

P. Larrodé-Pellicer
O. Alberti-González
C. Íñiguez-Martínez
S. Santos-Lasaosa
C. Pérez-Lázaro
L. J. López del Val

Factores pronósticos y supervivencia en la enfermedad de neurona motora

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

Introducción. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la más común de las enfermedades de neurona motora (ENM) del adulto, se presenta combinando signos de afectación de neurona motora superior (NMS) e inferior (NMI), con una elevada mortalidad. Otras ENM menos frecuentes son la atrofia muscular progresiva (AMP) y la esclerosis lateral primaria (ELP).

Objetivos. Describir datos demográficos, formas de presentación clínica y evolución de pacientes con ENM buscando factores pronósticos.

Métodos. Estudio retrospectivo de una serie de pacientes con ENM, registrando datos demográficos, variables clínicas y mortalidad-supervivencia, analizados mediante paquete estadístico SPSS 6.1.2.

Resultados. Son 54 pacientes con ENM (50 ELA, 3 AMP y 1 ELP), 30 (55,6%) hombres y 24 (44,4%) mujeres. Formas de inicio bulbar en 13 casos (24,1%) y espinal en 41 (75,9%). Edad media al inicio: 60 ± 14 (29-82 años); más tardía en las mujeres ($p < 0,05$), y en los pacientes con forma bulbar ($p < 0,05$), con claro predominio femenino ($p < 0,03$). Hay 31 pacientes muertos (57,4%) y 23 vivos (42,6%), con supervivencia media desde el inicio de los síntomas de $46,51 \pm 40,9$ meses (11-209 meses), observando relación inversamente proporcional con la edad de inicio de la enfermedad ($p < 0,02$). Se asocian con una mayor probabilidad de morir las formas de inicio bulbar ($p < 0,01$) y la extensión de los signos de afectación de MNI, especialmente a nivel bulbar y cervical ($p < 0,005$), mientras que la existencia de signos de afectación de NMS en neuroimagen tiene una mayor probabilidad de sobrevivir ($p < 0,05$).

Conclusiones. La edad avanzada y las formas de inicio bulbar son factores de mal pronóstico, y especialmente el predominio de afectación NMI sobre NMS.

Palabras clave:
Esclerosis lateral amiotrófica. Enfermedades de neurona motora. Evolución. Mortalidad. Pronóstico. Supervivencia.

Neurología 2007;22(6):362-367

Pronostic factors and survival in motor neuron disease

Introduction. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common adult motor neuron disease (MND), presenting with a combination of upper (UMN) and lower (LMN) motor neuron signs, with high mortality. Other less frequent MND are progressive muscular atrophy (PMA) and primary lateral sclerosis (PLS).

Objectives. To describe demographic data, clinical forms of presentation and evolution of patients with MND, looking for prognostic indicators factors.

Methods. Retrospective study of a series of patients with MND, registering demographic data, clinical variables and mortality-survival, analyzed by means of statistical package SPSS 6.1.2.

Results. They are 54 patients with MND (50 ALS, 3 PMA and 1 PLS), 30 (55.6%) men and 24 (44.4%) women, bulbar beginning forms in 13 cases (24.1%) and spinal in 41 (75.9%). Average age at beginning 60 ± 14 (29-82 years), more delayed in women ($p < 0.05$), and in patients with bulbar form ($p < 0.05$) with clear predominance of female sex ($p < 0.03$). There are 31 dead patients (57.4%) and 23 alive ones (42.6%), with average survival from the beginning symptoms of 46.51 ± 40.9 months. Nine months (11-209), observing inversely proportional relation with the age of beginning of the disease ($p < 0.02$). Bulbar beginning forms ($p < 0.01$) and LMN affection signs, specially bulbar and cervical levels ($p < 0,005$), are associated with a greater probability of dying while the existence of UMN affection signs on imaging techniques has a greater probability of survival ($p < 0,05$).

Parte de este trabajo ha sido presentada como comunicación oral en la LVII Reunión Anual de la SEN (2005).

Correspondencia:
Pilar Larrodé Pellicer
Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Av. San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
Correo electrónico: plarroddepellicer@yahoo.es

Recibido el 23-5-06
Aceptado el 24-4-07

Conclusions. The advanced age and the bulbar beginning forms are factors of bad prognosis, specially the predominant affectation of LMN over UMN.

