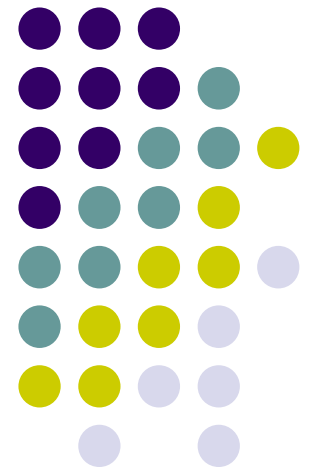


La sclerosi laterale amiotrofica



Adriano Chiò
*Centro Regionale Esperto per la
SLA*

*Dipartimento di Neuroscienze
Università degli Studi di Torino
e AOU San Giovanni Battista di
Torino*

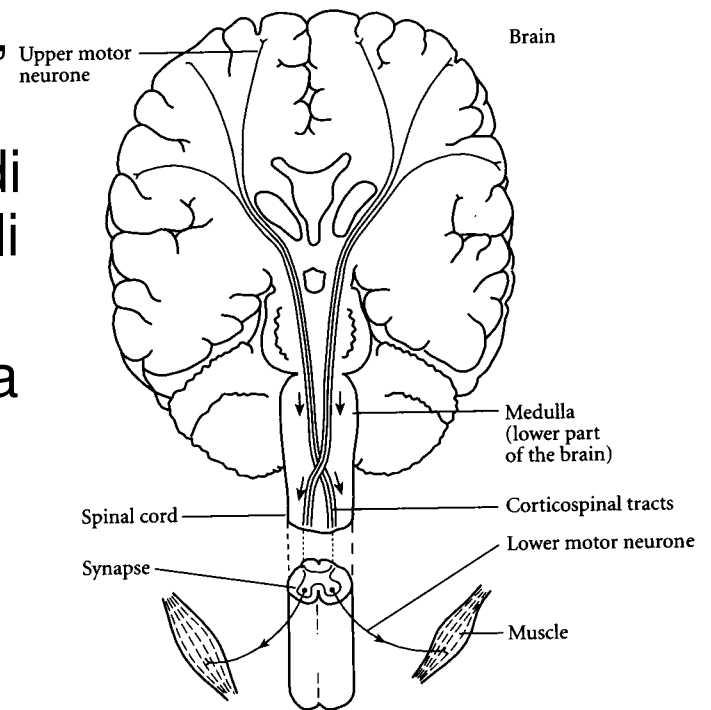


Definizione

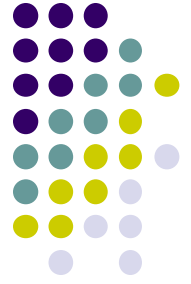


La SLA è una malattia degenerativa, dell'età adulta, a decorso progressivo, caratterizzata da interessamento:

1. **del motoneurone spinale** → deficit di forza e atrofia muscolare a livello degli arti e dei muscoli del tronco
2. **del motoneurone bulbare** → disfagia (difficoltà di deglutizione) e disartria (difficoltà di fonazione)
3. **del motoneurone corticale** → spasticità agli arti, soprattutto quelli inferiori.



Cenni storici



1850: Aran describe l'Atrofia
Muscolare Progressiva (PMA)

1860: Duchenne describe la
Paralisi Bulbare Progressiva
(PBP)

1869: Charcot describe la
Sclerosi Laterale Amiotrofica
(SLA)

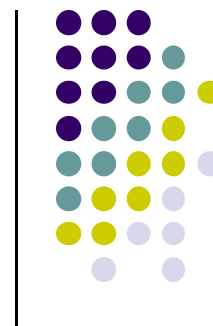
1875: Erb describe la Sclerosi
Laterale Primaria (PLS)



Epidemiologia

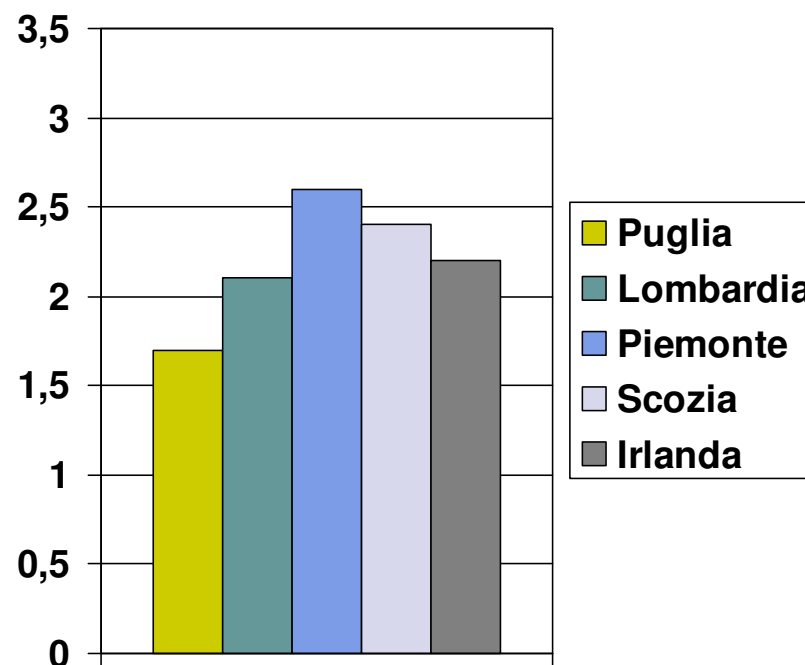


Incidenza della SLA



La distribuzione della SLA è omogenea nei paesi occidentali

I tassi di incidenza standardizzati, tratti da studi epidemiologici prospettici, indicano che l'incidenza è omogenea almeno per quanto riguarda i paesi occidentali

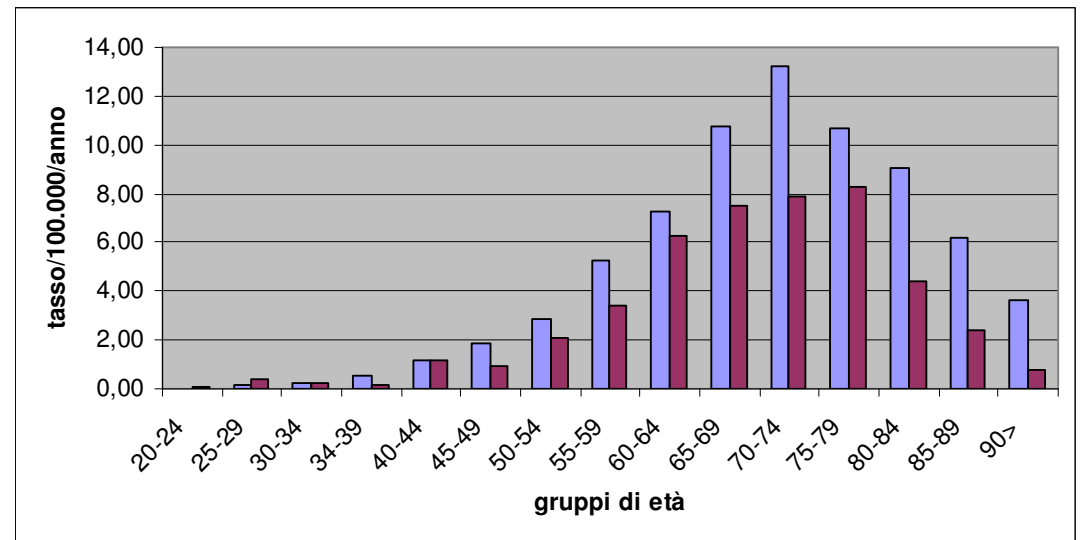


Tassi di incidenza standardizzati (USA 1990)

