

ORIGINAL

Relevancia del síndrome piramidal en la esclerosis lateral amiotrófica



N. Álvarez^a, L. Díez^c, C. Avellaneda^b, M. Serra^b y M.Á. Rubio^{c,d,*}

^a Sección de Neurofisiología Clínica, Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^d Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

Recibido el 15 de febrero de 2016; aceptado el 20 de abril de 2016

Accesible en línea el 21 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Signos piramidales;
Esclerosis lateral
amiotrófica;
Babinski;
Hiperreflexia;
Espasticidad;
Hipertonía

Resumen

Introducción: Los signos piramidales (hiperreflexia, espasticidad, signo de Babinski) son fundamentales para el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Sin embargo, no siempre están presentes al comienzo, pueden variar con el tiempo y es controvertido su papel en la evolución. El objetivo del estudio es describir qué signos piramidales están presentes inicialmente y cómo evolucionan en una cohorte de pacientes con ELA, así como su papel pronóstico.

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes recogidos de manera prospectiva, diagnosticados de ELA en nuestro centro, desde 1990 hasta 2015.

Resultados: Del total de 130 pacientes con ELA, 34 (26,1%) no presentaron inicialmente ningún signo piramidal, mientras que 15 (11,5%) presentaban un síndrome piramidal completo. De aquellos pacientes sin piramidismo inicial, la mediana de aparición de los primeros signos fue de 4,5 meses. El signo de Babinski estaba presente en 64 (49,2%), la hiperreflexia en 90 (69,2%) y en 22 (16,9%) pacientes existía espasticidad. Los signos piramidales tendían a mantenerse inalterados en el tiempo, aunque existe un porcentaje de pacientes en el que aparecen tardíamente o desaparecen con el tiempo.

No se encontró asociación entre supervivencia y la presencia o modificación de signos piramidales, aunque la disminución de la espasticidad se asociaba a mayor deterioro clínico (escala ALSFR) ($p < 0,001$).

Conclusión: Una cuarta parte de pacientes con ELA no presentaron inicialmente ningún signo piramidal y, en algunos casos, estos desaparecen con el tiempo. Esto resalta la necesidad de la inclusión de herramientas para la valoración de la vía piramidal.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: MARubio@parcdesalutmar.cat (M.Á. Rubio).

KEYWORDS

Pyramidal signs;
Amyotrophic lateral
sclerosis;
Babinski sign;
Hyperreflexia;
Spasticity;
Hypertonia

Relevance of the pyramidal syndrome in amyotrophic lateral sclerosis**Abstract**

Introduction: Pyramidal signs (hyperreflexia, spasticity, Babinski sign) are essential for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, these signs are not always present at onset and may vary over time, besides which their role in disease evolution is controversial. Our goal was to describe which pyramidal signs were present and how they evolved in a cohort of patients with ALS, as well as their role in prognosis.

Methods: Retrospective analysis of prospectively collected patients diagnosed with ALS in our centre from 1990 to 2015.

Results: Of a total of 130 patients with ALS, 34 (26.1%) patients showed no pyramidal signs at the first visit while 15 (11.5%) had a complete pyramidal syndrome. Of those patients without initial pyramidal signs, mean time of appearance of the first signs was 4.5 months. Babinski sign was positive in 64 (49.2%) patients, hyperreflexia in 90 (69.2%) and 22 (16.9%) patients had spasticity. Pyramidal signs tended to remain unchanged over time, although they seem to appear at later stages or even disappear with time in some patients.

We found no association between survival and the presence of changes to pyramidal signs, although decreased spasticity was associated with greater clinical deterioration (ALSFR scale) ($P < .001$).

Conclusion: A quarter of patients with ALS initially showed no pyramidal signs and in some cases they even disappear over time. These data support the need for tools that assess the pyramidal tract.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La afectación combinada de la vía piramidal y de la segunda motoneurona es el rasgo patológico característico de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)¹. Para el diagnóstico se ha establecido que se precisa de la evidencia de afectación de la segunda motoneurona, ya sea clínicamente o mediante un estudio neurofisiológico², mientras que la demostración de la alteración de la vía piramidal se basa tan solo en el juicio clínico. Sin embargo, los signos piramidales no siempre están presentes en el momento inicial, pueden cambiar con el tiempo, su valoración varía tanto inter- como intraexplorador y se desconoce su papel con relación al pronóstico y evolución de la enfermedad^{3,4}.

