

Šoninė amiotrofinė sklerozė: diferencinė diagnostika ir ribinės formos

Michel R. Magistris

Ženevos universitetas,
Medicinos fakultetas,
Šveicarija

Versta iš:

Magistris MR. *Sclérose latérale amyotrophique: diagnostic différentiel et formes frontières. Rev Neurologique* 2006; 4: S67–80.
© Masson, Editeur

Santrauka. Skirtingų motorinės inervacijos vietų – nuo žievės iki raumenų – pažeidimas gali sukelti sutrikimus, labai panašius į šoninę amiotrofinę sklerozę (ŠAS). Klinikinė įvairovė yra ŠAS ir su ja susijusių sindromų bruožas, reikalaujantis plačios diferencinės diagnostikos. Pradinėje motorinės sistemos pažeidimo stadijoje galima klaidinga teigiama ar klaidinga neigiama ŠAS diagnozė. Dažniausi sutrikimai, kurių diferencijavimas nuo ŠAS turėtų būti itin svarbus dėl skirtingos prognozės ir gydymo, yra daugiažidininė motorinė neuropatija, Kennedy bulbospinalinė atrofija, kaklinė mielopatija, hipertireozė ir hiperparatireozė bei daugelis kitų. Turėtų būti atskirti ir atokieji po poliomieliito ar radiacinio gydymo atsiradę sindromai. Ribiniai ŠAS sindromai, kurių metu būna tik centrinis ar tik periferinis pažeidimas, taip pat reikalauja detalaus ištyrimo. Elektrodiagnostika yra pagrindinis metodas, taikomas nustatant periferinio motorinio neurono pažeidimo pobūdį, jo išplitimą ir kiekybiškai įvertinant žievinio nugaros smegenų laido pažeidimą bei ieškant specifinių požymių, būdingų į ŠAS panašioms būklėms. Kol nėra atrasta specifinių žymenų, klinikinis ištyrimas, pasitelkiant elektrodiagnostiką ir kitus papildomus tyrimus, yra lemiamas, nustatant teisingą diagnozę, prognozę bei skiriant tinkamą gydymą.

Raktažodžiai: bulbarinė ir spinalinė amiotrofija, daugiažidininė motorinė neuropatija su pastoviais laidumo blokais, motoneurono liga, pirminė raumenų atrofija, pirminė šoninė (lateralinė) sklerozė

Neurologijos seminarai 2007; 12(32): 73–85

ĮVADAS

Šoninė amiotrofinė sklerozė (ŠAS) yra ypatingas susirgimas, kurį klasikinės eigos atveju įtarti nėra sudėtinga. Tačiau susirgimo pradžioje patvirtinti diagnozę gali būti sunku, nes nėra ŠAS būdingų požymių visumos, be to, galimos atipinės ir ribinės formos, pagaliau nėra ligos specifinio diagnostinio testo. Egzistuoja kriterijai, apibūdinantys keturis tikslios diagnostikos laipsnius – įtariama, galima, tikėtina ar tikra ŠAS [1–3], kurie atspindi ligos diagnostikos pakopas. Kelių studijų duomenimis, laikas nuo simptomų pasireiškimo iki ŠAS diagnozės nustatymo yra nuo 12 iki 24 mėnesių [4]. Pradinėje diagnostikoje yra 10% klaidingai teigiamų (ŠAS diagnozė, kai susirgimas yra kitas) ir iki 44% klaidingai neigiamų (nustatoma kita diagno-

zė, esant ŠAS) diagnozių [2]. Įvertinant šiuos duomenis ir atsižvelgiant į nepalankią ligos prognozę bei neefektyvų gydymą, ŠAS diagnozė neturėtų būti sakoma pacientui tol, kol nėra paneigti kiti panašūs, turintys gydymą, susirgimai.

ŠAS metu stebimas tiek periferinis, tiek centrinis motorinis pažeidimas. Šis derinys skirtingai išreikštas ribinių bei „apibrėžtų“, turinčių gryną piramidinį pažeidimą (pirminė šoninė sklerozė) formų atveju ir, priešingai, formų, dominuojant vien tik amiotrofijai (progresuojančios raumenų atrofijos), metu. Skirtingos ŠAS formos ir sindromai, panašūs į ŠAS (*SLA-like*), yra: 1) sporadinė ŠAS, 2) genetiškai apibrėžta ŠAS (šeiminė, paveldima), 3) „ŠAS +“ ir „mėgdžiojanti ŠAS“ (*SLA-mimics*) sindromai, 4) ŠAS sindromai su nežinomos reikšmės laboratoriniais pakitimais [3]. Toliau mes svarstysime daugiausia suaugusiųjų susirgimus, kurie gali būti panašūs į ŠAS, t. y. „mėgdžiojančios ŠAS“ susirgimus arba pažeidimus, kurie priskiriami diferencinei diagnostikai arba kurie sukelia ŠAS įtarimą (1 lentelė). Taip pat priminsime ribines formas, nepriklausančias ŠAS klasifikacijai arba kurių priklausymas yra dar diskutuojamas (2 lentelė). Pagaliau trumpai aptarsime kitas formas ir variantus.

Adresas:

Prof. Michel R. Magistris
Neuromuscular Disorders and ENMG Unit
Neurology Clinic
Geneva University Hospital
CH-1211 Geneva 14, Switzerland
El. paštas: michel.magistris@hcuge.ch

1 lentelė. ŠAS diferencinė diagnostika.

Centrinis motorinis neuronas Kraujagysliniai susirgimai Uždegiminės / autoimuninės ligos Genetinės / degeneracinės ligos Mechaniniai pažeidimai	Pseudobulbarinis sindromas Išsėtinė sklerozė Spastinės paveldimos paraplegijos Kaklinė mielopatija, sukelta artrozės Kitos nugaros smegenų kompresijos
Centrinis ir periferinis motoriniai neuronai Malformacijos Infekcijos Kaupimo ligos	Siringomielija, Arnold Chiari Laimo, HTLV1, sifilis, ŽIV Suaugusiųjų heksozaminidazės A deficitas (lizosominė liga) Paviršinė smegenų siderozė
Periferinis motorinis neuronas Kraujagysliniai / poradiaciniai susirgimai Uždegiminės / autoimuninės ligos Genetinės / degeneracinės ligos Poinfekcinės ligos	Bulbarinis sindromas Paraneoplastinė motorinė neuronopatija Kennedy bulbospinalinė atrofija Suaugusiųjų progresuojančios spinalinės amiotrofijos Charcot-Marie-Tooth ligos spinalinė forma Hallervorden-Spatz liga Popoliomielitinis sindromas
Periferinis nervas (motorinis aksonas) Uždegiminės / autoimuninės ligos Mechaniniai pažeidimai Toksiniai / fizinių veiksnių pažeidimai Nervų dirglumo sindromas	Neuropatijos su pastoviais laidumo blokais Daugiažidininė motorinė neuropatija Diafragmos nervo neuropatija Nervų kamienų pažeidimai Poradiacinės neuropatijos Intoksikacijos (metalais) Gerybinių fascikuliacijų sindromas
Nervo-raumens jungtis Uždegiminės / autoimuninės ligos Toksiniai pažeidimai	Autoimuninė miastenija Apsinuodijimas fosforo organiniais junginiais
Raumuo Uždegiminės / autoimuninės ligos Genetinės / degeneracinės ligos Lizosominė kaupimo liga Endokrininės / metabolinės ligos	Inkluzinis miozitas Polimiozitas Kamptokormija ir „krintanti galva“ Raumenų distrofijos Mitochondrinė citopatija Suaugusiųjų maltazės rūgšties deficitas Hipertireozė Hiperparatiroidizmas

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Motorinio nepakankamumo klinikinis pasireiškimas yra skirtingas ir priklauso nuo pažeidimo vietos, todėl teorinė diferencinė diagnostika yra plati, apimanti pažeidimus nuo motorinės žievės iki raumens skaidulos (1 lentelė). Praktikoje diferencinė diagnostika yra siauresnė, priklausanti nuo klinikinių požymių [5]. Vertinant kiekvieno paciento būklę, svarstomos įvairios versijos, kurios vėliau patvirtinamos arba paneigiamos papildomais tyrimais. Kai kurie susirgimai ar pažeidimai, išvardinti 1 lentelėje, yra reti, bet gali priminti ŠAS (pavyzdžiui, daugiažidininė motorinė neuropatija, Kennedy liga). Kiti yra dažni, bet nelabai ar retai panašūs į ŠAS (pavyzdžiui, nervinio kamieno pažeidimas riešo kanalo sindromo metu). Kituose skyriuose svarstomi pagrindiniai susirgimai ir klinikinės išraiškos, primenančios ŠAS ir ribines formas. Jie pateikti tvarka, kaip nurodyta 1 lentelėje, iš viršaus į apačią.

Centrinis motorinis neuronas

Pseudobulbarinio sindromo metu centrinis motorinis neuronas pažeidžiamas abipus (žieviniai branduolių laidai). Pseudobulbarinis sindromas turi svarbią reikšmę, įtariant ŠAS, bet jis nėra specifiskas ir gali būti stebimas kitų susirgimų atvejais. Šiam sindromui būdingi fonacijos ir rijimo sutrikimai bei požymiai, kurių nerandama bulbarinio paralyžiaus atveju (nevalingas juokas ir ašaros, apatinio žandikaulio reflekso sustiprėjimas, apatinės veido dalies sustingimas, išliekant automatiniam judrumui). Simptomai, pasireiškiantys abipus pažeidus žievinius branduolių laidus, yra dažnai stebimi abipusių kraujagyslinių ar lakūnariinių pažeidimų atvejais. Jie taip pat gali atsirasti, esant navikiniams susirgimams, išsėtinei sklerozei ar kitiems degeneraciniams susirgimams.

Kai kurie **cerebrovaskuliniai pažeidimai** gali priminti ŠAS, ypač jei jie yra abipusiai ir sukelia pseudobulbarinį

sindromą, ir jei kartu esantis susirgimas (siauras šaknelės išėjimo kanalas ir poliradikulopatija, polineuropatija) sukelia periferinio nervo pažeidimo požymius bei fascikuliacijas.