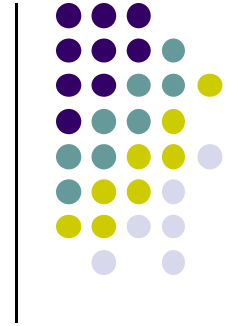
Sclerosi laterale amiotrofica in Piemonte



- Incidenza:
2,9/100.000
- Prevalenza:
7,9/100.000
- M>F (1,3:1)
- Età di esordio: 50-80
 - Media 64.8 (11.2)



**Dati del Registro piemontese SLA (PARALS), 1995-2004
(Chiò et al, Neurology 2009)**



Patogenesi della SLA

Frequenza delle forme a trasmissione 'mendeliana' nella SLA



?	?	?	?	?	?	?	?	TDP43 Fus	SOD1

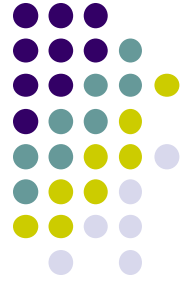
SLA Sporadica:

90-95%

SLA ereditaria:

5-10%

Classificazione delle SLA familiari

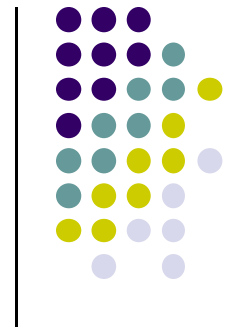


Nomenclatura	Frequenza dei casi	Ereditarietà	Nome della malattia	Gene	Locus	Proteina
ALS1	20%	AD/AR	SOD-FALS	SOD1	21q22.1	Cu-Zn Superossido dismutasi
ALS2	Rara	AR	ALS giovanile tipo 3	ALS2	2q33	Alsina
ALS3	Singola famiglia	AD	FALS	-	18q21	Sconosciuta
ALS4	Rara	AD	Neuropatia ereditaria distale con segni piramidali	SETX	9q34	Senatassina
ALS5	Rara	AR	ALS giovanile	SPG11	15q15.1-q21.1	Spatacsina

Classificazione delle SLA familiari

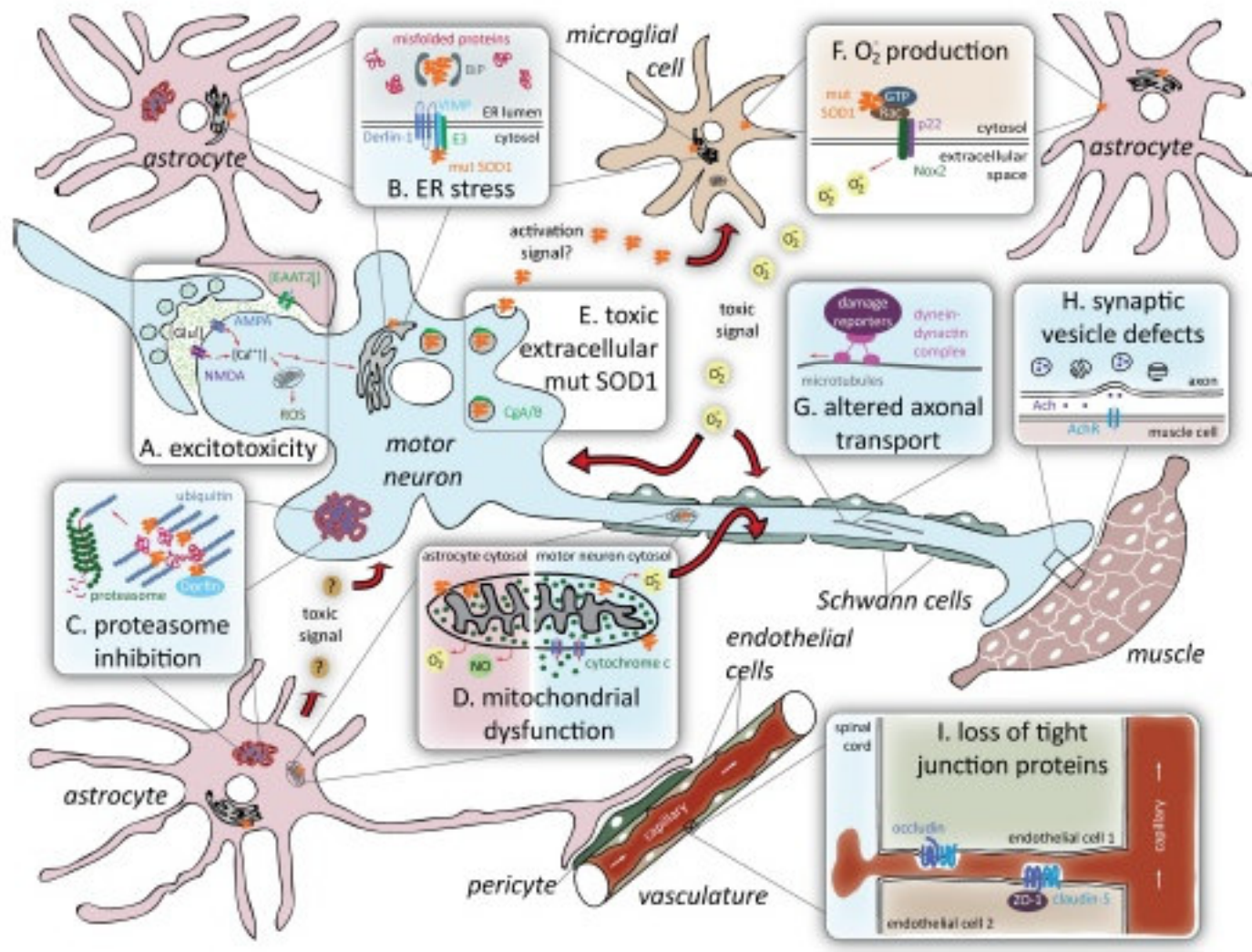
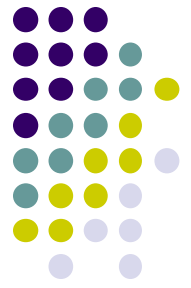


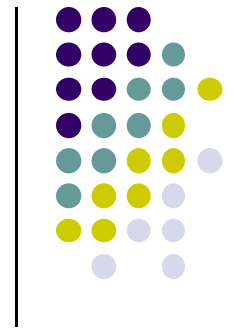
Nomenclatura	Frequenza dei casi	Ereditarietà	Nome della malattia	Gene	Locus	Proteina
ALS6	4%	AD/AR	FALS	FUS/TLS	16q12	FUS/TLS
ALS7	Singola famiglia	AD	FALS	-	20tel	Sconosciuta
ALS8	Rara	AD	SMAIV, SMA tipo Finkel (prossimale)	VAPB	20q13	VAPB
ALS9	Rara	AD?	FALS	ANG	14q11.2	Angiogenina
ALS10	8%	AD	FALS	TDP-43	1p36	TAR DNA-binding protein
ALS11	Rara	AR?	FALS	OPTN	10	Optineurina



