratórios. Dos resultados, sublinha-se: o início mais jovem na forma medular comparativamente à forma bulbar, e a predominância do sexo feminino neste último tipo de apresentação; o menor tempo até ao diagnóstico na forma bulbar; o maior decréscimo do IMC no fenótipo respiratório; a maior gravidade da alteração dos testes respiratórios nos doentes com início respiratório; o maior impacto funcional dos sintomas respiratórios neste grupo; assim como a mais rápida adaptação à ventilação não-invasiva naqueles com início respiratório. O nosso estudo permite confirmar uma maior perda ponderal nos doentes com início respiratório, provavelmente associado ao acrescido esforço metabólico pelo uso dos músculos acessórios, em sujeitos com parésia diafragmática. Estes resultados ajudam a compreender o impacto da variabilidade fenotípica nesta doença.

Palavras-chave: Esclerose lateral amiotrófica; Índice de massa corporal; Bulbar; Medular; Respiratório; Prognóstico.

Abstract

In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), there is variability in the predominantly affected group of motor neurons, giving rise to different clinical and prognostic characteristics, a theme not yet exhausted. In our study, we aimed to dissect any differences in weight loss according to the anatomical region initially affected by the disease, in the expectation of confirming our impression of a greater weight loss in the group of patients with respiratory onset. We included a group of 19 patients with respiratory onset (usually 3-5% of the total number of patients) followed at the Neuromuscular Unit (ALS consultation) of the Hospital de Santa Maria-CHLN (Lisbon Academic Medical Center), comparing this phenotype with two other groups of patients, respectively with bulbar and spinal onset, each of these two groups consisting of 50 patients. We considered the age of onset of the first symptoms, gender, variation of body mass index (BMI) between the onset of the disease and the 1st visit, duration of illness until diagnosis and non-invasive ventilation, forced vital capacity and the amplitude of the phrenic nerve response at diagnosis, as well as the functional scale (ALSFRS) including the value of the question on respiratory symptoms. From the results, it is emphasized: the younger age in the spinal-onset type compared with the bulbar-onset form, and the predominance of women bulbar-onset patents; shortest time to diagnosis in the bulbar-onset form; greatest decrease in BMI in the respiratory phenotype; greater severity of altered respiratory tests in patients with respiratory onset; greatest functional impact of respiratory symptoms in this last group; as well as the quicker adaptation to noninvasive ventilation in those with respiratory onset. Our study confirms a greater weight loss in patients with respiratory onset, probably associated with increased metabolic effort by the use of accessory muscles in subjects with diaphragmatic paresis. These results help to understand the impact of phenotypic variability on this disease.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Body Mass Index; Bulbar; Medular; Respiraty; Prognosis.

Índice

Introdução

Material e Métodos

Resultados

Discussão

Agradecimentos

Bibliografia

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é a forma mais comum da doença do neurónio motor, sendo caracterizada pela progressão rápida da perda neuronal na medula espinhal, tronco cerebral e córtex motor.¹ A maioria dos casos representam formas esporádicas, mas cerca de 5-10% dos doentes têm história de outros membros afectados na mesma família, sendo que nestes quase sempre a transmissão é autossómica dominante.¹⁻⁶ No entanto, em cerca de 5-10% das formas esporádicas os estudos genéticos permitem identificar a mutação de um dos mais de 20 genes associados com esta condição clínica.³ A ELA afecta mais frequentemente indivíduos do sexo masculino (3/2 na relação sexo masculino/feminino), sendo a idade de incidência mais frequente entre os 58-63 anos para a forma esporádica e entre os 47-52 para a forma familiar.^{3,7} Em geral a progressão clínica é rápida, com a morte sucedendo no período de 3 a 5 anos após os primeiros sintomas, embora 20% dos doentes sobrevivam mais de 5 anos, e cerca de 10% mais de 10 anos após o início dos sintomas.¹⁻⁶ Há alguns factores de pior prognóstico consensualmente aceites na literatura, como o início bulbar, uma idade mais avançada aquando do início da doença, a menor tempo entre os sintomas iniciais e o diagnóstico, a maior perda ponderal, o compromisso respiratório, o rápido declínio funcional, o defeito cognitivo e, mais recentemente, o tabagismo.^{3,8}

A expressão fenotípica da doença é muito variada, tendo a mesma implicações no prognóstico. Cerca de 70% dos doentes têm uma fraqueza muscular inicial nos membros superiores ou inferiores (forma medular), o envolvimento bulbar inicial (disartria e/ou disfagia) atinge cerca de 25% dos doentes (maior frequência nos doentes do sexo feminino acima dos 65 anos).³ No entanto, o envolvimento respiratório como manifestação inicial da doença apenas afecta cerca de 3-5% dos doentes. Outras formas de apresentação, como o início generalizado são, em geral, aceites como mais raras.^{3,8}

