

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

(SLA)

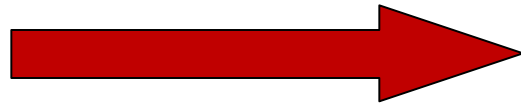
SLA definizione

La SLA è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla progressiva paralisi muscolare dovuta alla perdita dei motoneuroni corticali (1° motoneurone) e dei motoneuroni spinali (2° motoneurone)

- Sclerosi laterale amiotrofica è un termine usato per indicare in realtà uno spettro di sindromi neurodegenerative caratterizzate dalla progressiva degenerazione dei motoneuroni
- Tali sindromi presentano in comune alterazioni anatomopatologiche molecolari e cellulari simili tra di loro

SLA definizione

SCLEROSI



atrofia gliotica

LATERALE



cordoni laterali del
midollo spinale

AMIOTROFICA



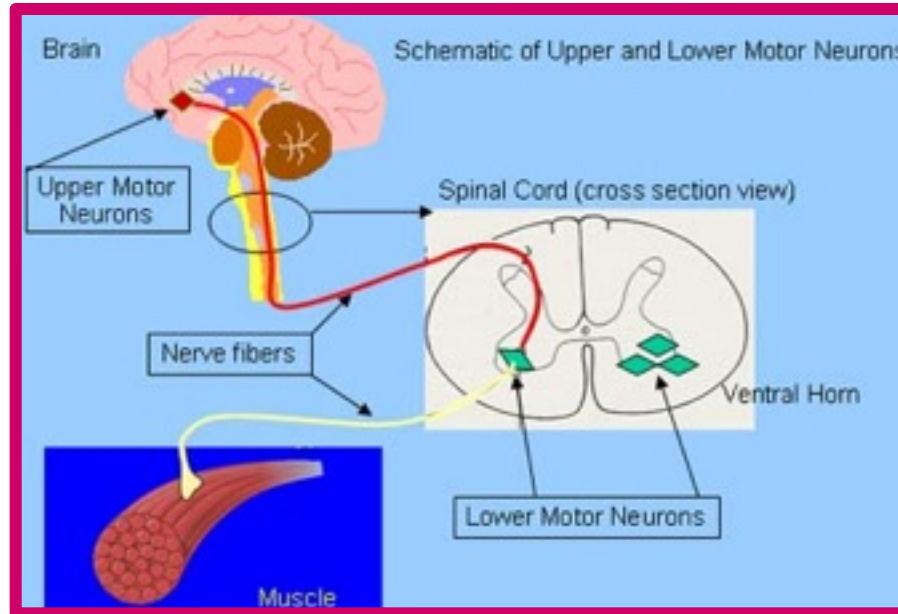
riduzione della
massa muscolare

SLA neuropatologia

Aspetti neuropatologici essenziali sono

- Degenerazione dei motoneuroni nelle corna anteriori, del tronco dell'encefalo e della corteccia, con aumento della lipofuscina, perdita della sostanza di Nissl e perdita e frammentazione di dendriti
- Degenerazione del fascio corticospinale, con presenza di abbondanti inclusioni citoplasmatiche (basofile, eosinofile, ialine, conglomerate)

SLA definizione



- Il *primo motoneurone* origina dal quinto strato della corteccia motoria, discende attraverso la via corticospinale e corticobulbare e termina in sinapsi con il secondo motoneurone;
- Il *secondo motoneurone* è rappresentato dalla cellula delle corna anteriori del midollo spinale e dal suo omologo nel tronco encefalico.