Key words:

Amyotrophic lateral sclerosis. Motor neuron diseases. Evolution. Mortality. Prognosis. Survival

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la más común de las enfermedades de la neurona motora (ENM) de comienzo en el adulto, con una evolución fatal y supervivencia media entre 2 y 3 años según las distintas series publicadas. El espectro clínico de la enfermedad es amplio, reflejando la heterogeneidad de los síntomas al comienzo y la variabilidad de su curso, que se presenta con una combinación de signos de neurona motora superior (NMS) e inferior (NMI). Las ENM también se pueden presentar, aunque con menos frecuencia, con afectación exclusiva de NMI, como en la atrofia muscular progresiva (AMP) o con afectación exclusiva de NMS en el caso de la esclerosis lateral primaria (ELP). La ausencia de marcadores biológicos de la enfermedad y la variable presentación clínica hace del diagnóstico de la ELA un desafío que recae en la correlación de datos clínicos, electrofisiológicos y de neuroimagen^{1,2}.

El primer sistema de clasificación clínica se introdujo con los criterios de El Escorial, perfilados por la World Federation of Neurology con fines de investigación³, y revisados posteriormente con la inclusión de signos neurofisiológicos en los Airlie House Criteria (AHC) para inclusión de pacientes en ensayos clínicos⁴. Estos criterios definen los signos clínicos, electrofisiológicos y de neuroimagen de afectación de NMS y NMI en cuatro regiones el sistema nervioso central (bulbar, cervical, torácica y lumbosacra), así como cuatro niveles de certeza diagnóstica en función de la extensión de la afectación (sospecha, posible, probable y definida), incluyendo sólo los niveles de certeza probable o definida, con recomendaciones para un minucioso descarte de síndromes ELA-like. Sin embargo, para estudios clínicos y epidemiológicos estos criterios pueden resultar demasiado restrictivos, pues según algunos autores los niveles de certeza diagnóstica no constituyen un indicador pronóstico y plantean problemas para incluir casos en estado precoz de la enfermedad^{5,6}.

Así, las ENM de comienzo adulto (ELA, AMP y ELP) pueden ser consideradas dentro de un espectro de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por una afectación preferente de NMS y/o NMI, de origen multifactorial y gran variabilidad clínica. Es necesario un esfuerzo clínico buscando los diferentes subtipos y asociaciones de ENM para así comprender el complejo mecanismo patogénico e identificar marcadores de la enfermedad⁷⁻⁹. Una de las principales tareas es determinar diferencias entre pacientes que evolucionan con diferente velocidad de progresión, pues la predicción del tiempo de supervivencia en ELA ayuda a tomar

decisiones respecto al tratamiento. Hay estudios basados en población en los que se han identificado diferentes factores pronósticos (edad, sexo, forma de inicio, extensión, nivel de certeza o afectación funcional al inicio, precoz afectación respiratoria), y en los últimos años se ha detectado un aumento de supervivencia en relación con el tratamiento multidisciplinar paliativo y de soporte respiratorio o nutricional¹⁰. Nosotros realizamos un estudio retrospectivo de nuestra serie de pacientes con ENM con el objetivo de describir los datos demográficos, las formas de presentación clínica y el tiempo de evolución, intentando identificar factores pronósticos que se relacionen con el tiempo de supervivencia.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo de una serie hospitalaria de pacientes diagnosticados de ENM (ELA, AMP, ELP), de los que se revisaron las historias clínicas con seguimiento periódico en consultas externas desde enero de 1992 hasta enero de 2006.

Se recogieron los siguientes datos demográficos: edad de inicio de los síntomas, sexo, forma de inicio (bulbar o espinal), tiempo de evolución de la enfermedad (en meses) desde el comienzo hasta el diagnóstico y hasta el final del seguimiento, así como la tasa de mortalidad-supervivencia.