O diagnóstico é sobretudo clínico, suportado pelos achados da electromiografia, na falta de um marcador molecular de inquestionável valor diagnóstico na rotina clínica.^{1,3,16} Os dados clínicos e electrofisiológicos devem respeitar os critérios existentes, nomeadamente os critérios revistos El Escorial e as recomendações de Awaji.^{1,3,16} Segundo estes, os doentes podem ser categorizados de acordo com a certeza diagnóstica (doença definitiva, provável e possível), mas considerando que mesmo naqueles com doença possível e com progressão clínica, o falso-diagnóstico positivo é virtualmente nulo.

A escala funcional universalmente aceite e aplicada é a ALSFRS (ALS functional rating scale) que avalia o impacto do defeito motor nas actividades do doente, por um score de valor máximo 40, em correlação inversa com a limitação funcional do doente.⁹

Embora existam muitos trabalhos que tenham investigado as características fenotípicas da doença e seu impacto na progressão, persiste pouca informação sobre a possível relação entre o início respiratório e a perda de peso expressa pelo índice de massa corporal (IMC). Por este motivo julgamos oportuno comparar, na nossa população, um grupo de doentes com início respiratório, com outros caracterizados pelo início bulbar e medular, quanto às características demográficas, funcionais e de prognóstico, mas também quanto ao IMC. Antevemos maior perda do IMC em doentes com início respiratório, devido ao maior esforço metabólico derivado do trabalho ventilatório dos músculos acessórios.¹⁷

Material e métodos

Da base de dados da Unidade de Neuromusculares do Hospital de Santa Maria-CHLN (Centro Médico Académico de Lisboa) incluímos todos os 19 doentes de ELA com informação suficiente e com início respiratório (queixas iniciais de dispneia de esforço e/ou ortopneia, sem outra doença médica que pudesse condicionar estes sintomas). Esta população foi comparada com uma série de 50 doentes bulbares e outros 50 doentes medulares, sendo os primeiros 50 de cada grupo observados em 2015. Todos os doentes estavam classificados com doença possível, provável ou definitiva pelo El Escorial revisto e com achados electromiográficos respeitando os critérios de Awaji. Foram excluídos doentes sem seguimento regular no nosso centro e doentes com outras doenças médicas com impacto no prognóstico.

O IMC foi calculado pela fórmula, $IMC = \text{peso (kg)}/\text{altura (m}^2\text{)}$. Foi estimado o IMC aquando do início dos primeiros sintomas (informação sobre o peso fornecida pelo doente) e na altura do diagnóstico (peso quantificado por uma balança convencional), a % de variação foi calculada.

As populações foram comparadas utilizando o Chi quadrado para variáveis discretas e o ANOVA one-way test, com aplicação do Tuckey HSD como post-hoc test, para as variáveis contínuas. Utilizou-se as curvas de Kaplan-Meier para estudo da sobrevida.

O objectivo foi avaliar e diferenciar as características clínicas e o prognóstico dos diferentes fenótipos.

Resultados

A idade de início dos sintomas foi de respectivamente 67.4, 60 e 65.63 (Tabela 1), nos grupos bulbar, medular e respiratório, sendo significativamente mais elevada na população bulbar relativamente à medular ($p=0.006$) –

Tabela 2.

Idade(anos)	N	Média	Desvio Padrão	Mín	Máx
Bulbar	50	67,44	10,936	37	84
Medular	50	60,06	13,299	34	85
Respiratório	19	65,63	9,063	52	84
Total	119	64,05	12,151	34	85

Comparações múltiplas		
(I) Fenótipo	(J) Fenótipo	p.
Bulbar	Medular	,006
	Respiratório	,836
Medular	Respiratório	,188

A forma bulbar é mais frequente no sexo feminino, quer comparativamente à forma medular ($p=0.009$) quer à forma respiratória ($p=0.009$), por outro lado a apresentação respiratória tende a ser mais frequente no sexo masculino do que a forma medular ($p=0.06$).

A duração da doença até ao diagnóstico foi de 10.9 (DP=5.9) meses nos doentes bulbares, período mais curto quando comparado com o sucedido com os doentes medulares (22.1 meses, DP =21.6, $p=0.01$); o grupo com início respiratório (14.4 meses, DP =11.6) tem uma duração da doença até ao diagnóstico estatisticamente equivalente aos restantes grupos.