La SLA sporadica

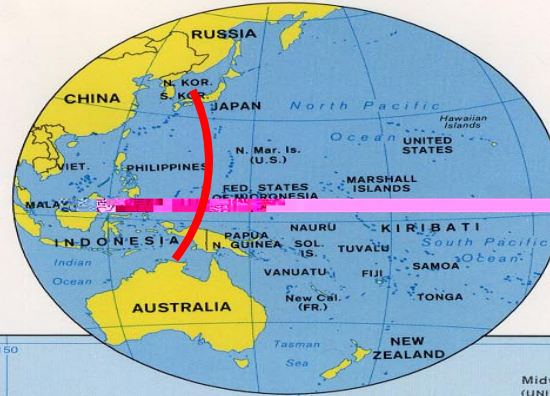
Meccanismi patogenetici ipotizzati nella SLA



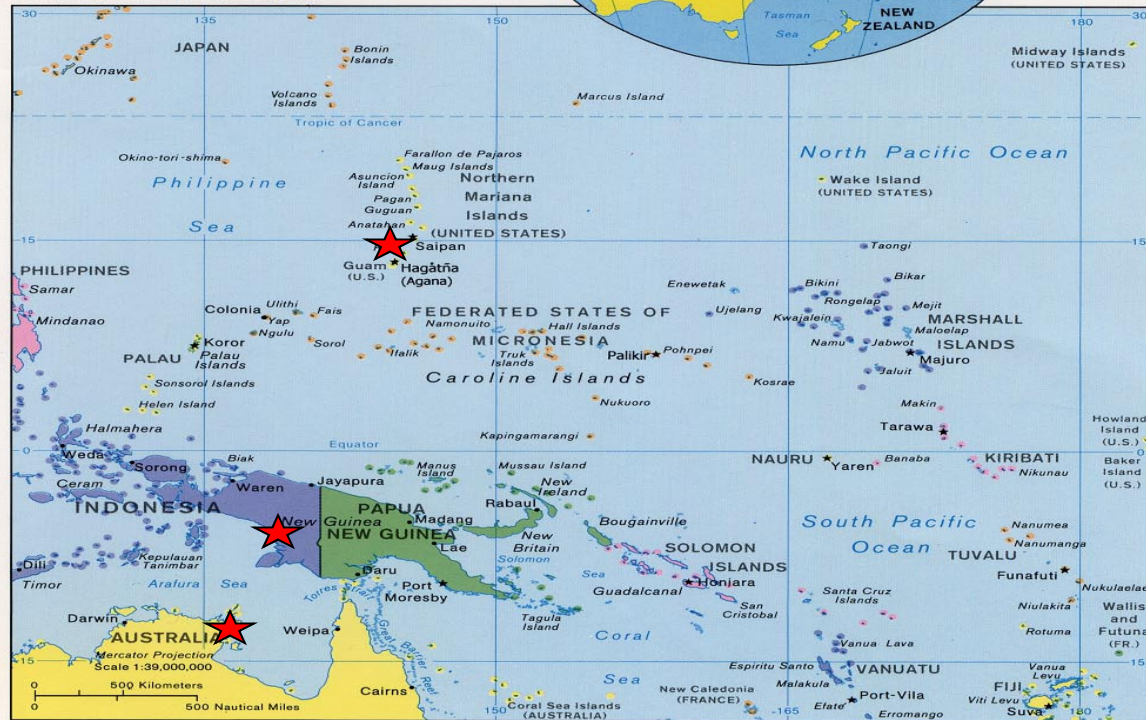


I fattori di rischio

Foci endemici di SLA del Pacifico Occidentale



West Pacific Islands



SLA, Guam e pipistrelli



Medical Hypothesis

Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam

Paul Alan Cox, PhD; and Oliver W. Sacks, MD

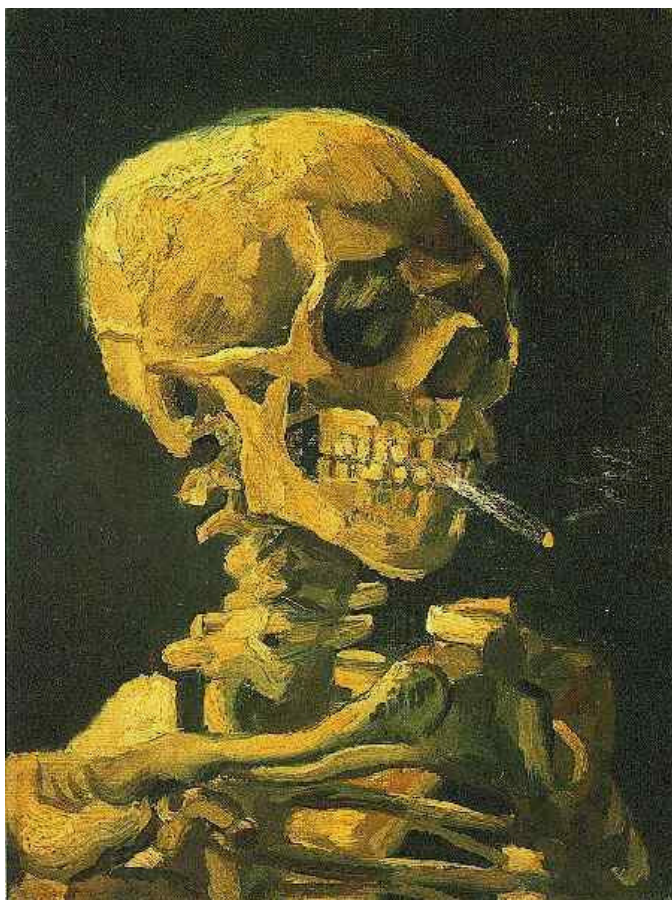
Abstract—The Chamorro people of Guam have been afflicted with a complex of neurodegenerative diseases (now known as ALS-PDC) with similarities to ALS, AD, and PD at a far higher rate than other populations throughout the world. Chamorro consumption of flying foxes may have generated sufficiently high cumulative doses of plant neurotoxins to result in ALS-PDC neuropathologies, since the flying foxes forage on neurotoxic cycad seeds.

NEUROLOGY 2002;58:956–959



Figure 1. A flying fox of the genus Pteropus prepared for consumption at a Chamorro feast in Guam. After boiling in coconut milk, the animal is consumed in its entirety. Photograph by Merlin Tuttle, Bat Conservation International.