Entre las variables clínicas se tuvieron especialmente en cuenta los signos clínicos de afectación de NMS (labilidad emocional, hiperreflexia y espasticidad) y de NMI (arreflexia, atrofia y fasciculaciones), su localización (bulbar, cervical, torácica y lumbar), así como el nivel de certeza diagnóstica, incluyendo los cuatro niveles (sospecha, posible, probable y definida), tanto en el momento diagnóstico como al final del seguimiento o muerte, siguiendo los criterios originales de El Escorial³. También se consideraron signos de afectación de NMI en estudios electrofisiológicos⁴, signos de afectación de NMS en imagen de resonancia magnética (RM)¹¹, así como la existencia de patología concomitante que pueda interferir y distraer el diagnóstico de la enfermedad, descartado exhaustivamente síndromes ELA-like. Se tuvieron en cuenta el número y tipo de procedimientos terapéuticos administrados (gastrostomía de alimentación, ventilación mecánica no invasiva, tratamiento con riluzol y vitaminas antioxidantes).

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 6.1.2 para el análisis de los datos. La supervivencia desde el inicio de los síntomas y desde el diagnóstico fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier. El significado de las variables fue testado usando el test χ^2 y comparando medias con la *t* de Student y análisis de varianza cuando fue preciso. Se consideró significativa una *p* < 0,05.

RESULTADOS

El estudio incluye a 54 pacientes con ENM, 50 ELA (92,5%), 3 AMP (5,5%) y 1 ELP (1,9%), de los cuales 30 son

Región	Distribucion inicial de signos de NMS y/o NMI en los 54 pacientes, según las cuatro posibles regiones afectadas (filas) y según los cuatro niveles de certeza diagnóstica (columnas), siguiendo los criterios de El Escorial									
	Sospecha (n = 5)		Posible (n = 22)		Probable (n = 21)		Definida (n = 6)		Total (n = 54)	
	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI
Bulbar	—	1	12	7	16	16	6	6	34	30
		20%	54,5%	31,8%	76,2%	76,2%	100%	100%	62,9%	55,5%
Cervical	—	5	15	14	19	21	6	6	40	46
		100%	68,2%	63,6%	90,5%	100%	100%	100%	74%	85,2%
Torácica	—	1	—	6	—	—	—	1	—	8
		20%		27,3%				16,7%		14,8%
Lumbosacra	—	5	10	7	11	9	6	6	27	27
		100%	45,5%	31,8%	52,4%	42,9%	100%	100%	50%	50%

NMS: neurona motora superior; NMI: neurona motora inferior.

hombres (55,6%) y 24 mujeres (44,4%), con predominio en el hombre (1,2:1). La forma de inicio es bulbar en 13 casos (24,1%), frente al inicio espinal que se presenta en 41 casos (75,9%). La edad media al inicio de los síntomas es de 60 ± 14 (29-82) años; más tardía en las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (hombres: $56,8 \pm 13,7$, y mujeres: $64 \pm 13,5$, t: -1,99; $p < 0,05$). Los pacientes con forma de inicio bulbar son de mayor edad ($65,5 \pm 10,4$) que los de inicio espinal ($58,29 \pm 14,6$), con diferencias significativas entre ambos grupos (t: 1,99; $p < 0,05$). Además en los 13 casos de inicio bulbar hay predominio de las mujeres respecto a los hombres (9 mujeres y 4 hombres), con diferencias significativas ($\chi^2 = 4,26$; $p < 0,03$) entre los dos sexos.

La extensión de los signos de afectación de NMS y NMI en cuatro regiones (bulbar, cervical, torácica y lumbosacra), así como los niveles de certeza (sospecha, posible, probable y definida), siguiendo los criterios de El Escorial, tanto en el momento inicial del diagnóstico como en la evaluación final están reflejadas en las tablas 1 y 2. Observamos la progresión tanto de la extensión de los signos de afectación de NMS y NMI como en los niveles de certeza, a lo largo del seguimiento, desde la fase de diagnóstico inicial hasta la evaluación final.