Kai vyrauja piramidinis pažeidimas, progresuojančios formos **išsėtinė sklerozė** turi būti nustatoma ar paneigiama smegenų skysčio ir MRT tyrimais.

Paveldimos spastinės paraplegijos [6] neturėtų priklaustyti ŠAS diferencinei diagnostikai. Pažeidimas labiau primena pirminę šoninę sklerozę, pasireiškiančią simptomais tik kojose [7]. Ligos metu pažeidžiamos žievinio nugaros smegenų laido ilgiausių aksonų galūnės. Šie susirgimai prasideda vaikų ar jaunuolių amžiuje simetrišku kojų silpnumu ir spastiškumu. „Paprastų“ formų metu nėra periferinio motorinio neurono pažeidimo požymių, jutimo sutrikimai apsiriboja vibracinio sutrikimo sumažėjimu. Šlapinimosi sutrikimai (šlapimo nelaikymas) pasireiškia dažnai, bet paprastai po kelerių metų. Vaikams ligos eiga, sunkiai pastebima pradinėse stadijose, vėliau lėtai progresuoja. Egzistuoja ir vadinamosios „sudėtingos“ formos, kurioms būdingi papildomi neurologiniai požymiai, patvirtinantys ir periferinio motorinio neurono pažeidimą. Tokia forma yra Troyer sindromas, kuris pasireiškia tokiais papildomais simptomais, kaip rankos raumenų atrofijs, dizartrijs, protinis atsilikimas, mažas ūgis [8].

Mielopatija, sąlygota kaklinės stuburo dalies artrozės ar kito suspaudimo, sukelianti motorinį deficitą su rankų raumenų atrofijs ir spastine parapareze, sukelia ŠAS įtarimą. Dažnai kartu būna jutimo sutrikimo simptomai, bet kartais dominuoja raumenų silpnumas ir amiotrofijs [9, 10]. ŠAS įtarimas dar labiau sustiprėja, kai yra fascikuliacijos (dėl prisegtų nugaros smegenų sindromo ar poliradikulopatijos, sukeltos susiaurėjusio juosmens stuburo kanalo ar pridėtinio periferinio nervo pažeidimo). Svarbu atidžiai ieškoti galimų fascikuliacijų liežuvyje, kurių negalima paaiškinti nugaros smegenų pažeidimu. Kai radiologinis vaizdas neišsklaido abejonių, transkranijinės magnetinės stimuliacijos metu sukelti motoriniai potencialai dažnai leidžia atskirti kaklinę mielopatiją nuo ŠAS. Kaklinės mielopatijos metu centrinis motorinis laidumas, tiriamas galūnėse, yra labai pakitęs, bet nepakitęs, tiriant raumenis, priklausančius galviniams nervams. ŠAS atveju laidumas žieviniame branduolių ir žieviniame nugaros smegenų laidoose yra sutrikęs [11, 12].

Arnold-Chiari cervikokranialinės jungties malformacija pasireiškia skirtingai varijuojančiais bulbariniais, smegenėlių ir aukštos nugaros smegenų kaklinės dalies pažeidimo požymiais. Ji kartais primena ŠAS [13].

Centrinis ir periferinis motorinis neuronas

Siringomielija gali sukelti lėtos eigos ŠAS įtarimą tais atvejais, kai kartu yra motorinio neurono pažeidimas. Diferencijuoti padeda jutimo sutrikimai, tačiau jie ne visada dominuojantys.

Infekcinės ligos

Laimo liga pasižymi plačiu periferinių nervų pažeidimų spektru, sukeldama galvinių nervų neuropatiją, radikulio-

patiją ir polineuropatiją [14]. *Borrelia burgdorferi* infekcija gali būti panaši į ŠAS, ypač tais atvejais, kai vyrauja mielopatija be motorinių šaknelių pažeidimo [15, 16]. Tai pateisina antikūnių ieškojimą (kraujyje, smegenų skystyje), o abejojant – *ex juvantibus* gydymo taikymą.

Sifilis ypač gali mėgdžioti ŠAS. El Alaoui-Faris ir kiti [17] aprašė 5 pacientus, sergančius sifiliu, kuriems pasireiškė centriniai ir periferiniai simptomai, būdingi ŠAS, o vienu atveju – netgi bulbarinis pažeidimas. Gydymas antibiotikais 4 atvejais sumažino motorinį deficitą ir vienu atveju stabilizavo ligos eigą. Priekinių ragų pradinis pažeidimas galėtų kilti dėl poūmio ar lėtinio meningomieloarterito. Caponnetto ir kiti [18] aprašė motorinę polineuropatiją vėlyvoje neurosifilio stadijoje.

ŽTLV-1 infekcija (žmogaus T ląstelių limfotropinis virusas, tipas 1) gali sukelti lėtai progresuojančią spastinę paraparezę. Smadja ir kiti [19] apibendrina 25 spastinės paraparezės atvejus (iš 276), kliniškai panašius į ŠAS.

Paskelbta keletas **ŽIV infekcijos** atvejų su periferinių ir centrinių motorinių neuronų pažeidimo požymiais, labai panašiais į ŠAS [20, 21], arba pasireiškiančių izoliuotais periferiniais požymiais, kaip grynai motorinė lumbosakralinės poliradikulopatijos forma [22]. Šie atvejai skiriasi nuo ŠAS amžiumi (paprastai jaunesni nei 50 metų), greita simptomų eiga (pablogėjimu per keletą savaičių), demencijos išsivystymo dažnumu, pagaliau, palankiu atsaku į antiviralinį gydymą [20, 21]. Tai nurodo ŽIV-1 ieškojimo svarbą ir ypač ŽIV-2 (ypač vienos galūnės pažeidimo atveju, netikėtai pasireiškiančiu jauniems pacientams). Svarbu atlikti Western blott tyrimą tais atvejais, kai ELISA būna neigiama, nes 50% pacientų, sergančių sporadine ŠAS, gali būti randami ŽIV-2 ir ŽTLV-1 bei ŽTLV-2 antigenai [20].

Kaupimo ligos

Heksozaminidazės A deficitas yra retas autosominiu recesyviniu būdu paveldimas susirgimas, dažniau sutinkamas (bet ne išskirtinai) tarp aškenazių žydų. Šis fermentų deficitas sukelia skirtingus neurologinius sutrikimus, kurie panašūs į ŠAS [23–25]. Heksozaminidazė A yra lizosomų fermentas, kuris dalyvauja gangliozido GM2 skaidyme. Dėl heksozaminidazės A nepakankamumo kaupiasi glikolipidai ir vystosi gangliozidozė, sukelianti nervinių ląstelių (ypač priekinio rago) degeneraciją. Pilnas fermentų nepakankamumas yra būdingas mirtinai vaikų ligai – Tay-Sachs ligai. Dalinis nepakankamumas lemia dažniausiai jaunuolių amžiuje prasidedančius simptomus. Jam būdingi nepastovūs ir lėtai progresuojantys centrinio ir periferinio motorinių neuronų pažeidimo požymiai, psichikos sutrikimai, Parkinsono sindromas ir smegenėlių pažeidimas. Suaugusiųjų gangliozidozė GM2 paprastai įtraukiama į ŠAS diferencinę diagnostiką, bet aprašyti tik keli atvejai, kai diagnozuojant buvo suklysta. Heksozaminidazės A nepakankamumą reikėtų įtarti pacientams, kuriems neurologinis susirgimas progresuoja lėtai, yra neįprasti ŠAS papildomi neurologiniai simptomai bei šeimos anamnezė [26].

Neseniai tyrėme 47 metų pacientę, kuriai įtarta ŠAS. Ši pacientė turėjo „tikros“ ŠAS (pagal El Escorial kriterijus) klinikinius ir elektrofiziologinius požymius (įskaitant patologinius sukeltus motorinius potencialus, registruotus kojoje). Vis dėlto ŠAS nebuvo patvirtinta, atsižvelgiant į atipinius požymius (iš pradžių stebėti klausos sutrikimai ir smegenėlių ataksija, mažai periferinio nervo pažeidimo elektromiografinių požymių ir mažai fascikuliacijų, vystymasis reliatyviai lėtas – 6 metai). Ištyrus, šiai pacientei nustatyta **centrinės nervų sistemos paviršinė siderozė**. Šis susirgimas paprastai prasideda įvairaus laipsnio progresuojančia smegenėlių ataksija, dizartrija, kalbos agnozija. Progresuojant ligai, vystosi spastinė mielopatija ir kartais demencija (aprašyti 4 atvejai) [27]. Minėti simptomai atsiranda dėl lėtinio kraujavimo į subarachnoidinį tarpą, kurį lydi hemosiderino kaupimasis leptomeninginėse kraujagyslėse, smegenų parenchimos paviršiuje, nugaros smegenyse ir galviniuose nervuose. Hemosiderinas turi toksinį poveikį, sukelia neuronų žūtį, gliozę, demielinizaciją ir kliniškai pasireiškia sudėtingu neurologiniu vaizdu. Diagnozė grindžiama tipiniais MRT vaizdais (T2 ir echo gradientu), atskleidžiančiais centrinės nervų sistemos paviršinę siderozę [28].

Periferinis motorinis neuronas (motorinė neuronopatija)

„Motorinio neurono ligos“ gali pažeisti tik periferinį motorinį neuroną. Šie susirgimai, nustatant ŠAS diagnozę, yra ribiniai.

Periferinio motorinio neurono sindromų spektras platus ir apima paveldimas bei sporadines formas. Kai kuriuos iš šių sindromų tenka diferencijuoti nuo ŠAS. Šių susirgimų progresavimas yra paprastai lėtas, palyginus su ŠAS. Kliniškai susirgimo pradžioje jie gali būti skirstomi į variantus pagal raumenų silpnumo ir atrofijos išplitimą į simetrišką ar asimetrišką, distalinį ar proksimalinį, rankų ar kojų, su ar be bulbarinio pažeidimo [29].