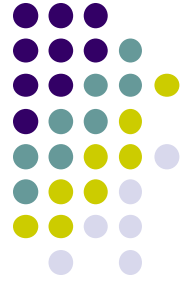




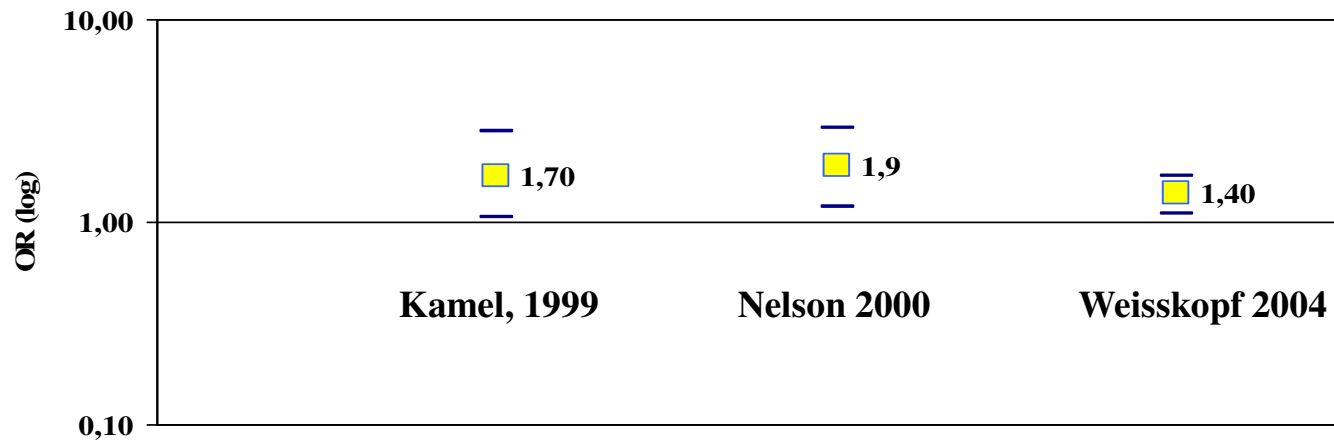
Vincent van Gogh, *Teschio con sigaretta accesa*, 1885

Fumo di sigaretta

Fumo di sigaretta



- Tre studi caso controllo hanno indicato che il fumo di sigaretta è un fattore di rischio significativo per la SLA





SLA e attività sportiva: il calcio

Rischio di SLA fra i calciatori professionisti



doi:10.1093/brain/awh373

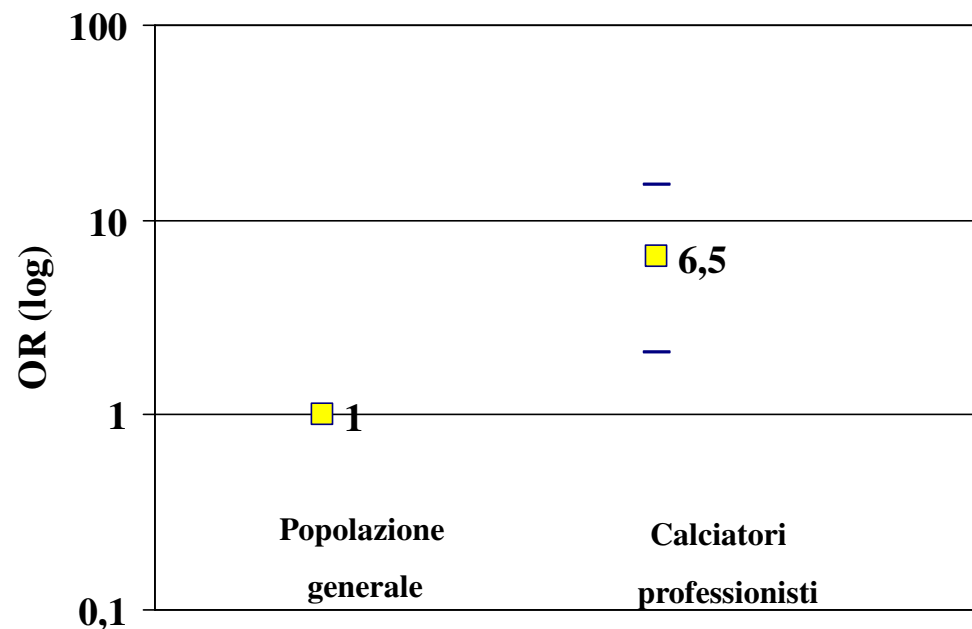
Brain Page 1 of 5

Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players

Adriano Chiò,³ Gianmartino Benzi,¹ Maurizia Dossena,¹ Roberto Mutani³ and Gabriele Mora²

¹Dipartimento di Scienze Fisiologiche-Farmacologiche, Cellulari-Molecolari, Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmacologiche, Università di Pavia, and
²Divisione di Neuroriabilitazione 2, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Istituto Scientifico di Pavia, Pavia and
³Divisione di Neurologia 2, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino, Italy

Correspondence to: Dr Adriano Chiò, Department of Neuroscience, via Cherasco 15, 10126 Torino, Italy
E-mail: achio@usa.net





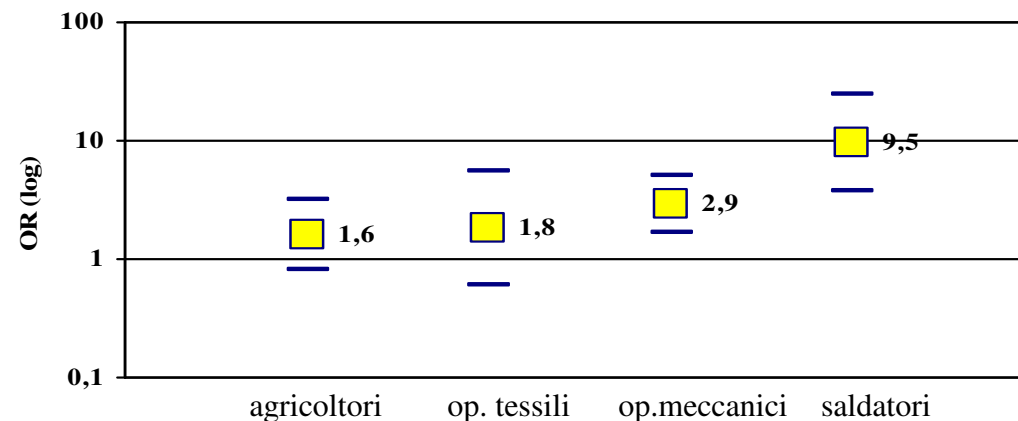
Le attività professionali





SLA e metalli: i saldatori

- In un confronto fra 220 casi e 220 controlli appaiati per sesso ed età, con valutazione dell'attività professionale nel corso dell'intera vita, è stato osservato un significativo eccesso di saldatori, che sono a contatto con vari metalli, soprattutto manganese.



Herrero-Hernandez, comunicazione personale.