SLA epidemiologia

- Incidenza SLA 1-3 per 100.000
- La prevalenza è di 3-7 casi su 100.000 (*valore influenzato dal breve tempo di sopravvivenza della malattia*).
- È stimato che ad ogni momento siano presenti circa 20000 persone affette da SLA negli Stati Uniti, 28000 nell'Unione europea (3000 in Italia).
- Esordio primi sintomi in media 55-65 anni.
- 5% hanno <30 aa
- 7% familiari (soprattutto autosomiche dominanti)
- Rapporto maschi femmine 1,5:1

SLA SPORADICA (ipotesi eziologiche)

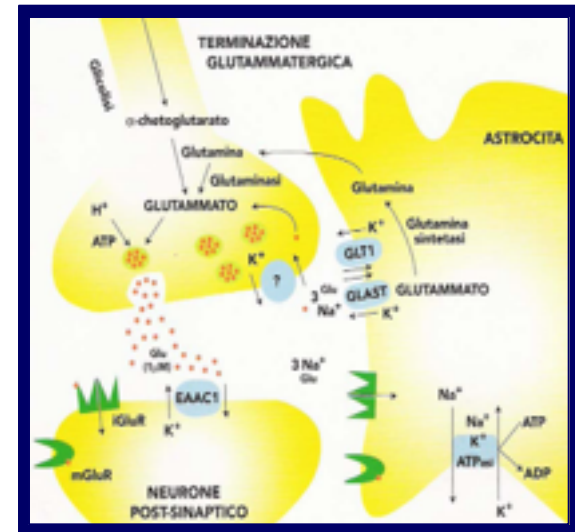
Eccitotossicità glutammatergica: il glutammato determina un aumento dell'afflusso di Ca^{++} intracellulare che si traduce in un'attivazione enzimatica (endonucleasi, fosfolipasi, ossido nitrico sintetasi) che culmina nella degenerazione e necrosi cellulare

Stress ossidativo: aumento radicali liberi

Disfunzione mitocondriale: alterazioni biologiche e biochimiche, aumento livelli di calcio al loro interno, riduzione attività della catena respiratoria

Altri meccanismi ipotizzati

- *Alterazione trasporto assonale*
- *Aggregazione neurofilamenti*
- *Meccanismi infiammatori a carico della glia*
- *Deficit di fattori neurotrofici*



SLA FAMILIARE

5-10% dei casi di SLA sono su base genetica

- Il 20% delle forme genetiche è dovuto a mutazione nel gene che codifica per l'enzima $\text{Cu}^{++}/\text{Zn}^{++}$ superossidodismutasi (SOD1) localizzato nel cromosoma 21 (perdita della funzione antiossidante e/o trasformazione in funzione tossica)
- Tale mutazione è a trasmissione autosomica dominante

Altre forme genetiche:

- Alsin (ALS2)
- Senataxin (ALS4)
- VAPB (ALS8)

Le SLA genetiche generalmente anticipano l'esordio rispetto alle sporadiche di una decade

SLA caratteristiche cliniche

Motoneurone corticale

deficit di forza

spasticità

labilità emotiva

ROT

vivaci

Babinski positivo

Motoneurone spinale

atrofia

fascicolazioni

ROT ridotti/assenti

crampi


disfagia

disartria

Insufficienza

SLA forme cliniche

- Sclerosi laterale amiotrofica variante classica
- Variante bulbare
- Variante atrofia muscolare progressiva
- Variante “Flail arm”
- Variante “Flail leg” (*pseudopolinevritica*)
- Sclerosi laterale primaria (*segni di secondo motoneurone assenti per almeno 3 aa*)
- Sclerosi laterale amiotrofica associata a demenza



Prevale
interessamento 2°
motoneurone

SLA forme cliniche comuni

Forma Comune (45%-50%)

- § Segni di 1° motoneurone:
 - ü ipertonia muscolare;
 - ü iperreflessia;
 - ü segno di Babinsky.
- § Debolezza muscolare;
- § Crampi;
- § Fascicolazioni.

Forma Bulbare (25%)

- § Disartria;
- § Disfagia;
- § Disfonia;
- § Fascicolazioni alla lingua;
- § Sindrome pseudobulbare.

Forma Pseudopolinevritica (25%-30%)

- § Progressivo deficit di forza distale, a livello degli arti inferiori;
- § Riduzione o abolizione dei riflessi profondi.