El tiempo total de seguimiento de los pacientes fue de $45,3 \pm 39,9$ (11-209) meses. Al cerrar el estudio habían fallecido 31 pacientes (57,4%) y 23 estaban vivos (42,6%). El

Región	Distribucion final de signos de NMS y/o NMI en los 54 pacientes, según las cuatro posibles regiones afectadas (filas) y según los cuatro niveles de certeza diagnóstica (columnas), siguiendo los criterios de El Escorial									
	Sospecha (n = 4)		Posible (n = 10)		Probable (n = 12)		Definida (n = 28)		Total (n = 54)	
	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI	NMS	NMI
Bulbar	1	3	5	3	10	7	28	28	44	41
	25%	75%	50%	30%	83,3%	58,3%	100%	100%	81,5%	75,9%
Cervical	1	4	6	8	9	12	28	28	44	52
	25%	100%	60%	80%	75%	100%	100%	100%	81,5%	96,2%
Torácica	—	3	—	2	—	3	—	13	—	21
		85%		20%		25%		46,4%		38,8%
Lumbosacra	1	4	5	6	8	11	28	28	42	49
	25%	100%	50%	60%	66,7%	91,7%	100%	100%	77,7%	90,7%

NMS: neurona motora superior; NMI: neurona motora inferior.

tiempo de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de $14,92 \pm 14,28$ (2-72) meses. La supervivencia media desde el diagnóstico de $34,19 \pm 39,4$ (5-198) meses y la supervivencia total desde el inicio de los síntomas de la enfermedad hasta la muerte fue de 11 a 209 meses, con una media de $46,51 \pm 40,9$ meses (fig. 1 A). Al analizar la supervivencia de estos pacientes con las características demográficas encontramos relación estadísticamente significativa e inversamente proporcional con la edad de inicio de la enfermedad, siendo menor el tiempo de supervivencia conforme aumenta la edad ($r=4,41$; $p<0,05$), y la significación aumenta si consideramos por grupos de edad mayor o menor de 50 años ($r=5,99$; $p<0,02$) (fig. 1 B). Con respecto a las variables clínicas, la afectación predominantemente bulbar en el momento del diagnóstico se asocia con una mayor probabilidad de morir ($\chi^2=8,7$; $p<0,01$) (fig. 1 C). También se asocia a mayor riesgo de morir la extensión de los signos de afectación de MNI tanto en el momento inicial del diagnóstico como durante el seguimiento ($\chi^2=11,4$; $p<0,02$ y $\chi^2=11,8$; $p<0,01$, respectivamente). Al valorar sólo a los pacientes con inicio bulbar y clínica predominante de MNI se continúa manteniendo dicha asociación ($\chi^2=4,3$; $p<0,03$ al inicio de la enfermedad, y $\chi^2=12,3$; $p<0,0004$ en el seguimiento) (fig. 1 D). La afectación de MNI a nivel cervi-

cal también se asocia a peor pronóstico ($\chi^2=7,7$; $p<0,005$). No encontramos significación pronóstica para el sexo, tiempo desde el inicio al diagnóstico, ni con los niveles de certeza de El Escorial en el momento del diagnóstico. Los factores pronósticos considerados y su significación en relación a la supervivencia quedan reflejados en la tabla 3.

De los 54 pacientes, 46 presentaban una o más alteraciones concomitantes que interfirieron dificultando el diagnóstico: espondiloartrosis cervical o lumbar con radiculopatía o mielopatía en 22, la RM de aumento de señal de sustancia blanca en T2 (correspondientes a localización de vía piramidal) en 16, hiper-CK-emia en 11, traumatismo en 9 (accidental en 2 y quirúrgico en 7), alteraciones ENG (sugeresentes de neuropatía axonal) en 7, infecciones víricas en 6 (hepatitis C en 3, infección por citomegalovirus en 3), alteraciones hematológicas en 5 (crioglobulinemia en 3, gammapatía monoclonal de significado incierto en 2), autoanticuerpos (anti-GM1, ANA, FR) en 5, carencia de vitaminas (B_{12} o ácido fólico) en 4 y alteraciones endocrinas (elevación de hormona PTH) en 4. No encontramos relación significativa de ninguna de estas alteraciones con el tiempo hasta el diagnóstico ni con el tiempo hasta la muerte o la supervivencia, con la única excepción del grupo de pacien-