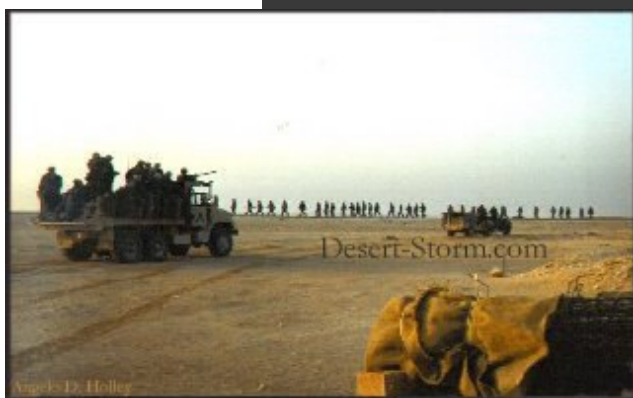
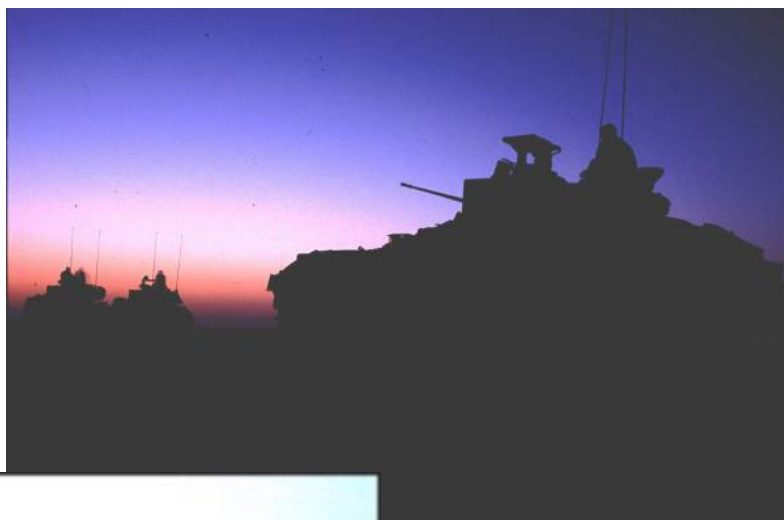
SLA e agricoltura



- Una correlazione fra SLA e agricoltura è stata identificata in vari studi caso-controllo (ad esempio lo studio di popolazione dello Stato di Washington) (McGuire et al., *Am J Epid* 1997).
- In questo studio il rischio di SLA è risultato significativamente correlato all'uso di pesticidi organofosforici e organoclorati e di erbicidi (OR 2,0, i.c. 95% 1,1-3,5) e a un'esposizione fra i 15 e i 30 anni, ma solo fra i maschi.



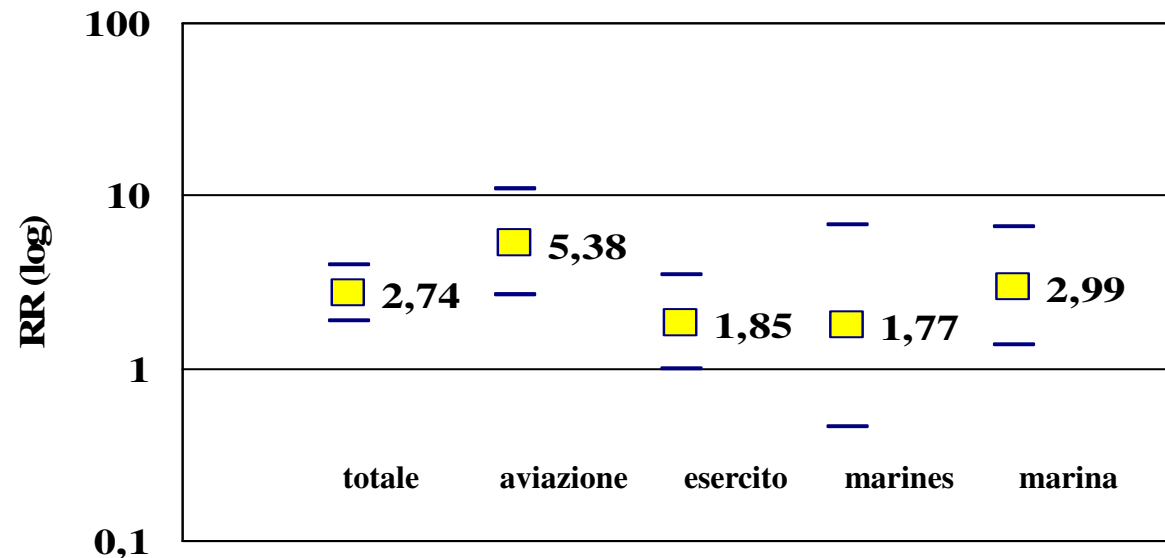
I reduci della Guerra del Golfo



Veterani della Guerra del Golfo e SLA



- Studio di confronto fra 700.000 veterani del Golfo e 1.800.000 militari non impiegati nel Golfo, con un follow-up di 10 anni



Horner et al, *Neurology* 2003



La storia clinica della SLA



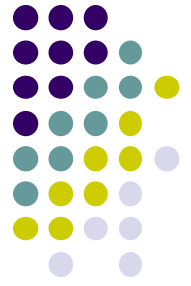
Storia clinica - esordio

- Esordio insidioso, subdolo. La SLA può esordire in varie sedi
 - arti superiori (1/3)
 - arti inferiori (1/3)
 - muscoli bulbari (1/3)
 - muscoli respiratori (1%)



Sintomi di esordio molto vari (riduzione di forza, crampi, disfagia, disartria, ipotrofia muscolare ...)

Storia clinica – ritardo diagnostico



- L'esordio insidioso e la mancanza di marcatori specifici di malattia determinano:
 - un notevole **ritardo nella diagnosi**, che avviene in media *un anno* dopo l'esordio
 - un'elevata frequenza di **errori diagnostici**, che si avvicina al 35%, con conseguenti errori terapeutici.

Storia clinica - decorso



- La malattia tende a progredire, con velocità variabile da paziente a paziente, coinvolgendo sempre nuovi gruppi muscolari.
- Nelle fasi avanzate, il paziente presenta un deficit motorio degli arti superiori, degli arti inferiori, del collo, delle funzioni bulbari (fonazione e deglutizione) e della funzione respiratoria.

Storia clinica - prognosi



- Il decorso, fino all'exitus, di solito causato insufficienza respiratoria, è in media di 2-3 anni, ma vi sono pazienti che hanno decorsi molto più lunghi, fino a circa 30 anni

Funzioni risparmiate



- Nella SLA non sono (quasi) mai colpiti:
 - i muscoli dei movimenti oculari
 - i muscoli che controllano le funzioni sfinteriche (vescica, retto)
 - la sensibilità
- La SLA non causa dolore (tranne crampi e dolori secondari all'immobilità).
- I pazienti con SLA raramente sviluppano piaghe da decubito.