SLA e disturbi cognitivi

- Demenza nella SLA: 20% (?)
- SLA e demenza frontotemporale: 5% SLA
- Segni di 2° motoneurone all'EMG nella demenza fronto-temporale nel 15% dei casi
- SLA e cognitive impairment senza demenza (soprattutto fluenza verbale): 10-75%
- SLA e behavioral impairment senza essere una demenza frontotemporale:

SLA diagnosi

La diagnosi di SLA è basata su criteri clinici, su esami di laboratorio ed elettrofisiologici e sulla neuro-immagine

*Non esiste un **marcatore** specifico della malattia*

Nei casi dubbi è l'evoluzione dei segni e dei sintomi che consentono di differenziare la SLA da altre condizioni patologiche del Sistema Nervoso centrale e/o periferico

SLA criteri diagnostici

Revisione dei criteri diagnostici di ricerca “El Escorial” per la SLA (Brooks et al., 2000)

La diagnosi di SLA richiede:

- 1) Evidenza clinica, elettrofisiologica o neuropatologica di degenerazione del 2° motoneurone.
- 2) Evidenza clinica di degenerazione del 1° motoneurone e
- 3) Progressiva estensione dei sintomi o dei segni entro la stessa regione o ad altre regioni, documentata con la storia clinica o esami strumentali.

Inoltre devono essere assenti:

- 1) Evidenze elettrofisiologici e anatomopatologiche di altre patologie che potrebbero spiegare i segni di degenerazione del primo e/o del secondo motoneurone e
- 2) Evidenze neuroradiologiche di altri processi patologici che potrebbero spiegare i segni clinici ed elettrofisiologici riscontrati.

SLA criteri diagnostici

*Awaji-shima consensus recommendations (sulla Revisione dei criteri diagnostici
“El Escorial” per la SLA, 2000)*

SLA definita

segni di degenerazione del 1° e del 2° motoneurone a livello bulbare + 2 regioni spinali o in 3 regioni spinali.

SLA probabile

segni di degenerazione del 1° e del 2° motoneurone in 2 regioni con almeno alcuni segni di degenerazione del 1° motoneurone rostralmente ai segni di degenerazione del 2° motoneurone.

SLA probabile – con il supporto di indagini di laboratorio

segni di degenerazione del 1° motoneurone in 1 o più regioni con segni di degenerazione del 2° motoneurone riscontrate con EMG in almeno 2 regioni.

SLA possibile quando presenti (clinici o con indagini elettrofisiologiche)

- segni di degenerazione del 1° e del 2° motoneurone in una regione (entrambi), o
- segni di degenerazione del 1° motoneurone in due o più, o
- segni di degenerazione del 2° motoneurone rostralmente ai segni di degenerazione del 1° motoneurone.

SLA criteri diagnostici

Revisione dei criteri diagnostici di ricerca “El Escorial” per la SLA (Brooks et al., 2000)

- **Segni di degenerazione del 1° motoneurone:** clono, segno di Babinsky, assenza dei riflessi cutanei addominali, ipertono spastico, perdita di destrezza.
- **Segni di degenerazione del 2° motoneurone:** atrofia, debolezza. Se sono presenti solo fascicolazioni ricercare con EMG segni di denervazione attiva (*fascicolazioni equiparabili a fibrillazioni e onde positive se già presente danno neurogeno cronico*).
- **Regioni che riflettono le localizzazioni neuronali:** bulbare, cervicale, toracica e lombosacrale.

SLA diagnosi

Analisi di laboratorio: ↑enzimi muscolari (CPK <10 volte i v.n.; ALT, AST, LDH); Liquor con concentrazione proteica anche ↑, ma raramente superiore a 100 mg/dl

Elettromiografia e velocità di conduzione:

- segni di denervazione in atto (fibrillazioni, onde positive)
- segni di sofferenza del corpo cellulare (fascicolazioni)
- segni di denervazione cronica (potenziali di unità motoria aumentati e polifasici, riduzione in frequenza di scarica del tracciato interferenziale)
- assenza di blocchi di conduzione motoria,
- velocità di conduzione per lo + risparmiate

Potenziali evocati motori: fino al 30% di aumento del tempo di conduzione motoria centrale.