El objetivo del estudio es realizar un análisis descriptivo de la presencia de signos piramidales en una cohorte de pacientes con ELA, al inicio y su evolución con el tiempo, así como estudiar su relación con el pronóstico.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de una base de datos prospectiva, de pacientes diagnosticados de enfermedad de motoneurona en nuestro centro desde 1991 hasta 2015. Se incluyó a aquellos pacientes que cumplían criterios de probable o definida ELA según criterios revisados de El Escorial² y se recogieron los datos clínicos, epidemiológicos, de situación funcional medida según escala ALSFRS a los 6 y 12 meses y datos sobre la supervivencia (calculada desde inicio de síntomas hasta fallecimiento). Se excluyó

a todos los pacientes que presentaban afectación pura de primera (esclerosis lateral primaria) o segunda motoneurona (atrofia muscular progresiva) y a aquellos de los que no se dispusiera de datos sobre su evolución. Se registraron datos de los signos piramidales: tono muscular (aumentado, disminuido, normal), reflejos osteotendinosos (exaltados, presentes, disminuidos/ausentes); reflejo cutáneo plantar (extensor, flexor/indiferente) en la visita inicial y en cada visita sucesiva (media de 3 meses entre visitas) hasta la visita final (última antes del fallecimiento del paciente o antes de la fecha final del estudio). Se consideraba un signo piramidal como presente cuando aparecía en al menos 2 extremidades en el caso de la hipertonia y la hiperreflexia, o al menos en una extremidad si se trataba del signo de Babinski. Si existía algún cambio en un signo piramidal que se confirmaba en al menos 2 visitas sucesivas, se registraba como un cambio. La exploración neurológica fue realizada por 2 neurólogos expertos. Este estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro (Hospital del Mar, Barcelona).

Análisis estadístico

Para la comparación entre 3 grupos, se usó el test de chi cuadrado para variables categóricas y el de Kruskal-Wallis para variables cuantitativas. En el caso de comparar únicamente 2 grupos, se utilizó el test de la U de Mann Whitney de variables cuantitativas y el test exacto de Fisher en caso de datos categóricos. Se analizó la relación de la supervivencia mediante el método de Kaplan Meier y las curvas obtenidas se compararon usando el test *long-rank*. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia multivariable utilizando

el modelo de regresión de Cox, incluyendo las variables que previamente habían mostrado una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el método de Kaplan Meier. Para los análisis de datos se usó el *software* versión 19.0 del SPSS. La fecha final de inclusión de datos fue el 1 de mayo de 2015.

Resultados

De un total de 256 pacientes con enfermedad de motoneurona, se descartó a 40 pacientes con atrofia muscular progresiva, a 12 con esclerosis lateral primaria y a 74 de los que no se disponía de datos sobre toda su evolución clínica: se obtuvo un total de 130 pacientes diagnosticados de ELA. De estos, 67 (51,5%) eran varones y 63 mujeres (48,5%), con una mediana de edad de 66 años. Del total, 49 pacientes (37,7%) presentaban una forma de inicio bulbar, mientras que 81 (62,3%) comenzaron con una forma espinal. Un total de 112 pacientes (86,1%) habían fallecido en el momento del análisis, con una mediana de supervivencia de 29 meses.

En cuanto a la valoración funcional medida según la escala ALSFRS, en la visita inicial la mediana era de 37 puntos, con un empeoramiento de 5 y 14 puntos, a los 6 y 12 meses respectivamente, respecto al inicio de la enfermedad.

Signos piramidales en la visita inicial

Del total de 130 pacientes, 15 (11,5%) presentaban un síndrome piramidal completo en el inicio; es decir, Babinski, hiperreflexia y aumento del tono muscular. Sin embargo, 34 (26,1%) pacientes no presentaron inicialmente ningún signo piramidal, con una mediana de aparición del primer signo de 4,5 meses. Tanto el signo de Babinski, presente en 64 (49,2%) pacientes, como la hiperreflexia, que aparecía en 90 (69,2%), eran más frecuentes ($p < 0,001$) comparados con la frecuencia de espasticidad inicial ($p < 0,001$), que tan solo estaba presente en 22 (16,9%) pacientes (fig. 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, forma de inicio (espinal o bulbar) y supervivencia entre aquellos pacientes que presentaban o