Il trattamento della SLA

Trattamento della SLA: principi ispiratori

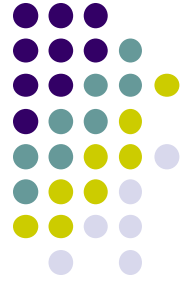


- Approccio multidisciplinare
- Rispetto del principio di autonomia del paziente
- Tempestività degli interventi
- Facilitazione dell'accesso ai servizi
- Aiuto all'utilizzazione dei servizi disponibili
- Formazione e informazione dei pazienti e delle famiglie



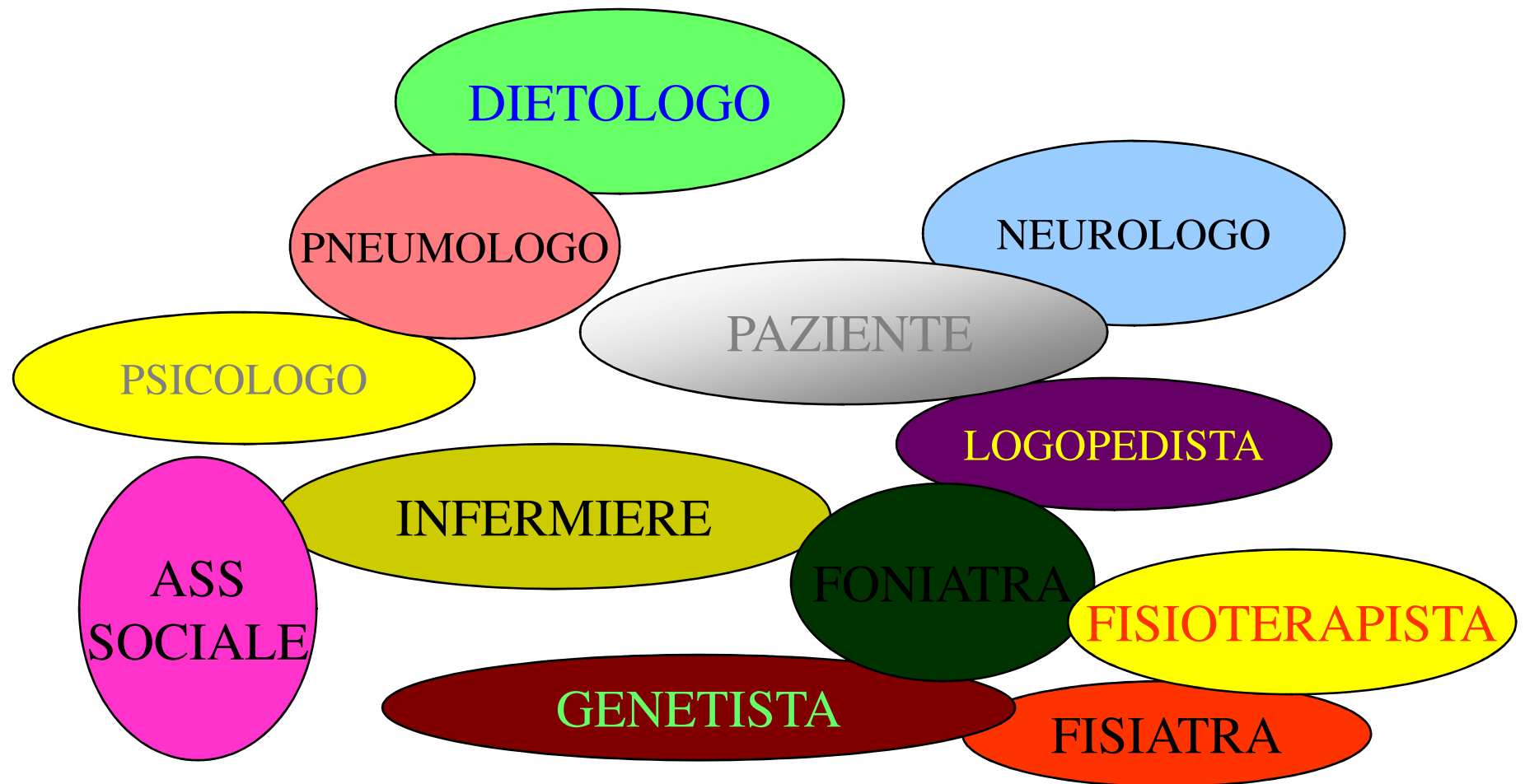
Miglioramento della qualità di vita

Approccio multidisciplinare del Centro SLA di Torino

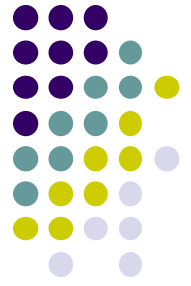


- Presa in carico da parte di un gruppo multidisciplinare, che include, oltre al neurologo, fisiatra, fisioterapista, dietologo, dietista, psicologo, neuropsicologo, pneumologo, etc.
- Visite ogni 2-3 mesi
- Possibilità per il paziente di avere contatti 'intercorrenti'
- Stretto collegamento con il territorio (medico di base, assistenti sociali, servizi territoriali di fisioterapia, logopedia, etc.)