Bulbarinis sindromas, stebimas ŠAS metu, pasireiškia fonacijos ir rijimo sutrikimais, amiotrofija, motoriniu nepakankamumu ir fascikuliacijomis liežuvyje. **Spindulinis bulbarinis pažeidimas**, vertęs galvoti apie ŠAS, yra aprašytas Glenn ir Ross [30]. Jis pasireiškia progresuojančiu bulbariniu deficitu, spastiškumu ir miokimijų tipo nevalingu raumenų aktyvumu, kurie yra tiek centrinės, tiek periferinės kilmės. Pospindulinis pažeidimas retai sukelia priekinio rago sindromą be jutimo ar sfinkterių sutrikimo [31]. Paraparezė, kuri eigoje išlieka vangiai, padeda atskirti nuo ŠAS.

Kai kurie navikai (limfoma ar karcinoma) retais atvejais gali sukelti priekinio rago pažeidimą ir **paraneoplastinę motorinę neuronopatiją**. Ji prasideda amiotrofija, poūmiai progresuoja ir po kelių mėnesių baigiasi mirtimi. Išskyrus Hodžkino ligą ar limfomą, ryšys tarp vėžio ir ŠAS dažniausiai yra atsitiktinis. „Poūmė motorinė neuronopatija“, kuri išsivysto Hodžkino ligos ar limfomos metu, yra paraneoplastinis neurologinis susirgimas [32], kylantis dėl autoimuninio pažeidimo prieš neuronų baltymus humoraliniu ar ląsteliniu keliu [33]. Raumenų silpnumas paprastai yra simetriškas, retai sunkus ir gali stabilizuotis savaime ar

net regresuoti be gydymo. Susirgimas skiriasi nuo ŠAS tuo, kad nėra centrinio motorinio neurono ir bulbarinių raumenų pažeidimo požymių, yra mažai fascikuliacijų arba jų nėra. Praktiškai, prieš galvojant apie ŠAS, reikia įtarti ir paraneoplastinę priežastį, ypač kai kartu nustatoma paraproteinemija, anemija, uždegiminis sindromas ir padidėjęs baltymo kiekis smegenų skystyje [34].

Nervų pažeidimai, susiję su **anti-Hu antikūniais**, daugiausia pasireiškia poūmėmis sensorinėmis neuronopatijomis [35]. Periferinio motorinio neurono pažeidimas yra retas ir būdingas ne daugiau kaip 10–20% pacientų, kuriems randami anti-Hu antikūniai. Jei motorinis deficitas yra ryškus ir dominuojantis, jis gali priminti ŠAS, tačiau encefalomielito ir / arba poūmės sensorinės neuronopatijos simptomai leidžia paneigti šią diagnozę [36]. Aprašytas vienas atvejis, kai kliniškai ir anatomiškai buvo pažeistas tik motorinis neuronas [37].

Kennedy bulbospinalinė atrofija (arba bulbospinalinė neuronopatija, susijusi su X chromosoma) kai kuriose populiacijose vaidina svarbų vaidmenį ŠAS diferencinėje diagnostikoje. Traynor ir kiti [38] airių populiacijos tyrime analizavo sindromus, labiausiai mėgdžiojančius ŠAS, ir nustatė, kad Kennedy liga sudarė 13% klaidingų diagnozių bei buvo antra pagal dažnį neteisingai diagnozuota patologija (4 pacientams iš pradžių įtarta ŠAS, vėliau jiems nustatyta Kennedy liga). Kennedy liga pasireiškia nugaros smegenų priekinio rago ir nervinių šaknelių ganglinių ląstelių lėtine degeneracija [39, 40]. Susirgimas prasideda vaikams arba jaunuoliams, ryškiausiai pasireiškia 3-iajį dešimtmetį. Bulbarinio pažeidimo požymiai paprastai yra ryškūs, pasireiškia disfonija ir disfagija, retai okuliomotoriniu paralyžiumi. Motorinis pažeidimas prasideda distaline amiotrofija, rankų silpnumu, raumenų mėšlungiais, fascikuliacijomis, rankų drebbėjimu ir sausgyslinių refleksų išnykimu. Jutimų pažeidimas, kuris paprastai lieka subkliniškinis, gali būti nustatomas elektrofiziologiniu tyrimu. Tai buvo patvirtinta ir patologiniu anatominiu tyrimu [39]. Neuroraumeniniai simptomai yra susiję su endokrininės disfunkcijos požymiais (ginekomastija, sėklidžių atrofija, hipercholesterolemija, diabetu). Taigi yra daugybė požymių, skiriančių Kennedy ligą nuo ŠAS. Klinikiniu ir elektrofiziologiniu tyrimais įtarta Kennedy liga patvirtinama, radus citozin-adenin-guanin (CAG) trinukleotidų sekos pasikartojimo padidėjimą gene, kuris koduoja androgeno receptorių [41]. Ši anomalija ieškota 147 sporadinių ir 100 šeiminių ŠAS atvejų ir Kennedy liga surasta 2% šių pacientų. Ištyrus 20 pacientų, kuriems įtarta Kennedy liga, diagnozė patvirtinta tik 7 pacientams [42]. Aprašyta šeima, turinti bulbospinalinį fenotipą, bet CAG pasikartojimų padidėjimo nenustatyta [43]. Svarbu atskirti Kennedy ligą nuo ŠAS, kadangi galima suteikti geresnę gyvenimo prognozę, atlikti genetinį ištyrimą bei taikyti gydymą *ex juvantibus*. Taigi, mutacijų ieškojimas (testas yra reliatyviai pigus) būtų pateisinamas kiekvienam žmogui, turinčiam atipinę ŠAS formą ir kokią nors šeiminių anamnezę [42]. Neseniai Echaniz-Laguna ir kiti [44] pabrėžė didelį ligos fenotipinį kintamumą. Jie pataria genetinės anomalijos ieškoti vaikams, turintiems abiejų rankų ir kojų proksimalinį

motorinį deficitą bei ginekomastiją, net ir nesant motorinio neuroono ligos šeiminės anamnezės. Šių autorių nuomone, susirgimas turi būti įtartas izoliuoto kreatinkinazės pakilimo atveju suaugusiesiems, turintiems ginekomastiją ir fizinio krūvio netoleravimą, esant padų parestezijoms arba poziciniam rankų drebjimui.

Suaugusiųjų progresuojančios spinalinės amiotrofijos turi būti skiriamos nuo ŠAS ir progresuojančių vienos galūnės (monomelinijų) amiotrofijų. Tai heterogeniniu keliu (autosominiu dominantiniu arba recesyviniu, arba recesyviniu, susijusiu X chromosoma) paveldimi susirgimai, prasidedantys tarp 20 ir 50 metų bei pamažu progresuojantys. Jiems būdingas progresuojantis raumenų silpnumas, amiotrofija, sausgyslinių refleksų išnykimas, fascikuliacijos (dažniausiai negausios) ir raumenų mėšlungis. Silpnėja proksimaliniai raumenys (dubens arba peties), kartais prisideda veido, liežuvio ir rijimo raumenų pažeidimas (ypač dominantinių formų metu). Šie susirgimai mažai panašūs į ŠAS, kadangi jiems nebūna piramidinio pažeidimo požymių. Pažymėtinos III tipo progresuojanti spinalinė amiotrofija arba Wohlfart-Kugelberg-Welander liga (prasidedanti dubens lygyje) bei Stark-Kaeser liga (priklausanti progresuojančių menties – šėvinė spinalinių amiotrofijų grupei), prasidedanti tarp 30 ir 50 metų su lėtai progresuojančia blauzdų ir pėdų ekstenzorijų amiotrofija. Veido – peties – žasto spinalinė amiotrofija labai reta, prasideda apie 20 metus veido, liežuvio ir pečių juostos raumenų pažeidimu. Peties – žasto spinalinė amiotrofija (paveldima autosominiu dominantiniu keliu) prasideda tarp 40 ir 60 metų. Jos vystymasis yra nesustabdomai greitas: mirštama dėl kvėpavimo nepakankamumo greičiau nei per 3 metus. Visser ir kiti [45] aptarė 89 pacientus, kuriems kartais neteisingai diagnozuota progresuojanti spinalinė amiotrofija.

Charcot-Marie-Tooth (CMT) ligos spinalinei formai yra būdingas kojų simetriškas distalinis pažeidimas su išgaubtomis pėdomis ir kabljo formos („grifo“) kojų pirštais, be spastiškumo ir piramidinio pažeidimo požymių.

Vasconcelos ir kiti [46] aprašė **Hallervorden-Spatz sindromą** atvejį (tiksliau vadinamąją „su pantotenato kinaze susijusią degeneraciją“ arba „neurodegeneraciją su geležies kaupimusi smegenyse“), kuris prasidėjo suaugusiajam ir simuliuo ŠAS formą, iš pradžių bulbarinę. Šio sindromo, kuris paprastai kliniškai pasireiškia distoniniais nevalingais judesiais, diagnozė grindžiama molekuline genetinė diagnostika arba MRT randamu geležies kaupimusi pamato branduoliuose. Pažymėtina, kad, esant būdingai klinikai, „tigras akys“, matomos MRT, yra patognominis šio susirgimo požymis [47].

Popoliomielitinis sindromas (post polio) pasireiškia raumenų silpnumo progresavimu, kuris atsiranda praėjus keletui dešimtmečių (daugiau kaip 20 metų) po ankstesnio ūmaus poliomielitito [48]. Silpnumas iš pradžių apima pažeistus raumenis, bet gali apimti ir anksčiau buvusius sveikus raumenis. Būdinga labai išreikštas raumenų silpnumas, mialgijos ir artralgijos. Šis sindromas dažnai keldavo ŠAS įtarimą [49]. Dabar jis yra geriau ištirtas ir žinomas [50], jo diagnozė paprastai yra aiški, dažniausiai neleidžianti supainioti su ŠAS [15].