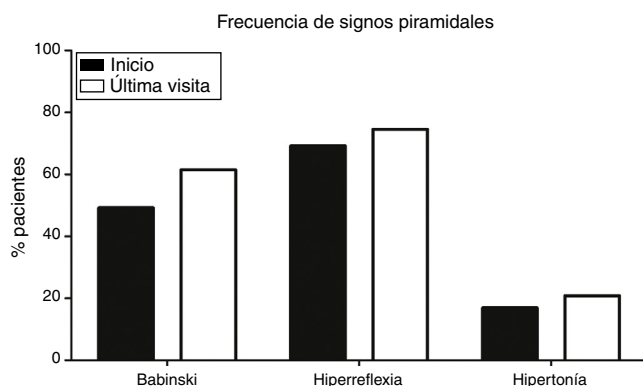


Figura 1 Frecuencia de los signos piramidales en la visita inicial y la última visita. El signo de Babinski (49,2% al inicio; 61,5% final) y la hiperreflexia (69,2% al inicio; 74,6% final) eran significativamente más frecuentes ($p < 0,001$) que la hipertonía, tanto al inicio (16,9%) como en la visita final (20,8%).

no cualquiera de los signos piramidales, así como tampoco en aquellos con un síndrome piramidal completo desde el inicio.

Evolución de signos piramidales

Todos los pacientes, durante el transcurso de su enfermedad, acaban presentando signos piramidales, condición indispensable para el diagnóstico de ELA. Sin embargo, con el tiempo, algunos signos que inicialmente están presentes pueden desaparecer: en nuestra cohorte un total de 12 (9,2%) pacientes no presentan ningún signo piramidal en la visita final. Solo 24 (18,5%) pacientes presentaban en la visita final un síndrome piramidal completo. De nuevo, tanto el signo de Babinski (80 pacientes; 61,5%) como la hiperreflexia (97 pacientes; 74,6%) eran más frecuentes en la visita final ($p < 0,001$) que la hipertonía (27 pacientes; 20,8%) (fig. 1).

La evolución de los signos piramidales está descrita en la figura 2. Tanto para la hiperreflexia (65,4%) como para el signo de Babinski (45,4%), la evolución más frecuente era que se mantuviesen sin cambios desde la visita inicial ($p < 0,0001$). En cuanto al tono muscular, era más frecuente ($p < 0,0001$) la ausencia de espasticidad (73,8%) en todo el transcurso de la enfermedad.

No se observaron diferencias en cuanto a sexo, edad de inicio, forma de inicio (espinal o bulbar), ni supervivencia

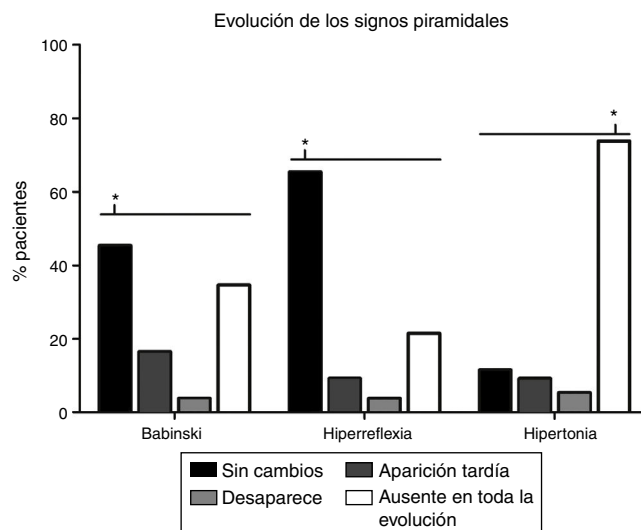


Figura 2 Análisis de los cambios en los signos piramidales con la evolución de la enfermedad. La evolución más frecuente en el caso de la hiperreflexia (65,4%) y el signo de Babinski (45,4%) es que se mantengan sin cambios desde el inicio ($p < 0,0001$), mientras que, con relación al tono muscular, la ausencia de espasticidad en todo el transcurso de la enfermedad (73,8%) es la evolución más frecuente ($p < 0,0001$). El signo de Babinski aparecía posteriormente a la visita inicial en 21 pacientes (16,5%), desaparecía en 5 (3,8%) y en 45 pacientes (34,6%) nunca estuvo presente. La hiperreflexia aparecía tardíamente en 12 pacientes (9,2%), desaparecía en 5 (3,8%) y estaba ausente en toda la evolución en 28 pacientes (21,5%). Aparecía espasticidad cuando inicialmente no existía en 12 pacientes (9,2%), disminuía el tono muscular en 7 (5,4%), mientras que, en 15 (11,5%) casos, la hipertonía permanecía inalterada. * $p < 0,0001$.

entre aquellos pacientes en los que los signos piramidales se modificaban y aquellos en los que permanecían estables.