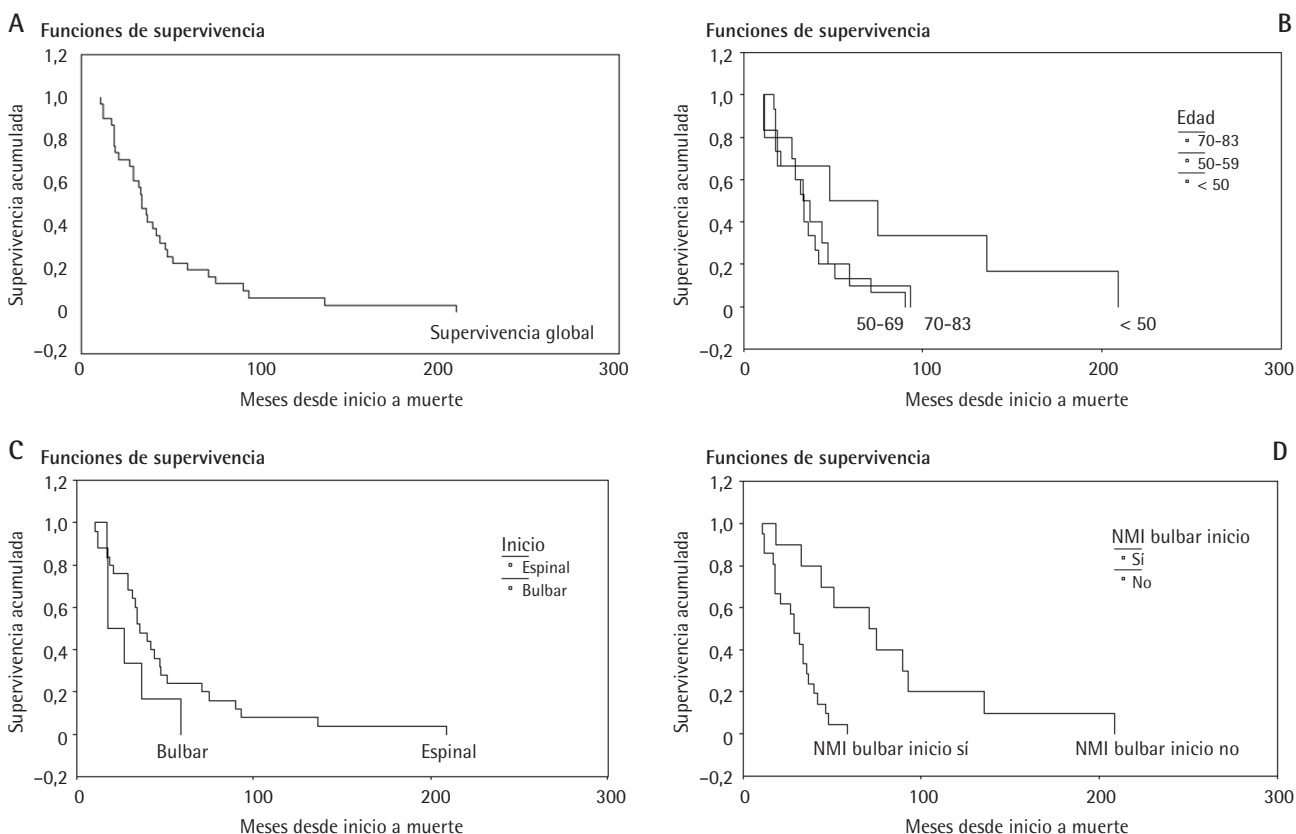


Figura 1 A) Supervivencia global de los 54 pacientes. B) Supervivencia según la edad de inicio. C) Supervivencia según la forma de inicio (bulbar o espinal). D) Supervivencia según la presencia o no de signos de afectación de neurona motora inferior (NMI) bulbar inicial.

Tabla 3	Supervivencia según factores pronósticos*				
	Variable	Vivos (n = 23)		Muertos (n = 31)	
		N.º	%	N.º	%
Edad (grupos)**					
< 50	7	30,4	6	19,4	
50-69	9	39,1	15	48,4	
70-83	7	30,4	10	32,3	
Sexo					
Hombre	13	56,5	17	54,8	
Mujer	10	43,5	14	45,2	
Forma de inicio***					
Bulbar	7	30,4	6	19,4	
Espinal	16	69,6	25	80,6	
Meses inicio → diagnóstico					
< 12	15	65,2	19	61,3	
12-24	4	17,4	9	29	
> 24	4	17,4	3	9,7	
Criterios de El Escorial					
Sospecha	1	4,3	4	12,9	
Posible	12	52,2	10	32,3	
Probable	7	30,4	14	45,2	
Definida	3	13	3	9,7	
Número de regiones NMI al inicio***					
0	4	17,4	—	—	
1 región	5	21,7	2	6,5	
2 regiones	8	34,8	17	54,8	
3-4 regiones	6	26	12	38,7	
NMI bulbar al inicio***					
No	14	60,9	10	32,3	
Sí	9	39,1	21	67,7	