O decréscimo do IMC entre o momento dos primeiros sintomas e a primeira consulta – tabela 3 – foi de 14.8% (DP=8,0) para o grupo de início respiratório, 8.9% (DP=9.9) nos doentes bulbares e de 5.7% (DP=8.8) naqueles com início medular, o que corresponde a um valor significativamente mais elevado para o grupo respiratório quando comparado ao grupo medular ($p=0.001$) e uma tendência em relação ao grupo bulbar ($p=0.05$) – tabela 4 e gráfico 1.

	N	Média	DP	Mín	Máx
Bulbar	50	8,92	9,899	-36	29
Medular	49	5,69	8,832	-12	32
Respiratório	19	14,75	7,962	0	32
Total	118	8,51	9,619	-36	32

Comparações Múltiplas				
Fenótipo	Fenótipo	≠ média	EP	p
Bulbar	Medular	3,231	1,845	,191
	Respiratório	-5,830	2,473	,052
Medular	Respiratório	-9,061*	2,480	,001

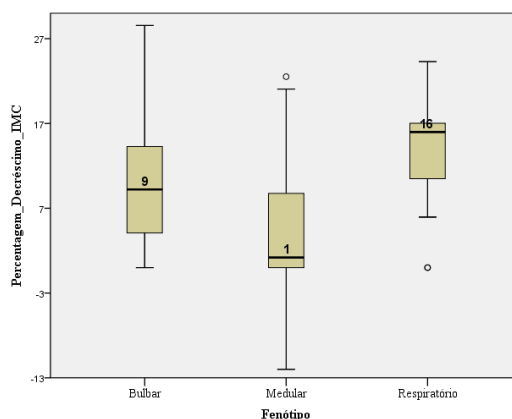


Gráfico 1 - % Decréscimo IMC por Fenótipo

No intervalo de 3 meses após a primeira consulta a NIV foi iniciada em 17 dos 19 doentes com início respiratório, em 11 dos 50 doentes com início bulbar e em 10 dos 50 com início medular. A probabilidade de iniciar NIV neste período foi significativamente maior no grupo de doentes com início respiratório relativamente aos restantes ($p < 0.001$).

O valor predicto de FVC aquando da primeira consulta foi significativamente inferior no grupo de doentes com início respiratório (62.2%, SD 23.3) comparativamente àqueles com início bulbar (73.7%, SD 23.7) e medular (83.1%, SD 22.1), como seria de antecipar ($p = 0.014$) – tabela 4. Não se observando diferença estatística entre estes dois últimos grupos.

	N	Média	DP	Mín	Máx
Bulbar	40	73,65	23,734	27	116
Medular	41	83,10	22,112	20	125
Respiratório	13	62,15	23,331	16	101
Total	94	76,18	23,836	16	125

O médio da amplitude da resposta do nervo frénico aquando da primeira consulta foi significativamente inferior no grupo de doentes com início respiratório (0.14mV, SD 0.12) comparativamente àqueles com início bulbar (0.45mV, SD 0.20) e medular (0.46mV, SD 0.23), como seria de antecipar ($p < 0.001$) – gráfico 2. Não se observando diferença estatística entre estes dois últimos grupos – Tabela 5.

Comparações Múltiplas				
(I) Fenótipo	(J) Fenótipo	≠ média (I-J)	EP	p
Bulbar	Medular	-,01107	,04807	,971
Respiratório	Bulbar	-,30636*	,06703	,000
	Medular	-,31744*	,07076	,000