Signos piramidales y pronóstico

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar el tiempo de supervivencia y la presencia o ausencia de cualquier signo piramidal en el inicio, así como sus cambios en el tiempo. Tampoco se encontró una relación entre el tiempo de supervivencia y la existencia de un síndrome piramidal completo o con la ausencia total de signos piramidales en la visita inicial.

Se analizó si las diferentes progresiones que podía tomar cada signo piramidal se asociaban a un mayor deterioro funcional. Tan solo la desaparición de la espasticidad se asociaba a un mayor deterioro clínico a los 6 ($p < 0,001$) y 12 meses ($p < 0,01$), valorada según la variación de la escala ALSFRS respecto a la visita inicial (fig. 3).

Discusión

En nuestro estudio, hasta un 26,1% de los pacientes no presentaba ningún signo piramidal en la visita inicial, con una

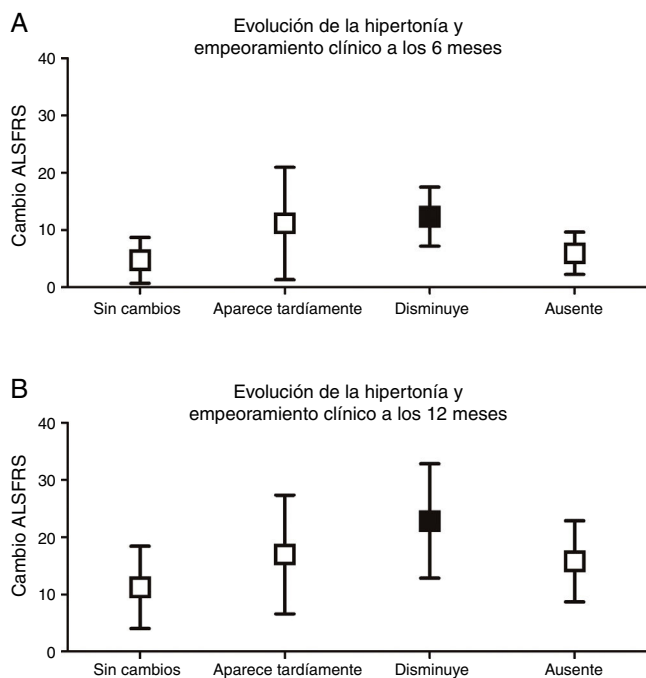


Figura 3 Evolución de la hipertonicidad y empeoramiento clínico (variación de la escala ALSFRS a los 6 y a los 12 meses respecto el inicio). A) A los 6 meses, mayor empeoramiento en el grupo de la disminución de la hipertonicidad ($12,33 \pm 5,16$) ($p < 0,001$), comparado con el grupo en el que se mantiene la espasticidad ($4,69 \pm 4,0$), aparece tardíamente ($11,14 \pm 9,81$) o está ausente ($5,92 \pm 3,69$). B) A los 12 meses, también hay mayor empeoramiento en el grupo en el que la hipertonicidad desaparece ($22,83 \pm 9,99$) ($p < 0,01$) comparado con el que se mantiene sin cambios ($11,24 \pm 7,21$), aparece tardíamente ($17,0 \pm 10,39$) o está ausente durante toda la evolución ($15,79 \pm 7,11$).

mediana de 4,5 meses hasta la aparición del primer signo. Existen unos signos que están presentes con mayor frecuencia que otros: la hiperreflexia en primer lugar (69,2%), el signo de Babinski en segundo (49,2%) y, por último, la espasticidad (16,9%). Otros autores han reportado una proporción similar de pacientes con signo de Babinski (50%) en pacientes con ELA⁵. También se ha descrito que, a menudo, tanto la hiperreflexia como la espasticidad pueden ser difíciles de detectar o estar ausentes en estos pacientes debido a la debilidad y a la atrofia muscular⁶.

Además, hemos encontrado que la desaparición de la espasticidad se asocia a un mayor deterioro clínico a los 6 y 12 meses. La desaparición de espasticidad se explicaría por un predominio de los signos de afectación de la segunda motoneurona, los cuales se ha visto que tienen una mayor repercusión, no solo en la supervivencia, sino también en la función respiratoria, si se comparan con los signos piramidales aislados⁷.