Periferinis nervas

Izoliuotas diafragmos nervo pažeidimas (C3-C4-C5) yra dažniausiai jatrogeninės, pospindulinės, navikinės ar idiopatinės kilmės. Kadangi diafragmos nervas yra išimtinai motorinis, gali tekti diferencijuoti nuo ŠAS, prasidedančios kvėpavimo sutrikimu [51, 52]. Dozier ir kiti [53] aprašė izoliuotą diafragmos nervo pažeidimą, kuris buvo vienas iš pradinių izoliuotos daugiažidininės motorinės neuropatijos simptomų.

Neuropatijos su pastoviais laidumo blokais. Šios neuropatijos pasireiškia bendrais simptomais, susijusiais su pastoviais laidumo blokais, raumenų silpnumu ir fascikuliacijomis [54]. Yra žinomi keturi susirgimai, pasireiškiantys pastoviais laidumo blokais. Tai paveldima neuropatija su polinkiu suspaudimo paralyžiams (*hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) [55–57], daugiažidininė demielinizuojanti neuropatija su pastoviais laidumo blokais [58], daugiažidininė motorinė neuropatija su pastoviais laidumo blokais (toliau aprašyta detalčiau) bei pospindulinė pleksopatija [59]. Nepaisant ektopinio raumenų aktyvumo ir ypač raumenų silpnumo, būdingo neuropatijoms su pastoviais laidumo blokais, pirmieji du sindromai retai painiojami su ŠAS, nes jų metu paprastai būna jutimo sutrikimai bei nėra žievinio nugaros smegenų laido pažeidimo požymių. Vis dėlto buvo aprašyta keletas atvejų, kai iš pradžių neteisingai įtarta ŠAS diagnozė [60]. Diferencinei diagnostikai priklausanti **daugiažidininė motorinė neuropatija su pastoviais laidumo blokais** tuo pačiu metu buvo aprašyta 3 skirtingų autorių grupių [61–63]. Visais aprašytais pirmaisiais daugiažidininės motorinės neuropatijos atvejais buvo įtarta motorinio neuroono liga arba šoninė amiotrofinė sklerozė. Daugiažidininė motorinė neuropatija buvo dažniausia patologija, mėgdžiojanti ŠAS Traynor ir kitų [38] studijoje, kurioje 22% pacientų buvo neteisingai nustatyta ŠAS. Susirgimas prasideda klastingai, dažnai asimetriškai rankose raumenų silpnumu, lydimu fascikuliacijų. Nuo ŠAS jis skiriasi tam tikrais klinikiniais požymiais: iš pradžių ribota parėzė vienoje ar keliuose nervų kamienų inervuojamose zonose, nedidelė amiotrofija, o raumenų silpnumas progresuoja; nevalingas raumenų aktyvumas paretiniuose raumenyse (matomi lokalūs pasikartojantys trūkčiojimai, rodantys miokimijų būvimą, kurie nėra būdingi ŠAS); pagaliau atsakas į raumens motorinio taško perkusiją yra labiau išreikštas, esant laidumo blokui (tuo tarpu šis atsakas yra mažiau išreikštas aksono pažeidimo atveju) [64]. Šie simptomai nurodo, kad reikia ieškoti pastovaus laidumo bloko atitinkamo nervo pažeistoje teritorijoje [54]. Galviniai nervai paprastai nepažeidžiami [65, 66], ypač ligos pradžioje. Paretinių raumenų sausgysliniai refleksai yra susilpnėję arba jų nėra. Raumenų mėšlungiai yra dažni ir paprastai vieni iš nemaloniausių simptomų. Pažeidimas progresuoja labai lėtai, metais, be ūmaus pablogėjimo. Ligos eiga gali skirtis nuo netikėtos spontinės remisijos be gydymo [61], iki po kelerių metų atsiradusios tetraplegijos bei mirties dėl kvėpavimo raumenų paralyžiaus [62, 66]. Diagnozė nustatoma, kai randami laidumo blokai (to nebūna ŠAS atveju) ir esant atsakui į gy-

dymą imunoglobulinais. Elektroneuromiografijos metu gauti motorinių aksonų refleksai patvirtina terminalinio aksono reinervaciją. Šis fenomenas, kuris gali egzistuoti aksonopatijos, bet ne neuronopatijos atveju, yra vertingas skiriamasis požymis [67]. Daugiažidininės motorinės neuropatijos atveju dažnai randami dideli antigangliozidų GM1 antikūnių titrai [68], tačiau jie gali būti randami kitų susirgimų atvejais, taip pat ir ŠAS [69].

Buvo aprašyti daugiažidininės motorinės neuropatijos „be laidumo bloko“ atvejai [70]. Norime atkreipti dėmesį į tai, kad laidumo blokai gali būti nenustatomi dėl kelių priežasčių (naudojami kriterijai ir technika, tiriami nervai). Atarian ir kiti [71], keliems pacientams naudodami trigubos stimuliacijos techniką, rado proksimalinius laidumo blokus, neišryškėjusius standartinės stimuliacijos metu. Taigi daugiažidininės motorinės neuropatijos atveju gali vystytis proksimaliniai laidumo blokai, nerandami standartiniu neurografijos tyrimu.

Ketvirtas žinomas susirgimas, sukeliantis pastovius laidumo blokus, yra **pospindulinė neuropatija** [59, 72]. Pažeidimas prasideda praėjus mėnesiui – 20 metų po švitiavimo. Po krūties vėžio spindulinio gydymo dažniausiai pažeidžiamas petinis rezginy, o lumbosakralinio rezginio pažeidimas dažniausiai yra seminomos gydymo pasekmė. Taip pat gali būti pažeidžiamos motorinės nervinės šaknelės dėl jų uždegimo, kartais ir galviniai nervai. Pažeidimas sukelia raumenų silpnumą, kurį lydi fascikuliacijos, miokimijos ir mėšlungis. Dažnai būna ir jutimo sutrikimas, tačiau jis nėra vyraujantis. Klinika progresuoja lėtai ir yra besikeičianti. Laidumo blokus pakeičia aksono pažeidimas su besivystančia amiotrofija, tuo tarpu ektopiniai depolarizacijos fenomenai palaipsniui išnyksta. Šios vėlyvos pleksopatijos yra paprastai susijusios su kitomis pospindulinėmis komplikacijomis (limfoedema, dermatologiniais pažeidimais ir kt.). Neurologiniai požymiai, leidžiantys atskirti nuo ŠAS, yra tie patys, kaip diskutuota anksčiau.

Nervų kamienų pažeidimai kartais gali kelti motorinio neurolo ligos įtarimą. Tai gali būti vidurinio nervo pažeidimas **riešo kanalo sindromo** atveju, kai vyrauja nykščio pakyls raumenų atrofija, distalinė amiotrofija alkūninio nervo neuropatijos atveju arba viršutinės krūtinės ląstos atvaros sindromas, sėdimosios nervo pažeidimas išorinėje pakinklio srityje su nukarusia pėda. Jutimo tyrimas padeda atskirti šiuos susirgimus. Elektrodiagnostika reikalinga visais atvejais.

Intoksikacija metalais (švinu, gyvsidabriu, aliuminiu). Intoksikacija **švinu** šiuo metu yra labai reta. Jos atveju pasireiškia bendri požymiai (pilvo skausmai, anemija, anoreksija ir nuovargis) bei motorinė neuropatija, iš pradžių pažeidžianti pirštų ekstensorius, paskui riešus, vėliau rankos ir peties raumenis. Kojų pažeidimas yra vėlyvesnis, pasireiškiantis šlepsinčia eisena. Buvo aprašytos ir fascikuliacijos [73]. Intoksikacija **gyvsidabriu** sukelia tokius centrines nervų sistemos pažeidimo požymius, kaip asmenybės sutrikimai, taip pat sausgyslinių refleksų sustiprėjimą ir periferinę neuropatiją. Dėl šių simptomų apsinuodijimai metalais paprastai yra įtraukiami į ŠAS diferencijuojamų

ligų sąrašą. Vis dėlto nebuvo įrodyta, kad intoksikacijos švinu ir gyvsidabriu gali sukelti motorinės sistemos susirgimą, kuris imituotų ŠAS [15]. Taigi rutininis šių metalų tyrimas nėra pagrįstas. Yra žinoma, kad **aliuminis** gali sukelti dializės encefalopatiją. Wakayama ir kiti [74] studijoje, atliktoje su triušiais, parodė, kad gyvūnams, kuriems buvo suleistos nedidelės aliuminio dozės, išsivystė simptomai ir panašūs patanatominiai požymiai, kaip ir ŠAS atveju.

Gerybinių fascikuliacijų sindromas [75]. Fascikuliacijos yra svarbiausias ir ankstyvas ŠAS požymis. Tyrimai teigia, kad vien tik fascikuliacijos liežuvyje yra svarbiausias požymis, nustatant ŠAS [76]. Taigi, vadinamųjų „gerybinių“ fascikuliacijų buvimas gali būti viena iš diagnostikos problemų. Būklės, kurioms būdingos gerybinės fascikuliacijos, skiriasi nuo ŠAS, nes joms nebūdingas pastovus raumenų silpnumas (greitai atsirandantis ŠAS metu) ir centrinio pažeidimo požymiai. Elektromiografija ypač naudinga šioje situacijoje: nerandama nei ūmios denervacijos požymių (t. y. fibriliacijų potencialų ir teigiamų lėtų potencialų), nei lėtinės denervacijos-reinervacijos požymių (motorinių vienetų potencialų dydžio padidėjimo, potencialų palydovų). Šie požymiai būdingi ŠAS netgi jos pradinėse stadijose, nes raumenų silpnumas atsiranda tik tada, kai atsiranda denervacija, esant gausiai kolateralinei intraraumeninei reinervacijai, t. y. kai pažeidžiama daugiau nei 30–50% motorinių neuronų [77, 78].