*Distribución de los pacientes según la supervivencia (vivos o muertos) y los factores pronósticos en el momento de valoración inicial: edad, sexo, forma clínica (bulbar o espinal), tiempo transcurrido (meses) desde los síntomas iniciales hasta el diagnóstico, categoría diagnóstica (sospecha, posible, probable o definida), extensión (número de regiones) de los signos de afectación de neurona motora inferior (NMI) y presencia o no de estos signos a nivel bulbar. **p < 0,05; ***p < 0,01.

tes con hiperintensidad en la sustancia blanca correspondientes a la vía piramidal (signo de afectación de NMS), donde encontramos relación significativa entre la presencia de estas anomalías en RM y una mayor probabilidad de sobrevivir ($\chi^2=3,6$; $p<0,05$). Otras variables estudiadas, como el número y tipo de tratamiento administrados (gastrostomía de alimentación en 9, ventilación mecánica no invasiva en 10, Rilutek en 39 y vitamina E en 40), no se han relacionado con la supervivencia de la enfermedad en

nuestra serie, siendo difícil valorar este resultado teniendo en cuenta las limitaciones de nuestra serie retrospectiva donde el tratamiento no está estandarizado en todos los pacientes y teniendo que contar con la voluntad del paciente para recibir y mantener o no el tratamiento, lo que resta valor real a este dato.

DISCUSIÓN

Nuestra serie consta de 54 pacientes con ENM que, como otras publicadas^{1,12,13}, incluyen ELA, AMP y ELP, siendo la más frecuente la ELA (92,5%). Los datos demográficos de nuestra serie coinciden con otras en cuanto a la edad media de inicio en torno a 60 años^{12,14,15}, predominio en el hombre sobre la mujer y de las formas de inicio espinal sobre las de inicio bulbar¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, considerando separadamente las formas de inicio bulbar observamos un predominio de mujeres y con una edad más avanzada respecto a hombres de forma estadísticamente significativa ($p<0,03$ y $p<0,05$, respectivamente), lo que coincide con autores que encuentran aumento de incidencia de mujeres y edad avanzada, aunque no dependiente de la forma de inicio¹⁸⁻²⁰.

El tiempo medio de diagnóstico fue de 14,9 meses dentro de un rango similar al de otras series con medias entre 13,3, 14,8 y 18 meses (15, 20, y 18, respectivamente). Sin embargo, en nuestra serie el tiempo de supervivencia media desde el inicio de los síntomas de 46 meses ($DE\pm 40,9$) es mayor que en otras publicadas, con medias de supervivencia desde 24 hasta 40 meses (12-22), lo que posiblemente se debe a limitaciones en el análisis de los datos por la gran dispersión (desviación estándar $\pm 40,9$), a la inclusión de algunas formas de mayor supervivencia que pueden corresponder a variantes de ELA²² o bien a la utilización, en estos casos excepcionales, de medidas de soporte nutricional (gastrostomía) o respiratorio (ventilación mecánica no invasiva) como pronostican algunos autores^{10,23}.

Al igual que en otras series, los factores pronósticos que hemos encontrado han sido el inicio de la enfermedad a mayor edad^{13,15-19,21,22,24,25} y la presencia de clínica bulbar en el momento del diagnóstico^{13,14,16,17,21,26}. Ambas variables aumentan el riesgo de fallecer con significación estadística y por tanto se asocia a un peor pronóstico a largo plazo. Sin embargo, en nuestra serie no hemos podido demostrar una relación significativa con sexo femenino a diferencia de otros^{18,19,21}, ni tampoco con el tiempo desde el inicio al diagnóstico^{13,16,17,21,24}, aunque sí se observa esta tendencia, quizá porque nuestra serie sea más pequeña. También hemos de tener en cuenta que nuestros casos proceden de una serie hospitalaria y no de un estudio poblacional. Finalmente, y de acuerdo con algunos autores como Traynor et al.⁵, los niveles de certeza de El Escorial no asocian valor pronóstico en el momento del diagnóstico inicial, por lo que se consideran criterios excesivamente restrictivos, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad⁵.