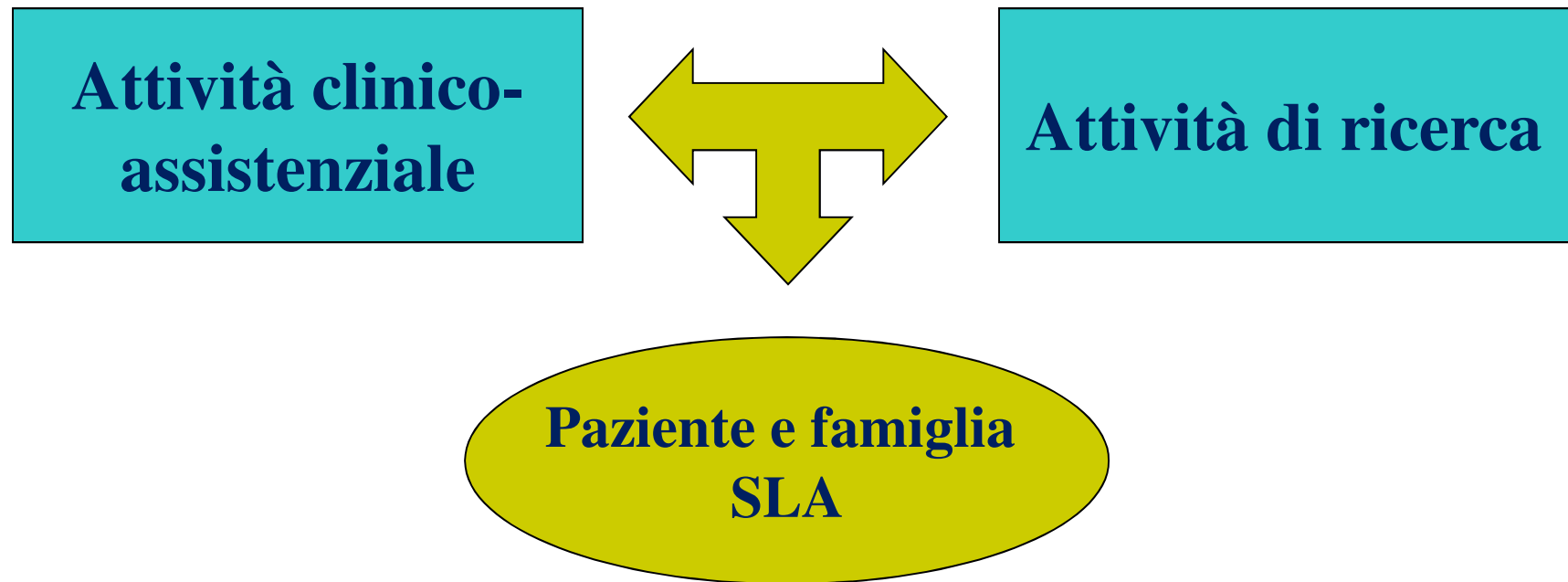
Modello assistenziale tradizionale



Modello assistenziale multidisciplinare



Il gruppo multidisciplinare per la SLA: integrazione fra assistenza e ricerca

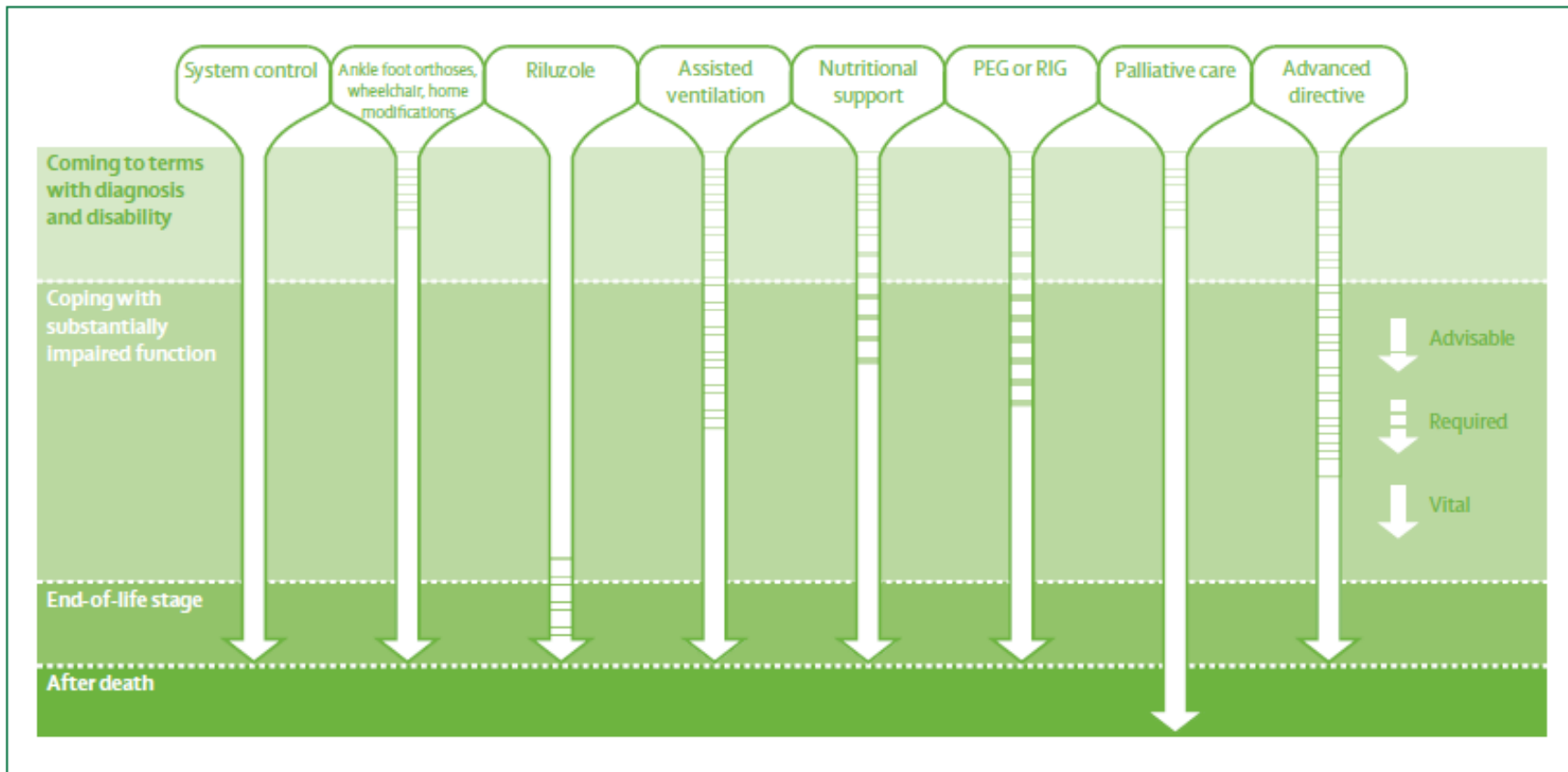


Interventi 'terapeutici' nella SLA



- Comunicazione della diagnosi
- Approccio clinico multidisciplinare
- Trattamenti 'neuroprotettivi'
- Trattamenti sintomatici
- Consulenza genetica
- Trattamenti respiratori
- Trattamenti nutrizionali
- Comunicazione alternativa/aumentativa
- Intervento psicologico
- Interventi sulla famiglia
- Terapie palliative e di fine vita

Organizzazione degli interventi



Terapia neuroprotettiva

- L'unico farmaco che ha dimostrato un effetto sulla progressione di malattia è il riluzolo, una sostanza con effetto eccitotossico.
- Il riluzolo determina un aumento di sopravvivenza di circa il 10%

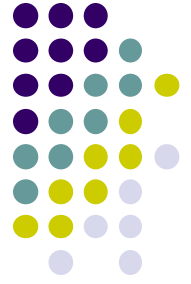


Table 5 Summary of the most important controlled therapeutic studies in ALS

Completed trials
N-acetylcysteine*
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*
Branched-chain amino acid*
Celecoxib*
Ciliary neurotrophic factor (CNTF)* (two trials)
Creatine* (three trials)
Cyclosporine*
Dextromethorphan*
Gabapentin*
Glial-derived neurotrophic factor (GDNF)*
Indinavir*
Interferon beta-1a*
Insulin-like growth factor (IGF-1)*
Lamotrigine* (two trials)
Lymphoid irradiation*
Nimodipine*
ONO-2506*
Pentoxifylline*
Riluzole
Selegiline*
TCH-346*
Topiramate*
Verapamil*
Vitamin E* (two trials)
Xalipsofen*
Ongoing phase II/III trials (summer of 2005)
Arimoclomol
Ceftriaxone
IGF-II polypeptide
Mincycline
Phase III trials being planned or considered
AEOL 10150
Celastrol
Coenzyme Q10
Copaxone
IGF-II - viral delivery
Memantine
NAA-LADase inhibitors
Nimesulide
Scriptaid
Sodium phenylbutyrate
Talampase1
Tamoxifen
Thalidomide
Trehalose

*No therapeutic benefit was observed.