Neuroraumeninė jungtis

Autoimuninė miastenija. Dėl ryškių bulbarinio pažeidimo simptomų su dizartrija ir / arba disfagija miastenija yra neatskiriama ŠAS diferencinės diagnostikos dalis. Yra aprašyta atveju, kai buvo diferencijuojama tarp ŠAS ir miastenijos [79]. Elektrofiziologiniai tyrimai gali klaidinti, nustatant diagnozę, nes ŠAS, kaip ir miastenijos atveju, egzistuoja raumenų suminio potencialo dekrementas į pakartotinę stimuliaciją [80]. Vienos skaidulos elektromiografija parodo tokius pačius pakitimus, kaip ir miastenijos atveju (sustiprėjęs „džiteris“ ir neuroraumeniniai blokai), galbūt dėl kolateralinės reinervacijos naujai suformuotų neuroraumeninių jungčių nestabilumo [81]. Galiausiai, antikūniai prieš acetilcholino receptorius gali būti randami ŠAS pacientams, kuriems nėra miastenijos požymių [82].

Apsinuodijimas **organiniais fosforo** junginiais. Organiniai fosforo junginiai slopina cholinesterazę. Ūmi intoksikacija sukelia cholinerginę krizę su kvėpavimo funkcijos sutrikimais. Lėtinė intoksikacija (darbininkams, naudojančiams insekticidus) gali sukelti susirgimą, panašų į ŠAS. Aprašytų atvejų yra nedaug [83].

Raumuo

ŠAS paprastai sukelia raumenų silpnumą ir atrofiją, kuri iš pradžių vyrauja distaliniuose raumenyse, vėliau – proksimaliniuose. Taigi retai galvojama apie ŠAS miopatijos atveju, kai yra proksimalinis raumenų silpnumas ir nėra centrinio pažeidimo požymių. Vis dėlto yra išimčių.

2 lentelė. ŠAS ribinės formos.

Centrinis motorinis neuronas	Pirminė šoninė (lateralinė) sklerozė
Periferinis motorinis neuronas	Progresuojantis bulbarinis paralyžius Progresuojanti raumenų atrofija Židininės amiotrofijos: monomelinė, pečių dipleginė (rizomelinė), „mosikuojančios rankos sindromas“, „žmogaus statinėje sindromas“

Inkliuzinių miozītų klinikiniai požymiai yra raumenų silpnumas, kuris vyrauja riešo ir pirštų fleksoriuose, amiotrofija, galinti apimti keturgalvį raumenį ir kaklo raumenis su disfagija. Dažnai nebūna girtelės reflekso. Būna nepastovios mialgijos. Gydytas gliukokortikoidais neefektyvus. Abejojant diagnoze, gali padėti elektromiografinis tyrimas, parodantis mišrų miogeninį ir neurogeninį pažeidimą, kaip ir ŠAS atveju. Kiekybinė elektromiografija yra informatyvesnė. Raumens biopsija yra pasirinkimo diagnostinis tyrimas [84].

Polimiozītą apibūdina progresuojantis raumenų silpnumas ir proksimalinių raumenų, ryklės ir kaklo, kartais distalinių raumenų pažeidimas. Raumenų skausmai yra spontiniai arba pasireiškiantys palpuojant bei nepastovūs. Nėra centrinio pažeidimo požymių. Vis dėlto gali būti įtarta motorinio neurono liga. Diagnozė patvirtinama raumenų biopsija bei elektromiografiniais pakitimais ir atsaku į gydymą. Ryan ir kiti [85] aprašė polimiozito atvejį, pridedusį bulbarinėje srityje disfagija, disfonija ir burnos bei ryklės raumenų silpnumu, kuriam buvo įtarta ŠAS. Simptomai pagerėjo po gydymo gliukokortikoidais ir azatioprinu.

Neseniai Finsterer [86, 87] pabrėžė, kad **mitochondrinė miopatija** turėtų būti šeiminės ar sporadinės ŠAS diferencinės diagnozės sąrašas. Iš tiesų šie du susirgimai gali pasireikšti raumenų silpnumu, amiotrofija, centrinio motorinio neurono pažeidimo požymiais, bulbariniais sutrikimais ir neurogeniniais pakitimais EMG. Skiriamieji mitochondropatijos požymiai yra dažna ptozė, jutimo sutrikimai, multisisteminis pažeidimas, lėtas vystymasis ir papildomų tyrimų pakitimai (laktatų padidėjimas, histologiniai ir biocheminiai pakitimai, mitochondrijų DNR analizė).

Kamptokormija, arba „krentančios galvos“ (*dropped head*) sindromas, kartais gali būti ankstyvas ŠAS požymis [88–90]. Šio sindromo metu dažniausiai pažeidžiami raumenys, tačiau daugeliu atvejų priežastis gali būti centrinės ar periferinės nervų sistemos pažeidimas (ypač Parkinsono liga, ŠAS, lėtinė demielinizuojanti polineuropatija, miastenija).

Maltazės rūgšties nepakankamumas yra glikogenozė, kuri dažniau sutinkama vaikams ir sukelia vangaus kūdikio sindromą (*floppy infant syndrome*). Susirgti gali ir suaugusieji, kuriems šios ligos forma gali būti supainiota su motorinio neurono liga. Ji sukelia raumenų silpnumą su kvėpavimo funkcijos sutrikimais. Elektromiografinis tyrimas nustato fibriliacijas, teigiamus potencialus, aukštų dažnių iškrovas ir kreives, nurodančias nervo bei raumens pažeidimą. Pažeidimas būna išplitęs, kaip ir ŠAS atveju. Vis dėlto sudėtingos pasikartojančios iškrovos (*complex repetitive discharges*) yra gausesnės maltazės rūgšties nepakankamumo atveju. Galutinę diagnozę patvirtina raumens biopsija [91].

Kai kurios antrinės miopatijos, kurias sukelia **hipertireozė** [92, 93] ir **hiperparatireozė** [94], gali pasireikšti amiotrofija su sustiprėjusiais arba labai sustiprėjusiais sausgyslių refleksais ir sukelti ŠAS įtarimą, su kuriuo turėtų būti diferencijuojama.

RIBINĖS ŠAS FORMOS

Kituose skyriuose aptariamos ribinės ŠAS formos (2 lentelė).

Centrinis motorinis neuronas

Pirminė šoninė (lateralinė) sklerozė yra motorinio neurono ligos forma, kurios metu nyksta žievinis nugaros smegenų ir žievinis branduolių laidai [95]. Šoninės amiotrofinės sklerozės terminas buvo pasiūlytas Erb 1875 metais. Pirminės šoninės sklerozės nozologinė vieta yra kontraversinė [96], o jos, kaip atskiros vieneto, buvimas yra diskutuojamas [15, 97–99]. Pirminė šoninė sklerozė yra daug retesnė, nes daugumai pacientų, kuriems iš pradžių pasireiškia grynas centrinio motorinio neurono pažeidimas, vėliau išsivysto periferinio motorinio neurono pažeidimo požymiai, dažnai jau ateinančiais metais, bet kartais po daugelio metų. Kai kuriems pacientams, prieš nustatant pirminę šoninę sklerozę, dažnai įtariamos kitos ligos, kaip išsėtinė sklerozė, lėtinė nugaros smegenų kompresija, sukelta spondilartrozės ar meningiomos, adrenoleukodistrofijos meduliarinė forma, tropinė spastinė paraplegija, ŽIV sukelta mielopatija, Strumpell-Lorrain šeiminė spastinė paraplegija arba kita paveldima spastinė paraplegija. Yra aprašyta keletas pirminės šoninės sklerozės atvejų, kai kartu stebėti navikai ar paraproteinemija, bet priežastys nebuvo nustatytos [96]. Taigi pirminė šoninė sklerozė turi būti atidžiai tiriama ir stebima. Kai kitos priežastys yra paneigiamos ir pažeidžiamas tik centrinis motorinis neuronas 3 metų ligos eigoje, galima manyti, kad pacientas greičiausiai serga pirmine šonine skleroze [95]. Pagaliau, pirminė šoninė sklerozė skiriasi nuo tikros ŠAS ilgesniu išgyvenamumu, be to, vėliau 50% ir daugiau pacientų atsirandančiu šlapimo pūslės inervacijos sutrikimu (dėl sfinkterio hiperrefleksijos) [98, 100].

Periferinis motorinis neuronas

Progresuojantis bulbarinis paralyžius, taip pavadintas Wachsmuth 1864 metais, pasireiškia lūpų – liežuvio – ryklės paralyžiumi, aprašytu Duchenne 1858 metais. Šiuo at-

veju silpnumas apima žandikaulių, veido, liežuvio, gerklų ir ryklės raumenis, inervuojamus apatinės smegenų kamieno dalies motorinių branduolių, sukeldamas kalbos, kramtymo, rijimo sutrikimus. Bulbarinis paralyžius progresuoja greitai ir galiausiai gali atsirasti pseudobulbarinis pažeidimas. Įdomu, kad akių judesiai visada išlieka. Paprastai kiti ŠAS požymiai pasireiškia anksčiau ar vėliau. Mirštama po 2–3 metų nuo simptomų atsiradimo pradžios. Progresuojantį bulbarinį paralyžių reikėtų diferencijuoti nuo miastenijos, išsėtinės sklerozės su smegenų kamieno pažeidimu, kai kurių smegenų kamieno, kaukolės pamato navikų ar pamato dangalų navikų.

Progresuojanti spinalinė raumenų atrofija buvo vienu metu aprašyta Duchenne de Boulogne (1849 metais) ir Aran (1850 metais). Pastarasis taip ir pavadino ligą. Vienodai vartojami ir Aran-Duchenne ligos, ir progresuojančios spinalinės raumenų atrofijos pavadinimai. Šios ligos metu vystosi raumenų atrofija dėl periferinio motorinio neuroono pažeidimo. Vyrai serga keturis kartus dažniau nei moterys. Dažniausiai iš pradžių atsiranda simptomai rankose. Visų pirma progresuojanti raumenų atrofija nuo ŠAS kliniškai skiriasi silpnais ar neišgaunamais saugysliniais refleksais. Vidutiniškai 30% pacientų liga progresuoja lėtai, metais ar dešimtmečiais (*slowly progressive muscular atrophy*). Kitiems ligoniams raumenų atrofija progresuoja greitai (*rapidly progressive muscular atrophy*), atsiranda centrinio motorinio neuroono pažeidimo požymiai ir bulbarinis pažeidimas, taigi tampa aiški tikra ŠAS diagnozė [29]. Lėtai progresuojančios formos atveju, kuri atsiranda tokia pat amžiuje kaip ir ŠAS, rankų ir kojų silpnumas būna simetrinis, saugyslių refleksai silpni, fascikuliacijos retos. Retai pažeidimas išplinta į bulbarinę sritį. Progresuojančios raumenų atrofijos diferencinė diagnostika yra plati. Pirmiausia diferencijuojama nuo daugiažidininės motorinės neuropatijos, taip pat nuo tokių ligų, kaip sirinngomielija, idiopatinė peties pleksopatija, diabetinė poliradikulopatija ar polimiozitas (sunkaus pažeidimo atveju), lėtinė demielinizuojanti polineuropatija, lėtinė idiopatinė aksonalinė polineuropatija, miopatija (ypač uždegiminė), galiausiai – miastenija [45].