En nuestra serie hemos valorado con especial interés el predominio de signos de afectación de NMI sobre los signos de NMS como factor pronóstico, encontrando que la presencia de mayor extensión de afectación de NMI, tanto al diagnóstico inicial como en la evaluación final, se asocia mayor mortalidad con una significación estadística en nuestra serie ($p < 0,02$ y $p < 0,01$, respectivamente), especialmente a nivel bulbar ($p < 0,03$) y cervical ($p < 0,005$), y en cambio la presencia de signos de afectación de NMS en la RM con una mayor supervivencia ($p < 0,05$). Esto sugiere que el predominio de los signos de afectación de NMI es peyorativo en relación al predominio de NMS y viceversa, como ya sugieren autores como Tysnes et al.²⁴, que consideran que los casos con presentación clínica predominantemente espástica (NMS) tienen una supervivencia más larga que los que tienen marcada atrofia (NMI). En este sentido, la ELP, ENM con afectación exclusiva de NMS, tiene un pronóstico más benigno que la ELA, y algunos autores como Gordon et al.⁹ consideran que se encuentra en un extremo del espectro clínico de las ENM, cuyo pronóstico empeora en función del mayor grado de afectación de NMI.

BIBLIOGRAFÍA

- Norris F, Shepherd R, Denys E, Mukai E, Elias L, Holden D, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993;118:48-55.
- Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *J Neurol* 2005;252:1435-47.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107.
- Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR. Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. World Federation of Neurology Committee on Research. *J Neurol Sci* 1999;169:2-12.
- Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. *Arch Neurol* 2000;57:1171-6.
- Zoccollella S, Beghi E, Serlenga L, Logroscino G. Classification of amyotrophic lateral sclerosis cases at presentation in epidemiological studies. *J Neurol Sci* 2005;26:330-3.
- Veldink JH, Van den Berg LH, Wokke JH. The future of motor neuron disease: the challenge is in the genes. *J Neurol* 2004; 251:491-500.
- Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HH, Wharton SB, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003;60: 1252-8.
- Gordon PH, Cheng B, Katz BA, Pinto M, Hays AP, Mitsumoto H, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66:647-53.
- Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-61.
- Comi G, Rovaris M, Leocani L. Review neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 1999;6:629-37.
- Argyriou AA, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Ellul J, Andriopoulos I, Katsoulas G, et al. Clinical and epidemiological features of motor neuron disease in south-western Greece. *Acta Neurol Scand* 2005;11:108-13.
- Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing* 2004;33:131-4.
- Tysnes OB, Vollset SE, Aarli JA. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol Scand* 1991;83:280-5.
- Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 2005;25:114-9.
- Thijs V, Peeters E, Theys P, Matthijs G, Robberecht W. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg* 2000;100:84-90.
- Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28 year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5:208-12.
- Marti-Fabregas J, Pradas J, Illa I. Factores clínicos pronósticos en la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* 1996;11:24-30.
- Sejvar JJ, Holman RC, Bresee JS, Kochanek KD, Schonberger LB. Amyotrophic lateral sclerosis mortality in the United States, 1979-2001. *Neuroepidemiology* 2005;25:144-52.
- Iwasaki Y, Ikeda K, Ichikawa Y, Igarashi O, Kinoshita M. The diagnostic interval in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:87-9.
- Aguila MA del, Longstreth WT Jr, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-9.
- Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 2002;25:709-14.
- Meyer T, Schwan A, Dullinger JS, Brocke J, Hoffmann KT, Nolte CH, et al. Early-onset ALS with long-term survival associated with spastin gene mutation. *Neurology* 2005;65:141-3.
- Tysnes OB, Vollset SE, Larsen JP, Aarli JA. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994;13:226-35.
- Cuadrado-Gamarra JI, Sevillano-García MD, de Pedro-Cuesta J. Enfermedad de motoneurona en España: rasgos epidemiológicos diferenciales. *Rev Neurol* 1999;29:887-9.
- Farrero E, Prats E, Povedano M, Martínez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest* 2005;127:2132-8.