Risonanza magnetica: In T2 iperintensità a livello dei tratti cortico-spinali (*soprattutto parte intracerebrale e tronco*); ipointensità in T2 della M1

SLA elementi elettrofisiologici

Riduzione unità motorie

A-lieve, non specifica

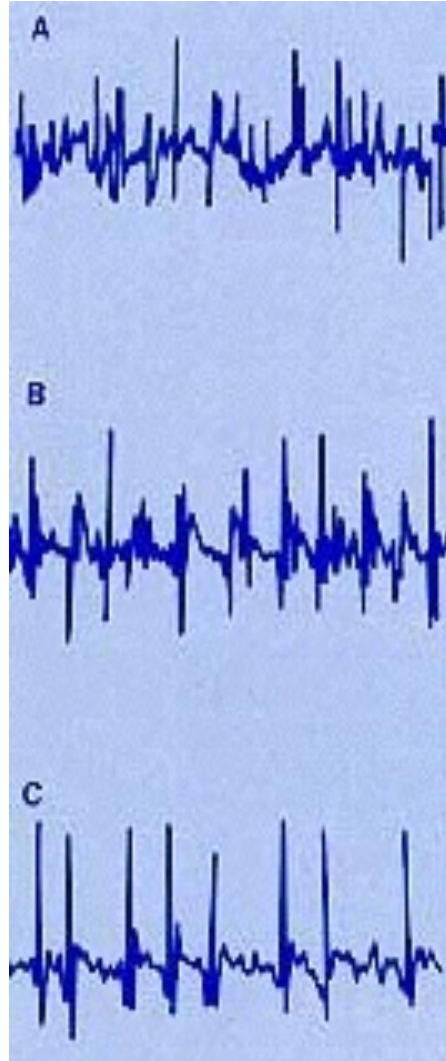
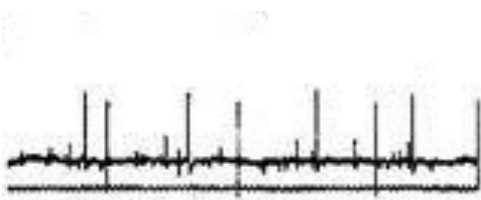
B-moderata

C-severa

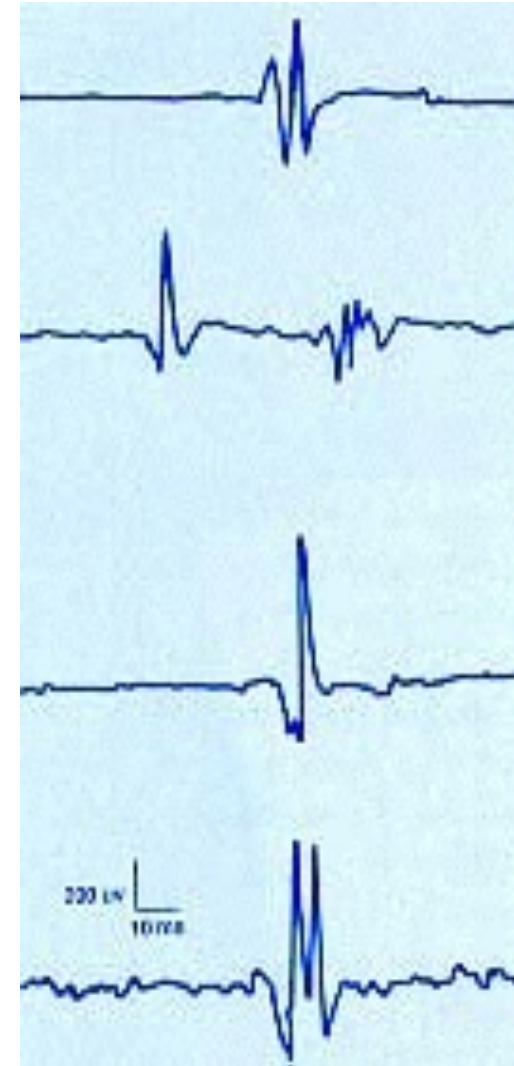
Onde positive



Fibrillazioni



Fascicolazioni



SLA diagnosi differenziale (*SLA “mimics”*)