Židininės raumenų atrofijos. Progresuojanti vienos galūnės (monomelinė) spinalinė amiotrofija (*monomelic spinal atrophy*) siejama su ŠAS. Ligos eiga dažnai labai lėta, kas nurodo reliatyviai gerą pobūdį. Monomelinė amiotrofija pirmą kartą aprašyta Japonijoje [101]. Ji prasideda raumenų, ypač distalinių, silpnumu, amiotrofija, fascikuliacijomis ir raumenų mėšlungiais jauname amžiuje (tarp 15–25 metų; vyrai : moterys = 2 : 1). Pažeidimas dažniausiai pasireiškia rankos [101, 102], bet galimai ir kojos, silpnumu [103, 104]. Monomelinės amiotrofijos diagnozė grindžiama paneigiant kitas amiotrofijos priežastis, tokias kaip motorinio neuroono pažeidimas (infekcinis, paveldimas ar degeneracinis), motorinė neuropatija (paveldima, autoimuninė ar metabolinė), radikuliopatija ar radikuliopleksopatija, taip pat židininis raumenų pažeidimas (Myoshi miopatija). Motorinio aksono reflekso nustatymas leidžia diagnozuoti aksono pažeidimą, tuo tarpu motorinio aksono reflekso nebuvimas (būtinai labai atidus ieškoji-

mas) nurodo motorinio neuroono pažeidimą [67]. Dažnai elektrofiziologinis tyrimas patvirtina ir priešingos pusės proksimalinių raumenų ar dar plačiau išplitusių ūmių denervaciją ar lėtinę denervaciją – reinervaciją, nors to nerandama klinikinės apžiūros metu. Taigi ne visada pažeidimas yra tik vienoje galūnėje. **Dipleginė pečių amiotrofija (arba rizomelinė amiotrofija)** yra ypatinga motorinio neuroono ligos forma [105]. Susirgimas nuo ŠAS skiriasi tuo, kad nėra centrinio pažeidimo simptomų, būdingas židininis pažeidimas ir lėtas amiotrofijos progresavimas, paprastai apimantis tik pečių ir krūtinės raumenis. Susirgimas paprastai pasireiškia 6-ąjį dešimtmetį ir dažnesnis tarp vyrų (9 : 1).

„Mosikuojančios rankos sindromas“ (*flail arm syndrome*) kai kurių autorių priskiriamas prie ŠAS variantų [106]. Rankų amiotrofiją ir silpnumą sukiantis pažeidimas dažnesnis vyrams. Jis primena dipleginę amiotrofiją, bet skiriasi dažniau stebimu centriniu pažeidimu. Išgyvenamumas yra vidutiniškai truputį ilgesnis nei sergančiųjų ŠAS [107].

„Žmogaus statinėje sindromui“ (*man-in-the-barrel syndrome*) būdingas abipusis ir ryškus rankų silpnumas. Tokie simptomai gali atsirasti motorinio neuroono ar ŠAS ligos pradžioje, bet gali būti po galvos smegenų išemijos, įvairių tilto ir priekinio nugaros smegenų rago pažeidimų kaklinėje dalyje, mielopatijų (išeminių, kaklinės stuburo dalies artrozinių, poradiacinių) ir t. t. Katz ir kiti [105] aprašė 10 atvejų ir aptarė diferencinę diagnostiką bei dipleginės pečių amiotrofijos ir „mosikuojančios rankos sindromo“ bendrus požymius.

KITI VARIANTAI (pagal Brooks ir kitus) [3]

Genetinė ŠAS (šeiminė, paveldima)

Nuo 5 iki 10% ŠAS atvejų pažeidimas yra šeiminis ir perduodamas daugeliu atvejų autosominiu dominantiniu (dominantinė šeiminė ŠAS) arba keliuose šeimose recesyviniu keliu (recesyvinė šeiminė ŠAS). Dominantinė forma labai skiriasi nuo ŠAS sporadinių formų, kadangi pasireiškia vienodai abiem lytims, paprastai prasideda 10 metų anksčiau (apie 46-uosius metus), dažniau kojų simptomais, išgyvenamumas vidutiniškai trumpesnis. Jos diferencinė diagnostika tokia pati kaip ir sporadinės formos. Pažymėtina, kad superoksido dismutazės 1 (SOD1) mutaciją turinčių asmenų klinika (20% dominantinės šeiminės ŠAS) gali būti labai panaši į suaugusiųjų spinalinės raumenų atrofijos formą [108]. Recesyvinė forma reta, prasideda vaikams ar jaunuoliams. Tais šeiminių formos atvejais, kai mutacija žinoma, ŠAS diagnozė vadinama „tikra ŠAS, patvirtinta laboratoriniais duomenimis“ [3].

„ŠAS +“ sindromai

Kai kurie ŠAS variantai gali būti lydimi kitų neurologinių susirgimų požymių, kurie išsivysto greta ŠAS simptomų. Susiję sutrikimai grupuojami pagal geografiją (Ramiojo vandenyno, Guam, Kii pusiasalis, Šiaurės Afrika, Madras ir kt.) arba požymius ar simptomus: ekstrapiramidinius,

smegenėlių ar nugaros smegenų – smegenėlių, demencija (šeiminė ar sporadinė, frontalinė, Creutzfeldt-Jacob ligos amiotrofinė forma), autonominės sistemos pažeidimą, objektyvius jutimo sistemos pažeidimus, taip pat akių judesių sutrikimus (supranukleariniai, branduolių). Šios formos taip pat turi savo diferencinę diagnostiką, kuri čia neapžvelgiama.

ŠAS sindromai su nepatikimos reikšmės laboratoriniais pakitimais

ŠAS sindromams su nepatikimos reikšmės laboratoriniais pakitimais (*ALS with laboratory of uncertain significance*) būdingi laboratoriniai pokyčiai, kurie gali atsirasti, besivystant ŠAS sindromui. Kai kuriems pacientams, koregavus laboratorinius pakitimus, susirgimo eiga gali pasikeisti.

ŠAS sindromas su nepatikimos reikšmės laboratoriniais pakitimais susijęs monoklonine gamopatija (neaiškios reikšmės gamopatija, Waldenström makroglobulinemija, osteosklerozė dėl mielominės ligos ir kt.), autoantikūniais (padidėjęs antigangliozidų GM1 antikūnių titras ir kt.), nepiktybinėmis endokrinopatijomis (hipertireozė, hiperparatiroidizmas, hipogonadizmas ir kt.), limfomomis (Hodžkino ir ne Hodžkino, ŠAS sindromai kartu su bronchų, žarnų ar skydliaukės vėžiu ar insulinoma nelaikomi naviko sukeltomis pasekmėmis), infekcija (ŽIV-1, ŽIV-2, vėjaraupiai, bruceliozė, Laimo liga, sifilis ir kt.), egzogeniniu toksinu (pvz.: švinas, gyvsidabris, aliuminis). Kai kurios iš šių formų aptartos straipsnyje anksčiau.

APTARIMAS

ŠAS simptomatika gali labai skirtis, kadangi jos išraiška priklauso nuo pažeidimo vietos (piramidiniai laidai arba motoriniai neuronai, nugaros smegenų lygis ar smegenų kamienas). Be to, yra daug susirgimų, kurie gali priminti ŠAS. Kasdienėje praktikoje diferencinė diagnostika yra gana siaura. Ji patvirtinama klinika, grindžiama arba ne neurofiziologiniu ištyrimu. Kai yra klinika, kai ligonis greitai nukreipiamas neurologui, ŠAS diagnostika nėra sunki, bet būna sudėtingesnė, kai problema nevisai aiški terapeutui, ANG gydytojui, ortopedui ar neurochirurgui. ŠAS, prasidedanti kvėpavimo sutrikimu, gali atitolinti diagnozės nustatymą. Klinika, kuri būdinga ribotam centrinio motorinio neurono pažeidimui, kelianti pirminės šoninės (lateralinės) sklerozės įtarimą, privalo būti rūpestingai stebima, kadangi dažnai nustatomos specifinės priežastys. Šiuo bei kitų klinikinių požymių atvejais, kurie, atrodo, nesusiję su periferinio neurono pažeidimu, gali būti labai naudingi sukelti motoriniai potencialiai [109, 110]. Naudojant trigubos stimuliacijos techniką (TST), galima išgauti ir matuoti mažai pakitusį žievės – nugaros smegenų laidumo nepakankamumą, kuris kliniškai dažnai nepastebimas [111–113]. Išgydomų ir gydomų priežasčių ieškojimas turi būti ypač kruopštus. Kol išlieka abejonė, kartais

geriau anksčiau pradėti bandomąjį gydymą, nei laukti ligos eigos verdikto.

ŠAS pradžioje neretai gali atsirasti ir kitų ligų neurologinio pažeidimo požymių (pavyzdžiui: kaklinė mielopatija, radikuliopatija, polineuropatija ir kt.). Tokiais atvejais klinikinė ir neurofiziologinė diagnostika gali būti ypač sunki.

Fascikuliacijos, kurios yra svarbiausias ŠAS požymis, gali klaidinti, neteisingai nustatant diagnozę. Taip atsitinka gerybinių fascikuliacijų atvejais ir tų susirgimų, kuriems būdingi pastovūs laidumo blokai, metu. Tarp pastarųjų reikia ypač išskirti daugiažidininę motorinę neuropatiją ir kai kuriuos poradiacinius pažeidimus, kurie gali atsirasti centrinėje, periferinėje ar abiejose nervų sistemos dalyse.