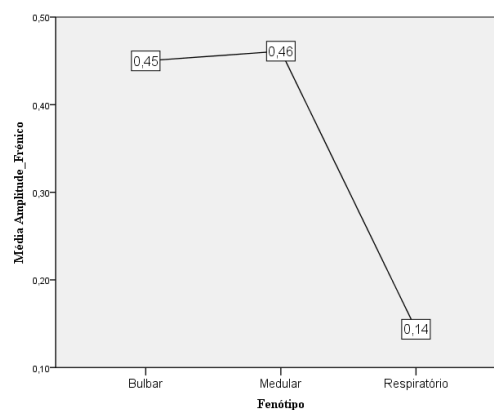
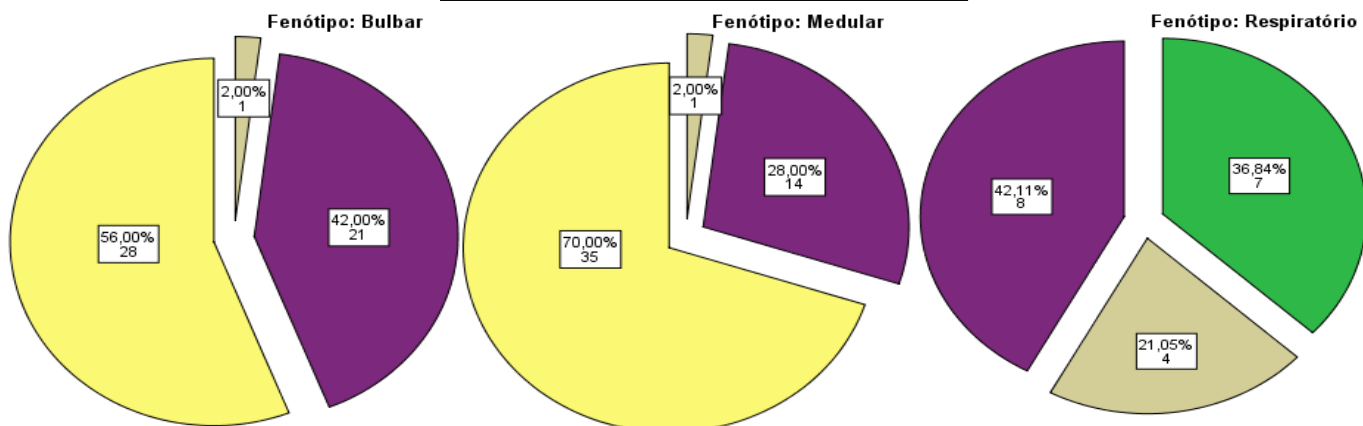


Gráfico 2 – Média de Amplitude Frénico

Na comparação entre as três subpopulações de doentes não se encontraram diferenças estatisticamente relevantes ($p=0.54$), demonstrando que independentemente do fenótipo, o score ALSFRS é idêntico.

Na população de doentes com início medular o valor R10 do ALSFRS na consulta inicial encontrado é equivalente àquele observado na população bulbar ($p=0.48$ – tabela 6), com um valor de mediana de 4 (gráfico 3), que demonstra que a grande maioria destes doentes não tinha queixas respiratórias. Quanto ao fenótipo respiratório, o valor da mediana encontrado é inferior aos dos restantes grupos ($p<0.001$), com mediana de 2 (dispneia nas actividades de vida diária), tendo o maior número de doentes (8) alguma dispneia ao caminhar, não havendo doentes sem dispneia ($p<0.001$) – Tabela 6 e Gráfico 3.

Gráfico 3 – R10 Dispneia por Fenótipo



Legenda

R10_Dispnea

- 0 - Dispnea severa, considerar suporte
- 1 - Em repouso, dispnea sentado ou em decúbito
- 2 - Actividades de vida diária
- 3 - Ao andar
- 4 - Sem dispnea

Tabela 6 – R10

Comparações múltiplas				
(I) Fenótipo	(J) Fenótipo	≠ média (I-J)	EP	p
Bulbar	Medular	-,140	,121	,480
Respiratório	Bulbar	-1,487*	,163	,000
	Medular	-1,627*	,163	,000

Discussão

Este trabalho analisa e compara 119 doentes com Esclerose Lateral Amiotrófica. Destes, 50 iniciaram a doença com sintomas medulares, 50 com sintomas bulbares e 19 com sintomas respiratórios (dispneia ou ortopneia em repouso ou em esforço ligeiro/moderado).

Neste estudo evidencia-se as diferentes características clínicas entre os fenótipos, com particular interesse para a variação do IMC. Em suma, a idade de início de sintomas é mais precoce no fenótipo medular, o que vai de encontro com a bibliografia.¹² No fenótipo bulbar a prevalência é maior no sexo feminino, aspecto já conhecido.¹² Quanto ao tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico, este foi menor nos fenótipos bulbar (mediana de 9 meses), e respiratório (mediana de 11 meses), que na forma medular (mediana de 15 meses), valores próximos dos encontrados na bibliografia.¹³

O valor médio de FVC, o valor médio da amplitude do nervo frénico, e o *score* da pergunta sobre sintomas respiratórios na escala funcional, aquando da primeira avaliação clínica, foram significativamente menores nos doentes com início respiratório quando comparado com os restantes grupos. No intervalo de 3 meses após a primeira observação, 89% dos doentes com início respiratório estavam adaptados a NIV, valor estatisticamente diferente dos restantes grupos, traduzindo a repercussão dos sintomas respiratórios na decisão de tratamento médico