Actualmente se conoce que existe una degeneración que va más allá de la vía corticoespinal y la motoneurona alfa: tracto rubroespinal, vestibuloespinal, reticuloespinal⁸, motoneuronas beta y gamma⁹, interneuronas de Renshaw y la vía propioceptiva¹⁰⁻¹². La compleja relación entre la degeneración del sistema piramidal, la motoneurona inferior y demás vías, tanto del sistema nervioso central como del periférico, es la responsable de que, en ocasiones, los distintos signos piramidales se presenten en diferente frecuencia y puedan variar con la propia evolución de la enfermedad¹⁰. Si bien, en la mayoría de los pacientes, los signos piramidales no se modificaban con el tiempo, la existencia de un patrón de exaltación de los signos piramidales y otro de desaparición indica que no parece existir una relación directa entre la afectación de la primera y la segunda motoneuronas^{13,14}.

Conclusiones

Todos estos datos resaltan la necesidad de otras herramientas para la valoración de la vía piramidal, ya sea mediante técnicas neurofisiológicas¹⁵, ya sea mediante pruebas de imagen¹⁶, del mismo modo que se utiliza el electromiograma para la demostración de la implicación de la segunda motoneurona. Aunque hoy día carece de una implicación terapéutica relevante, sí que resulta importante su evaluación para establecer un pronóstico ante un diagnóstico más preciso, sobre todo en aquellas formas de difícil diagnóstico en una primera instancia.

Se han descrito múltiples técnicas, tanto neurofisiológicas como radiológicas, para poner de manifiesto la afectación de la vía piramidal. Sin embargo, la mayoría no han demostrado su utilidad como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de enfermedad de motoneurona y ausencia de signos y síntomas piramidales. Tan solo el uso de un determinado protocolo de estimulación magnética transcranial (*short-interval, paired-pulse stimulation*¹⁷), de la estimulación magnética transcranial con triple estímulo¹⁸ y de la hiperexcitabilidad cortical demostrada mediante *threshold tracking*¹⁵ han permitido detectar alteraciones de la vía piramidal, ya incluso en estadios iniciales. No obstante, todas estas técnicas son complejas y no se utilizan

con regularidad en todos los centros, con lo que su uso generalizado como ayuda diagnóstica está limitado.

Por ello, es necesario la homogeneización de estos protocolos entre centros, así como su validación como herramienta de diagnóstico precoz de cara a valorar su complementariedad con los criterios diagnósticos actuales.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de interés con relación a este artículo.

Bibliografía

1. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;11:661–70.
2. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293–9.
3. 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;8:1252–8.
4. Van der Graaff MM, Sage CA, Caan MW, Akkerman EM, Lavini C, Majoie CB, et al. Upper and extra-motoneuron involvement in early motoneuron disease: A diffusion tensor imaging study. *Brain*. 2011;4:1211–28.
5. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical features and associations of 560 cases of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;12:1043–5.
6. Pouget J, Azulay JP, Billé-Turc F, Sangla I, Serratrice GT. The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Adv Neurol*. 1995;68:143–52.
7. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2007;3:291–302.
8. Raynor EM, Shefner JM. Recurrent inhibition is decreased in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1994;11:2148–53.
9. Stephens B, Guilloff RJ, Navarrete R, Newman P, Nikhar N, Lewis P. Widespread loss of neuronal populations in the spinal ventral horn in sporadic motor neuron disease. A morphometric study. *J Neurol Sci*. 2006;1–2, 41-58.
10. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;6:659–62.
11. Vaughan SK, Kemp Z, Hatzipetros T, Vieira F, Valdez G. Degeneration of proprioceptive sensory nerve endings in mice harboring amyotrophic lateral sclerosis-causing mutations. *J Comp Neurol*. 2015;17:247–94.
12. Genç B, Lagrimas AK, Kuru P, Hess R, Tu MW, Menichella DM, et al. Visualization of sensory neurons and their projections in an upper motor neuron reporter line. *PLoS One*. 2015;10:e0132815, doi:10.1371.
13. De Carvalho M, Pinto S, Swash M. Does the motor cortex influence denervation in ALS? EMG studies of muscles with both contralateral and bilateral corticospinal innervation. *Clin Neurophysiol*. 2011;3:629–35.
14. Kiernan JA, Hudson AJ. Changes in sizes of cortical and lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 1991;2:843–53.
15. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2008;6:1540–50.
16. Sach M. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2004;2:340–50.
17. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;5:1292–8.
18. Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, Krampfl K, Khabirov FA, Kossev A, et al. Triple stimulation technique (TST) in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2004;2:356–60.