IŠVADA

Pradinės abejonės dėl ŠAS diagnozės laikui bėgant išsisklaido: ŠAS dažniausiai tampa akivaizdi jau po kelių mėnesių. Visgi labai svarbu neatidėliojant atpažinti kitas ligas, kurios gali imituoti ŠAS, ypač tas, kurias galima gydyti. Jei yra rimtų įtarimų ar abejonų, tikslinga bandyti gydyti įtariamą ligą. Vėlyvas ligos nustatymas ar diagnostinės klaidos neigiamai atsiliepia tiek pacientui, tiek jo santykiams su gydytoju bei atitolina tikrą ar bandomąjį gydymą, kuris turėtų būti pradėtas kuo anksčiau, nes neuronų pažeidimas yra negrįžtamas.

ŠAS dažnis, deja, didesnis nei daugybės kitų susirgimų, kliniškai į ją panašių [15]. Diagnostinis sprendimas atsiras, atradus specifinį žymenį. Mes ypač nekantriai laukiame išties veiksmingo ŠAS gydymo atradimo.

Padėka

Autorius nuoširdžiai dėkoja Kauno medicinos universiteto Neurologijos klinikos rezidentėms Jurgai Kučinienei ir Jurgitai Vainauskienei už straipsnio vertimą iš prancūzų kalbos bei profesorei Nerijai Vaičienei ir daktarei Jovitai Švilpauškei už rūpestingą redagavimą.

Gauta:
2007 04 01

Priimta spaudai:
2007 04 17

Literatūra

1. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (suppl.): 96–107. World Federation of Neurology Research Group on motor neuron diseases (1998). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (<http://www.wfnals.org/Articles/elescorial1998.htm>).
2. Brooks BR. Earlier is better: the benefits of early diagnosis. *Neurology* 1999; 53: S53–4; discussion S55–7.
3. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis

- of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-9.
4. Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M. The diagnostic pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2: 123-6.
 5. Le Forestier N. Diagnostics différentiels de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Med Liège* 2004; 59 (suppl.): 25-31.
 6. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Clin* 2002; 20: 711-26.
 7. Strong MJ, Gordon PH. Primary lateral sclerosis, hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis: discrete entities or spectrum? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 8-16.
 8. Auer-Grumbach M, Fazekas F, Radner H, Irmeler A, Strasser-Fuchs S, Hartung HP. Troyer syndrome: a combination of central brain abnormality and motor neuron disease? *J Neurol* 1999; 246: 556-61.
 9. Alani SM. Denervation in wasted hand muscles in a case of primary cerebellar ectopia without syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 45: 84-5.
 10. Goodridge AE, Feasby TE, Ebers WF, Brown WF, Rice GPA. Hand wasting due to mid-cervical spinal cord compression. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 309-11.
 11. Trompetto C, Caponnetto C, Buccolieri A, Marchese R, Abbruzzese G. Responses of masseter muscles to transcranial magnetic stimulation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109: 309-14.
 12. Truffert A, Rösler KM, Magistris MR. Amyotrophic lateral sclerosis versus cervical spondylotic myelopathy: A study using transcranial magnetic stimulation with recording from the trapezius and limb muscles. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1030-7.
 13. Pauling M, Prosiel M. Misdiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis in a patient with dysphagia due to Chiari I malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 270. (Correspondance: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 549-50).
 14. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2003; 28: 133-43.
 15. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 160 (suppl.1): S6-24.
 16. Hemmer B, Glocker FX, Kaiser R, Lucking CH, Deuschl G. Generalised motor neuron disease as an unusual manifestation of *Borrelia burgdorferi* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 257-8.
 17. El Alaoui-Faris M, Medejel A, Al Zemmouri K, Yahyaoui M, Chkili T. Le syndrome de sclérose latérale amyotrophique d'origine syphilitique: étude de 5 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146: 41-4.
 18. Caponnetto C, de Maria A, Solaro C, Abbruzzese M, Primavera A. Late symptomatic neurosyphilis presenting as a motor polyradiculoneuropathy. *Ital J Neurol Sci* 1997; 18: 62.
 19. Smadja D, Bellance R, Cabre P, Kerjean J, Lezin A, Vernant JC. Involvements of the peripheral nervous system and skeletal muscles in HTLV1-related paraplegia. Study of 70 cases seen in Martinique. *Rev Neurol (Paris)* 1995; 151: 190-5.
 20. MacGowan DJL, Scelsa SN, Waldron M. An ALS-like syndrome with new HIV infection and complete response to antiretroviral therapy. *Neurology* 2001; 57: 1094-7.
 21. Moulignier A, Moulouguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001; 57: 995-1001.
 22. Benatar MG, Eastman RW. Human immunodeficiency virus-associated pure motor lumbosacral polyradiculopathy. *Arch Neurol* 2000; 57: 1034-9.
 23. Federico A. GM2 gangliosidosis with a motor neuron disease phenotype: clinical heterogeneity of hexosaminidase deficiency disease. *Adv Exp Med Biol* 1987; 209: 19-23.
 24. Johnson WG. The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases. *Neurology* 1981; 31: 1453-6.
 25. Johnson WG, Wigger HJ, Karp HR, Glaubiger LM, Rowland LP. Juvenile spinal muscular atrophy; a new hexosaminidase phenotype. *Ann Neurol* 1982; 11: 11-6.
 26. Drory VE, Birnbaum M, Peleg L, Goldman B, Korczyn AD. Hexosaminidase A deficiency is an uncommon cause of a syndrome mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 109-12.
 27. Leussink VI, Flachenecker P, Brechtelsbauer D, Bendszus M, Sliwka U, Gold R, Becker G. Superficial siderosis of the central nervous system: pathogenetic heterogeneity and therapeutic approaches. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 54-61.
 28. Durieux A, Flocard F, Ferreira A, Azulay JP, Felten O, Navarro V, Chedru F, Pouget J, Bequet D, Clavelou P. Hémosidérose du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 1999; 155: 201-7.
 29. Van den Berg-Vos RM, Visser J, Franssen H, de Visser M, de Jong JM, Kalmijn S, Wokke JH, van den Berg LH. Sporadic lower motor neuron disease with adult onset: classification of subtypes. *Brain* 2003; 126: 1036-47.
 30. Glenn SA, Ross MA. Delayed radiation-induced bulbar palsy mimicking ALS. *Muscle Nerve* 2000; 23: 814-7.
 31. Laguery A, Aupy M, Aupy P, Ferrer X, Henry P, Julien J. Syndrome de la corne antérieure post-radiothérapique. *Rev Neurol (Paris)* 1985; 141: 222-7.
 32. Schold SC, Cho ES, Somasundaram M, Posner JB. Subacute motor neuronopathy: a remote effect of lymphoma. *Ann Neurol* 1979; 5: 271-87.
 33. Stubgen JP. Neuromuscular disorders in systemic malignancy. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 371-5.
 34. Graus F, René R. Paraneoplastic neuropathy. *Eur Neurol* 1993; 33: 279-86.
 35. Antoine J-C, Camdessanché J-P. Les neuropathies périphériques paranéoplasiques. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 188-98.
 36. Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB. Motor neuron syndromes in cancer patients. *Ann Neurol* 1997; 41: 722-30.
 37. Verma A, Berger JR, Snodgrass S, Petit C. Motor neuron disease: a paraneoplastic process associated with anti-hu antibody and small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 112-6.
 38. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 109-13.
 39. Sobue G, Hashizume Y, Mukai E, Hirayama M, Mitsuma T, Takahashi A. X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a clinicopathological study. *Brain* 1989; 112: 209-32.
 40. Ferrante MA, Wilbourn AJ. The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve* 1997; 20: 323-9.