O baixo valor do IMC no diagnóstico é um factor de mau prognóstico¹⁰, tal como a sua acentuada redução^{11,14}. No nosso estudo, a subpopulação de doentes com início respiratório tinham uma redução mais acentuada do IMC entre o início da doença e o diagnóstico (média de 14,8%), maior que no grupo bulbar (8,9%, $p=0.05$) e sobretudo, que no grupo medular (5,7%, $p=0.001$). Como os doentes incluídos no grupo respiratório não tinham disfagia relevante ($\text{score} \geq 3$ na pergunta sobre disfagia para todos os doentes), assumimos que enquanto no grupo bulbar a disfagia foi condicionante da perda de peso, nos doentes respiratórios outra explicação deve ser encontrada.¹⁷ Desta forma, acreditamos como mais provável, que a maior perda ponderal nos doentes com início respiratório deriva do acrescido esforço metabólico causado pelo uso dos músculos acessórios, por parésia diafragmática.¹⁷ Tal aspecto tem importantes implicações prognósticas, embora seja impossível discernir o impacto individualizado do compromisso respiratório e da perda ponderal.

Naturalmente o nosso estudo tem várias limitações, cujas mais importantes consideramos ser: o pequeno número de doentes com sintomas respiratórios iniciais, por ser uma forma rara de apresentação; o peso habitual dos doentes incluídos, antes do início da doença, ser uma informação passível de erro; desconhecimento da dieta dos doentes, nomeadamente seu conteúdo calórico; não quantificação dos gastos calóricos diários; não avaliação da perda relativa de massa muscular e massa gorda; e a não inclusão de um painel genético na avaliação dos doentes, pelas possíveis implicações das diversas mutações no padrão metabólico.³

Agradecimentos

Um muito obrigado aos meus pais e avós, foram fundamentais em tornar este projecto possível, à ajuda a nível não só económico como em também emocional.

Quero agradecer em especial ao meu orientador de tese, que me ajudou bastante tanto numa fase inicial com a escolha do tema como na parte final com a minha grande dificuldade a realizar um texto compreensível e uma estatística mais que razoável.

Agradeço à Doutora Marta Gromicho, sem a qual esta tese não teria sido possível realizar, não só pelos artigos que me enviou, mas principalmente por ter organizado em tabelas prontas a serem analisadas a população de doentes. À Doutora Susana Pinto pelas sugestões em pontos que requeriam revisão.

Bibliografia

1. Kasper D., Braunwald E., Fauci, A., “Harrison’s Principles of Internal Medicine”, 19th edition, McGraw-Hill professional, 2016
2. ALS Association website
3. Kiernan M., Vucic S., Cheah B., Turner M., Eisen A. et al. Seminar - Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942–55
4. M.A. del Aguila, W.T. Longstreth, Jr, V. McGuire, et al., Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Neurology* 2003;60:813-819
5. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, et al. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996;139(Suppl):117–22.
6. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **81**: 385–90.
7. Zaldivar T, Gutierrez J, Lara G, Carbonara M, Logroscino G, Hardiman O. Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: a population-based mortality study. *Neurology* 2009;**72**: 1640–45.
8. Shoesmith C., Findlater K., Rowe A., Strong M., Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:629–631. doi:10.1136/jnnp.2006.103564
9. Rivera F., Guevara C., Gallego I., Valiente B. et al. Outcome of patients with amyotrophic lateral sclerosis attending in a multidisciplinary care unit. *Neurología*. 2011;**26(8)**:455—460
10. O’Reilly O., Wang H., Weisskopf M., Fitzgerald K. et al. Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Informa Healthcare*, 2013; 14: 205–211
11. Shimizu T., Nagaoka U., Nakayama Y., Kawata A., et al. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter study in Japan. *Informa Healthcare*, 2012; 13: 363–366
12. Chiò A., Calvo Andrea, Moglia C., Mazzini L. et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:740e746. doi:10.1136/jnnp.2010.235952
13. Chio A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246 (suppl 3): III1–5.
14. P.Clavelou, M.Blanquet, F.Peyrol et al. Rates of progression of weight and forced vital capacity as relevant measurement to adapt Amyotrophic Lateral Sclerosis management for patient Result of a French multicentre cohort survey. *Journal of the Neurological Sciences* 331 (2013) 126–131

15. Pinto S., Turkman A., Pinto A., Swash M., De Carvalho M. Predicting respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: The role of phrenic nerve studies. *Clinical Neurophysiology* 120 (2009) 941–946
16. Ludolph A., Drory V., Hardiman O. et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2015; Early Online: 1–2
17. Kasarskis E., Berryman S., Vanderleest J. et al. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *American Society for Clinical Nutrition* (1996);63: 130-7.