- polineuropatie periferiche
- miopatie
- malattie infettive e post infettive del SNC
- cerebropatie vascolari ischemiche
- atrofia muscolare spinale
- sclerosi multipla

- miastenia grave
- deficit di esosaminidasi A o B
- Patologie tiroidee
- Neoplasie
- Intossicazione da metalli pesanti
- Compressioni o malformazioni cervicali

Spondilosi cervicale e lombare

Epidemiologia: tipica di età adulta -anziana

Patogenesi: pregressi traumi, vizi posturali o anomalie congenite formano negli anni calcificazioni sui margini ossei delle vertebre stesse. Queste sporgenze (osteofiti) restringono lo spazio comprimendo radici nervose o midollo spinale

Quadro clinico in funzione di:

- Sede (cervicale e/o lombare)
- Sofferenza radici nervose (disturbi sensitivi, sfinteriali e di 2° motoneurone)
- Sofferenza midollare (disturbi sensitivi con livello, sfinteriali, di 1° e 2° motoneurone)

Frequente dolore collo, lombare-arti inferiori, claudicatio (in funzione di sede)

RM cervicale: ernia C5-C6 con segni di sofferenza midollare cervicale a tale livello



Amiotrofia cervicale spondilogenetica

- Meno del 7% delle mielopatie spondilogenetiche si manifesta con minimi o assenti disturbi sensitivi e con amiotrofia degli arti superiori. Minimi i disturbi a carico degli arti inferiori.
- Colpiti soprattutto uomini età 30-60 aa
- Danno compressivo selettivo sulle corna anteriori del midollo spinale cervicale e della relativa radice anteriore
- Prevalenti segni di 2° motoneurone a carico dei muscoli sia distali che prossimali arti superiori (ipotrofia, riduzione ROT arti superiori, no segni piramidali arti inferiori)
- Frequente esordio unilaterale
- Forma prevalentemente prossimale: su C5-C6
- Forma prevalentemente distale : su C7-T1

Amiotrofia cervicale spondilogenetica

D.Differenziale: esordio di SLA

- Segni di denervazione acuta e cronica alle indagini EMG esclusivi dei segmenti cervicali (*no muscoli bulbari/facciali, né paravertebrali toracici, né arti inferiori*)
- Alterazioni specifiche PESS e PEM
- Iperintensità in T2 alla RM cervicale indicativo di sofferenza midollare
- Mancanza di progressione di malattia
- Terapia chirurgica

SLA progressione e prognosi

La progressiva perdita delle cellule delle corna anteriori risulta in una progressiva disabilità, che in ultima analisi confina il paziente a letto.

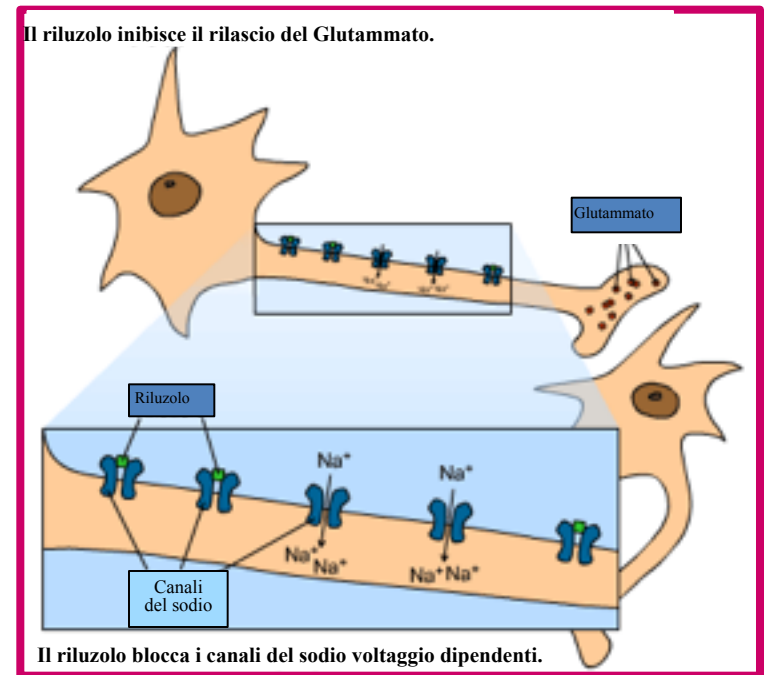
Mediana di sopravvivenza:

- 2-3 aa forma bulbare
- 3-5 aa forma classica spinale
- 4-30% sopravvivenza a 5 aa
- 4% sopravvivenza dopo 10 aa
- La forma atrofia muscolare progressiva e la forma diplegia brachiale

SLA terapia “disease modyfing”

Riluzolo

- Antagonista del glutammato, è il solo farmaco approvato per il trattamento della SLA
- Il riluzolo si è dimostrato in grado di prolungare la sopravvivenza per 2-3 mesi quando assunto per 18 mesi *(Cochrane Collaboration)*
- Modesto ma significativo effetto benefico sul rallentamento della progressione dei sintomi bulbari, sui disturbi degli arti, ma non sull'incremento della forza
- Ben tollerato
- Possibile tossicità epatica (monitorare enzimi)



Sintomi non motori in corso di SLA

- Scialorrea
- Secrezioni bronchiali
- Crampi
- Labilità emotiva pseudobulbare
- Spasticità e dolore
- Depressione e ansia
- Insonnia e fatica
- Insufficienza respiratoria
- Disfagia

SLA trattamento sintomatico

- Il trattamento sintomatico ha lo scopo di migliorare la qualità di vita di pz e caregivers.
- I sintomi dovrebbero essere trattati prontamente non appena si presentano e diventano clinicamente significativi

L'approccio multidisciplinare è essenziale per prolungare la sopravvivenza (livello B) e può migliorare la qualità di vita dei pz (livello C)

SLA terapia sintomatica

- Antidepressivi triciclici, attivi contro la scialorrea;
- Carbamazepina, per le fascicolazioni e i crampi;
- Baclofen, contro la spasticità,
- Gabapentin, contro il dolore neuropatico;
- Gastrostomia percutanea endoscopica (PEG);
- Ventilazione non invasiva;
- Tracheotomia.
- Modafinil, contro la fatica
- Stitichezza, lattulosio

SLA trattamento sintomatico

Scialorrea:

- tossina botulinica B (Livello B)
- Radioterapia a basse dosi delle ghiandole salivari (Livello C).

Labilità pseudobulbare:

- dextromethorphan and quinidine (Livello B).

Fatica in pz in terapia con riluzolo:

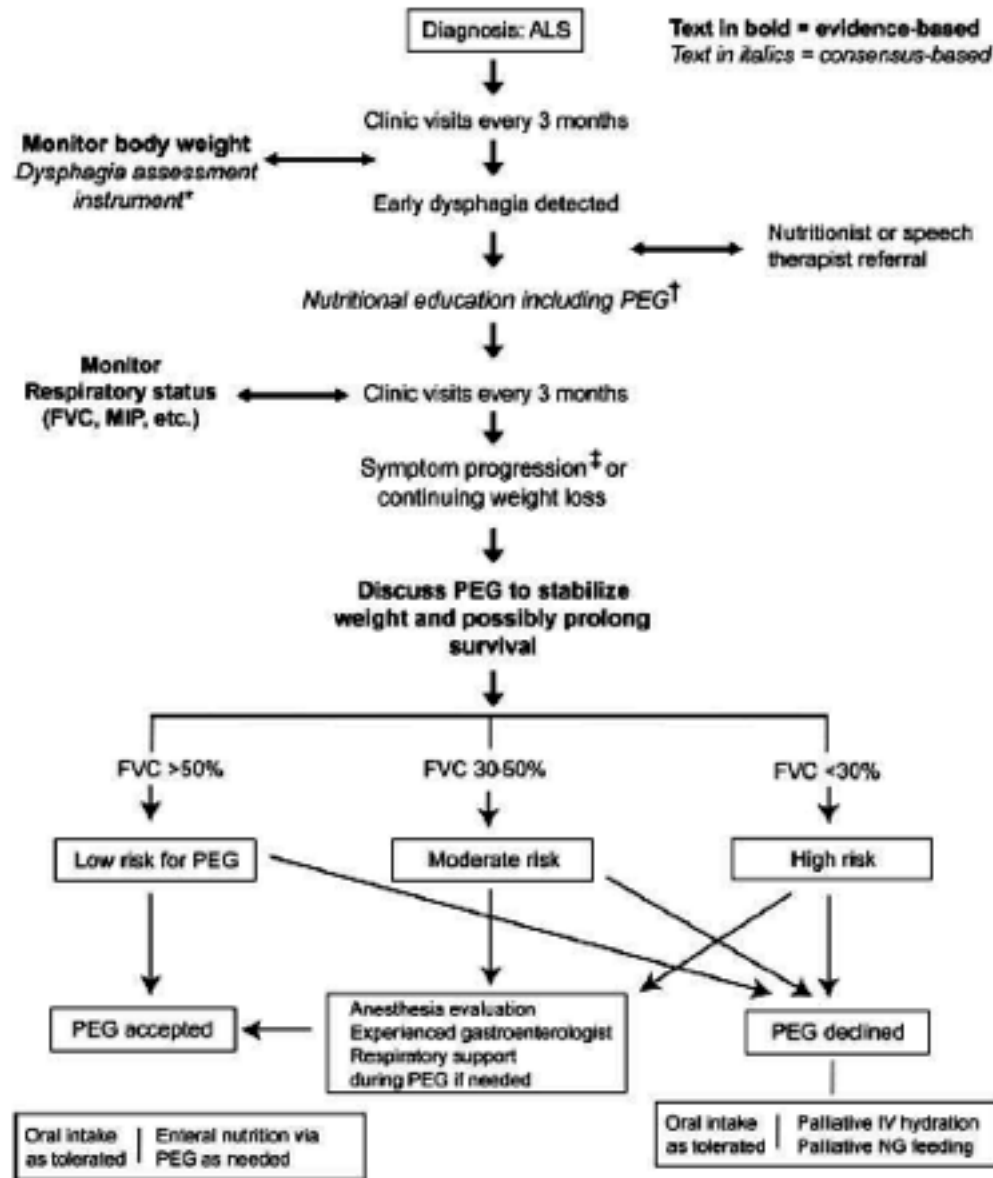
- Sospensione riluzolo (Livello C).

Screening cognitivo comportamentale (Livello B)

SLA trattamento sintomatico

- La PEG dovrebbe essere considerata per stabilizzare il peso e prolungare la sopravvivenza (Livello B).
- La Ventilazione non invasiva (NIV) nell'insufficienza respiratoria allunga la sopravvivenza (Livello B), può rallentare la riduzione della capacità vitale forzata (Livello C) e migliorare la qualità di vita (Livello C).
- L'inizio precoce della NIV può migliorare la compliance (Level C), e tecniche di insufflazione/essuflazione possono aiutare a eliminare le secrezioni (Level C)