41. La Spada A, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991; 352: 77-9.
42. Parboosingh JS, Figlewicz DA, Krizus A, Meininger V, Azad NA, Newman DS, Rouleau GA. Spinobulbar muscular atrophy can mimic ALS: the importance of genetic testing in male patients with atypical ALS. *Neurology* 1997; 49: 568-72.
43. Paradiso G, Micheli F, Taratuto AL, Parera IC. Familial bulbospinal neuronopathy with optic atrophy: a distinct entity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 196-9.
44. Echaniz-Laguna A, Rouso E, Anheim M, Fleury M, Cossee M, Tranchant C. L'amyotrophie bulbaire et spinale liée au chromosome X: une étude clinique, neurophysiologique et moléculaire de 12 patients issus de 4 familles. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 437-44.
45. Visser J, van den Berg-Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Vogels OJ, Wokke JH, de Jong JM, de Visser M. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 58: 1593-6.
46. Vasconcelos OM, Harter DH, Duffy C, McDonough B, Seidman JG, Seidman CE, Campbell WW. Adult Hallervorden-Spatz syndrome simulating amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 118-22.
47. Sethi KD, Adams RJ, Lorine DW, el Gammal T. Hallervorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988; 24: 692.
48. Dalakas MC. Post-polio syndrome: concepts in clinical diagnosis, pathogenesis and etiology. *Adv Neurol* 1991; 56: 495-511.
49. Mulder DW, Rosenbaum RA, Layton DD Jr. Late progression of poliomyelitis or forme fruste amyotrophic lateral sclerosis? *Mayo Clin Proc* 1972; 47: 756-61.
50. Clavelou P. Le syndrome post-poliomyélitique. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 229-33.
51. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996; 139 (suppl.): 117-22.
52. Czaplinski A, Strobel W, Gobbi C, Steck AJ, Fuhr P, Leppert D. Respiratory failure due to bilateral diaphragm palsy as an early manifestation of ALS. *Med Sci Monit* 2003; 9: CS34-6.
53. Dozier C, Sztajzel R, Kohler A, Chofflon M, Magistris MR, Rohr-Le Floch J. Diaphragmatic paralysis with monoclonal gammopathy and antiganglioside GM1 antibodies. *Neurology* 1999; 52: 1715-6.
54. Roth G, Magistris MR. Neuropathies with prolonged conduction block, single and grouped fasciculations, localized limb myokymia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67: 428-38.
55. Roth G. Intranervous regeneration of lower motor neuron - Study of 1153 motor axon reflexes. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1978; 18: 225-351.
56. Roth G, Magistris M. Fragilité héréditaire des nerfs périphériques: étude clinique et neurophysiologique de 23 cas. *Revue de la littérature. Arch Suisses Neurol Neurochir Psychiatr* 1984; 135: 243-64.
57. Magistris MR, Roth G. Persistent conduction block in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurology (NY)* 1985; 35: 1639-41.
58. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, Asbury AK. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 1982; 32: 958-64.
59. Roth G, Magistris MR, Le Fort D, Desjacques P, Della Santa D. Plexopathie brachiale post-radique. Blocs de conduction persistants. Décharges myokymiques et crampes. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 173-80.
60. Evangelista T, Carvalho M, Conceicao I, Pinto A, de Lurdes M, Luis ML. Motor neuropathies mimicking amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1996; 139 (suppl.): 95-8.
61. Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 1986; 36: 1260-3.
62. Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol* 1986; 25: 416-23.
63. Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988; 11: 103-7.
64. Magistris MR, Kohler A. Contraction response to muscle percussion is increased in peripheral nerve conduction block. *Neurology* 1996; 47: 1243-6.
65. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992; 42: 506-9.
66. Magistris M, Roth G. Motor neuropathy with multifocal persistent conduction blocks. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1056-7.
67. Magistris MR, Soichot P. Comment distinguer une neuropathie d'une neuronopathie? *Rev Méd Liège* 2004; 59 (suppl. 1): 208-18.
68. Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, Baba H, Quarles RH, Griffin JW, Alderson K, Adams RN. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; 24: 73-8.
69. Adams D, Kuntzer T, Burger D, Chofflon M, Magistris MR, Regli F, Steck AJ. Predictive value of anti-GM1 ganglioside antibodies in neuromuscular diseases: a study of 180 sera. *J Neuroimmunol* 1991; 32: 223-30.
70. Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, Wolfe GI, Nations SP, Saperstein DS, Amato AA. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. *Neurology* 2002; 58: 615-20.
71. Attarian S, Azulay JP, Verschuere A, Pouget J. Magnetic stimulation using a triple-stimulation technique in patients with multifocal neuropathy without conduction block. *Muscle Nerve* 2005; 32: 710-14.
72. Laguey A. Ch. 21. Neuropathies post-radiques. In: Bouche P, Léger J-M, Vallat JM, eds. *Neuropathies périphériques*, Vol. 1. Doin, Rueil-Malmaison, 2004; 325-38.
73. Bouche P. Ch. 2. Neuropathies toxiques dues aux agents industriels et à l'environnement. In: Bouche P, Léger J-M, Vallat JM, eds. *Neuropathies périphériques*, Vol. 2. Doin, Rueil-Malmaison, 2004; 33-43.
74. Wakayama I, Nerurkar VR, Strong MJ, Garruto RM. Comparative study of chronic aluminum-induced neurofilamentous aggregates with intracytoplasmic inclusions of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 92: 545-54.
75. Denny-Brown D, Foley JM. Myokymia and benign fasciculation of muscle. *Trans Assoc Am Phys* 1948; 61: 88-96.
76. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical features and associations of 560 cases of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1043-5.

77. Wohlfart G. Collateral regeneration from residual motor nerve fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1957; 7: 124–34.
78. Hansen S, Ballantyne JP. A quantitative electrophysiological study of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 773–83.
79. Noseworthy JH, Rae-Grant AD, Brown WF. An unusual subacute progressive motor neuropathy with myasthenia-like features. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 304–9.
80. Denys EH, Norris FH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. Impairment of neuromuscular transmission. *Arch Neurol* 1979; 36: 202–5.
81. Cui LY, Liu MS, Tang XF. Single fiber electromyography in 78 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1830–3.
82. Okuyama Y, Mizuno T, Inoue H, Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Intern Med* 1997; 36: 312–5.
83. Fonseca RG, Resemde A, Silva MD, Camarago A. Chronic motor neuron disease possibly related to intoxication with organochlorine insecticides. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 56–8.
84. Pouget J, Figarella-Branger D, Azulay JP, Pellissier JF, Serratrice G. Les myosites à inclusions. In: Magistris MR, ed. *L'ENMG en l'an 2000: mises au point*. Genève, Editions Médecine et Hygiène, 2000; 247–63.
85. Ryan A, Nor AM, Costigan D, Foley-Nolan D, El-Rafie A, Farrell MA, Hardiman O. Polymyositis masquerading as motor neuron disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1001–3.
86. Finsterer J. Mitochondriopathy as a differential diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 219–24.
87. Finsterer J. Mitochondriopathy mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologist* 2003; 9: 45–8.
88. Petiot P, Vial C, de Saint Victor JF, Charles N, Carrier H, Depierre P, Bady B. Dropped Head syndrome: diagnostic discussion à propos of 3 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153: 251–5.
89. Van Gerpen JA. Camptocormia secondary to early amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord* 2001; 16: 358–60.
90. Gourie-Devi M, Nalini A, Sandhya S. Early or late appearance of “dropped head syndrome” in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 683–6.
91. Amato AA. Acid maltase deficiency and related myopathies. *Neurol Clin* 2000; 18: 151–65.
92. McComas AL, Sica RE, McNabb AR, Goldberg WM, Upton AR. Evidence for reversible motoneuron dysfunction in thyrotoxicosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 548–58.
93. Pou Serradell A, Roquer Gonzalez J, Corominas Torres JM, Lloreta Trull J, Oliva Bielsa J, Ugarte Elola A. Syndrome de sclérose latérale amyotrophique et hyperthyroïdie – guérison sous antithyroïdiens. *Rev Neurol (Paris)* 1990; 146: 219–20.
94. Patten BM, Engel WK. Phosphate and parathyroid disorders associated with the syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. In: Rowland LP, ed. *Human motor neuron disease*. Raven Press, New York, 1982.
95. Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, Kierman JA, Brown WF, Evers GC. Primary lateral sclerosis; clinical features, neuropathology, and diagnostic criteria. *Brain* 1992; 115: 495–520.
96. Swash M, Desai J, Misra VP. What is primary lateral sclerosis? *J Neurol Sci* 1999; 170: 1–5.
97. Pouget J, Azulay JP, Billé-Turc F, Sangla I, Serratrice G. The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. In: Serratrice G, Munsat T, eds. *Pathogenesis and therapy of amyotrophic lateral sclerosis*. Advances in Neurology, Vol. 68. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995.
98. Le Forestier N, Maisonobe T, Piquard A, Rivaud S, Crevier-Buchman L, Salachas F, Pradat PF, Lacomblez L, Meininger V. Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain* 2001; 124: 1989–99.
99. Le Forestier N, Maisonobe T, Spelle L, Lesort A, Salachas F, Lacomblez L, Samson Y, Bouche P, Meininger V. Primary lateral sclerosis: further clarification. *J Neurol Sci* 2001; 185: 95–100.
100. Russo LS Jr. Clinical and electrophysiological studies in primary lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 662–4.
101. Hirayama K, Toyokura Y, Tsubaki T. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity: a new clinical entity. *Psychiatr Neurol Jpn* 1959; 61: 2190–7.
102. Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, Yamada T, Kojima S, Arai K. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 285–90.
103. Di Muzio A, Delli Pizzi C, Lugaesi A, Ragno M, Uncini A. Benign monomelic amyotrophy of lower limb: a rare entity with a characteristic muscular CT. *J Neurol Sci* 1994; 126: 153–61.
104. Prabhakar S, Chopra JS, Banerjee AK, Rana PV. Wasted leg syndrome: a clinical, electrophysiological and histopathological study. *Clin Neurol Neurosurg* 1981; 83: 19–28.
105. Katz JS, Wolfe GI, Anderson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP, Bryan WW, Barohn RJ. Brachial amyotrophic diplegia. A slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999; 53: 1071–6.
106. Hu MT, Ellis CM, Al-Chalabi A, Leigh PN, Shaw CE. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 950–1.
107. Czaplinski A, Steck AJ, Andersen PM, Weber M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 568.
108. Camu W. Les amyotrophies spinales de l'adulte. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 225–8.
109. Triggs WJ, Menkes D, Onorato J, Yan RS, Young MS, Newell K, Sander HW, Soto O, Chiappa KH, Cros D. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease. *Neurology* 1999; 53: 605–11.
110. Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation (TMS): compared sensitivity of different motor response parameters in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000b; 2 (suppl.): S45–9.
111. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers P. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle: A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain* 1998; 121: 437–50.
112. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain* 1999; 122: 265–79.
113. Rösler KM, Truffert A, Hess CW, Magistris MR. Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 2208–18.

M. R. Magistris

**AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS:
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND FRONTIER FORMS**

Summary

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) may be mimicked by disorders affecting the different levels of the motor system from cortex to muscle. Clinical heterogeneity is a feature of both ALS and related syndromes allowing for a large differential diagnosis. During the initial stage of a motor disorder false positive and false negative diagnoses of ALS are possible. Examples of disorders that should not be misdiagnosed as ALS because their prognosis and treatment differ are multifocal motor neuropathy, Kennedy's

bulbospinal atrophy, cervical myelopathy, hyperthyroidism and hyperparathyroidism. Syndromes remote from polio and radiation treatments should be recognised. Eventually, frontier forms of ALS with signs restricted to either the upper or lower motor neurons deserve particular attention. Electrodiagnosis is pivotal to disclose signs and extension of the peripheral motor neuron, to detect and quantify cortico-spinal involvement, to search for specific signs of conditions that mimic ALS. Until specific markers become available, clinical evaluation supported by electrodiagnosis and other ancillary tests are crucial to provide with the correct diagnosis, prognosis and treatment.

Keywords: bulbar and spinal amyotrophy; motor neurone disease; multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocs; primary lateral sclerosis; primary muscular atrophy.