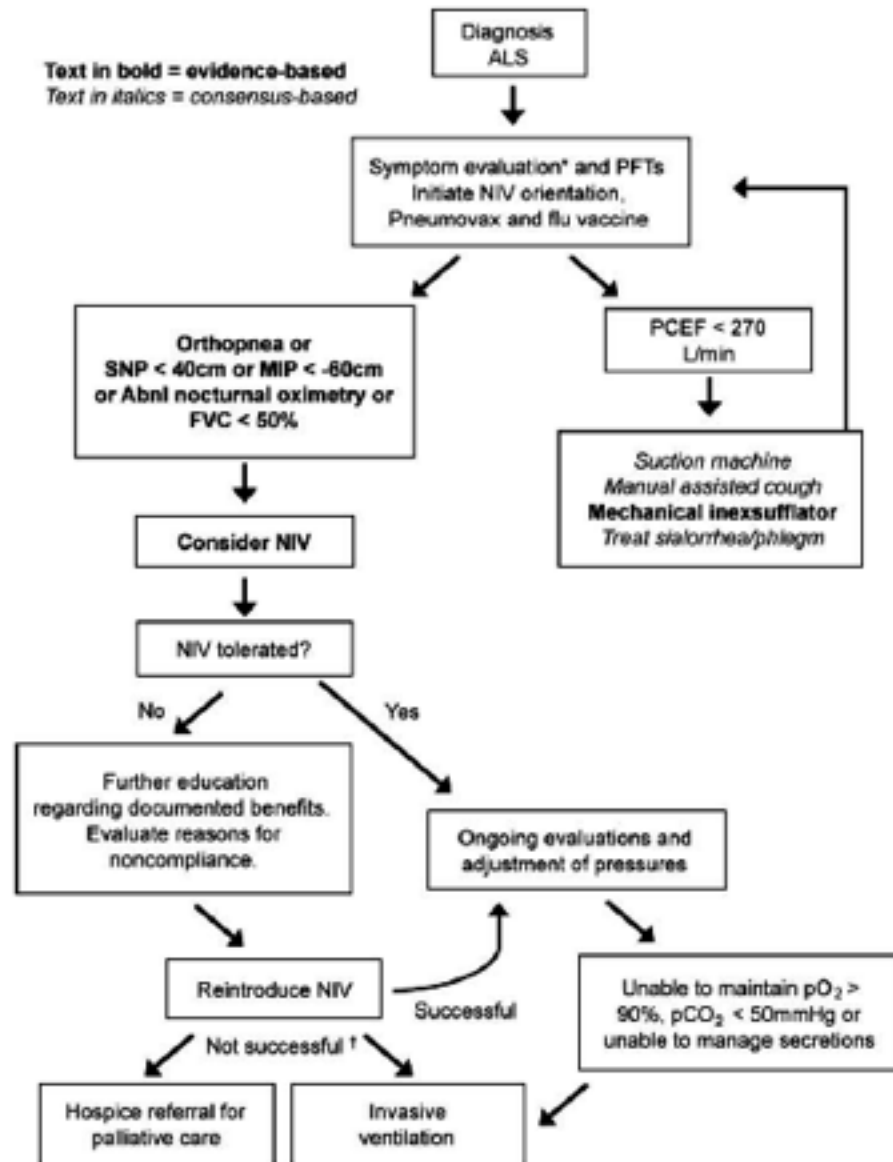
Algoritmo management nutrizionale SLA



*e.g., Bulbar questions in the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale, or other Instrument. †Prolonged meal time; ending meal prematurely because of fatigue; accelerated weight loss due to poor caloric intake; family concern about feeding difficulties. ‡Percutaneous endoscopic gastrostomy: rule out contraindications.

*AAN Practice
Guidelines 2009*

Algoritmo management alterazioni respiratorie SLA



PFT = pulmonary function tests; PCEF = peak cough expiratory flow; NIV = noninvasive ventilation; SNP = sniff nasal pressure; MIP = maximal inspiratory pressure; FVC = forced vital capacity (supine or erect); Abnl nocturnal oximetry = $pO_2 < 4\%$ from baseline. *Symptoms suggestive of nocturnal hypoventilation: frequent arousals, morning headaches, excessive daytime sleepiness, vivid dreams. †If NIV is not tolerated or accepted in the setting of advancing respiratory compromise, consider invasive ventilation or referral to hospice.

AAN Practice
Guidelines 2009

SLA prospettive terapeutiche

- Farmaci protettori nei confronti dello stress ossidativo
- Farmaci inibitori dell'apoptosi
- Farmaci neurotrofici e gliotrofici
- Terapia con cellule staminali
- Terapia genica