Terapie sintomatiche



- Scialorrea
- Secrezioni bronchiali
- Sintomi affettivi pseudobulbari
- Crampi
- Spasticità
- Dolore
- Insonnia
- Depressione
- Ansia



La riabilitazione e gli ausili

Riabilitazione



Obiettivo:

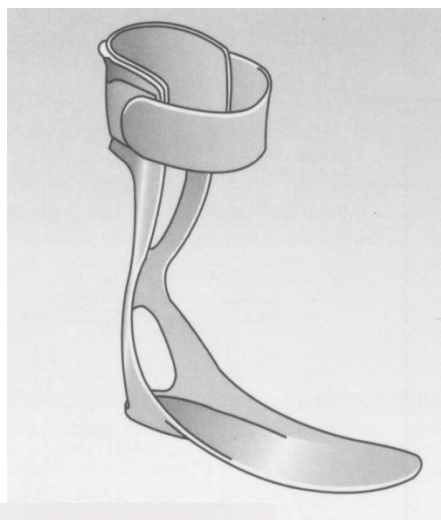
Limitare i danni secondari dovuti alla perdita di mobilità

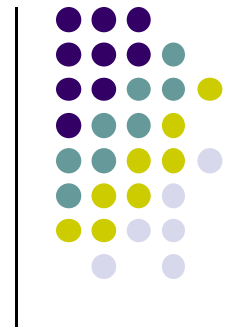
L'immobilità può essere causa di retrazioni muscolo-tendinee, limitazioni o rigidità articolari che a lungo andare possono evolvere in forme dolorose. Dedicare un po' di tempo ad un programma quotidiano di mobilizzazione attiva, attiva-assistita o passiva, abbinato al mantenimento di posizioni corrette a letto, seduti, in piedi può ovviare a questi inconvenienti. Ogni programma chinesiterapico deve tener conto di due regole fondamentali:

- non superare la soglia dell'affaticamento
- non superare la soglia del dolore

Addestrare i parenti alla corretta assistenza, ai passaggi posturali e ai trasferimenti

Ausili





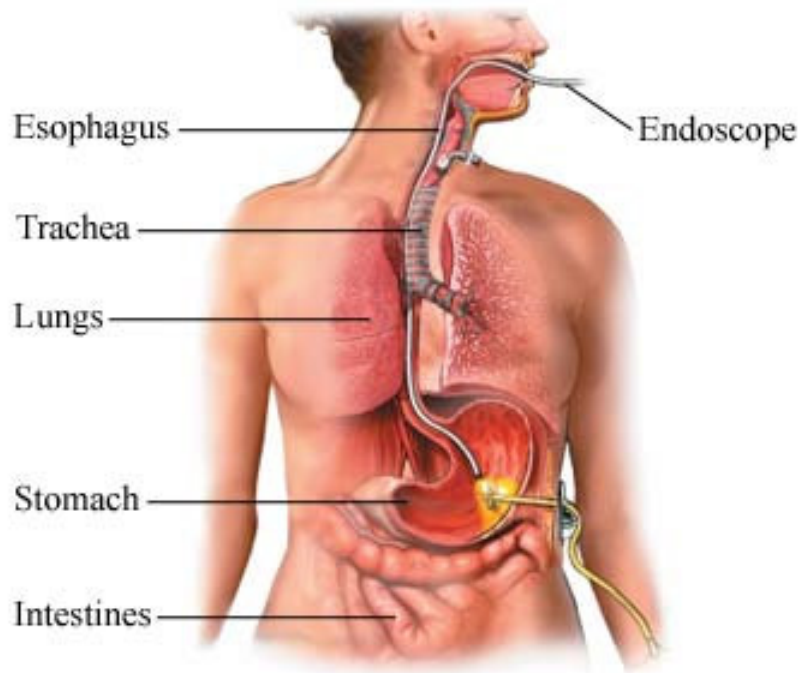
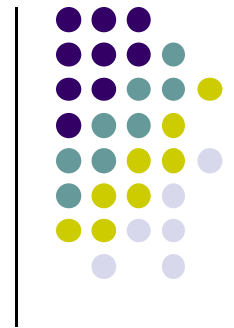
La nutrizione



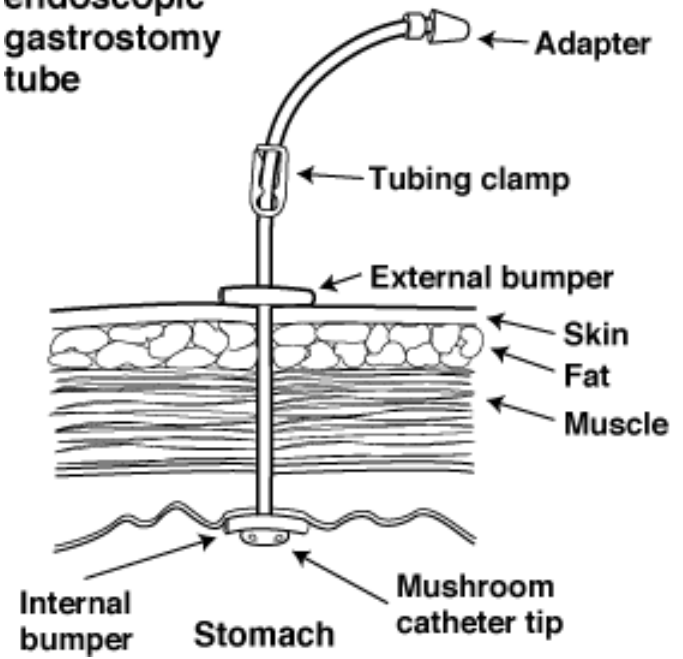
Trattamento della disfagia

- Consigli comportamentali
- Modificazione della consistenza della dieta
- Nutrizione enterale PEG/RIG

PEG



Percutaneous endoscopic gastrostomy tube





La respirazione



Interventi sulla funzione respiratoria

- Ginnastica respiratoria
- Insufflator-exsufflator (colpo di tosse indotto)
- Ventilazione non invasiva
- Ventilazione mediante tracheostomia

Table 9 Proposed criteria for NIV [modified from Leigh *et al.* (2003)]

1 Symptoms related to respiratory muscle weakness. At least one of the following:

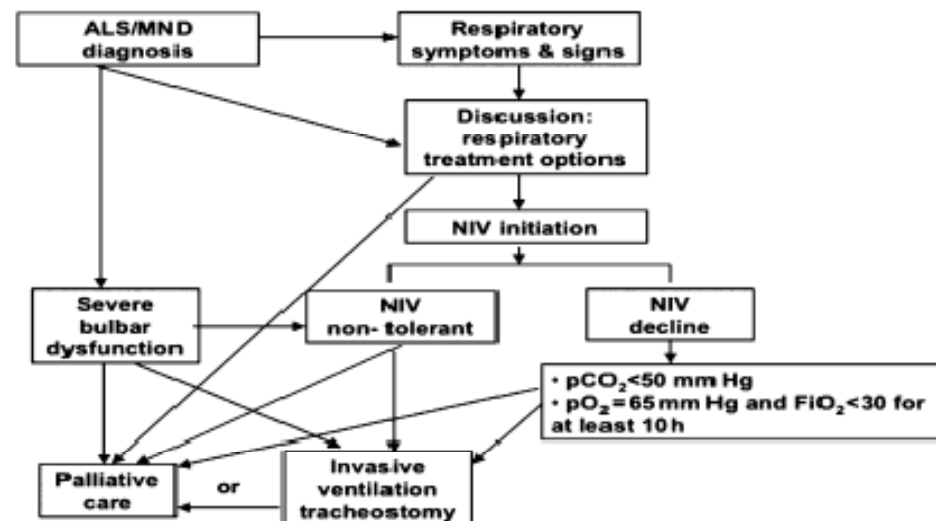
- Dyspnoea
- Orthopnoea
- Disturbed sleep not because of pain
- Morning headache
- Poor concentration
- Loss of appetite
- Excessive daytime sleepiness (ESS > 9)

2 Signs of respiratory muscle weakness (FVC < 80% or SNP < 40 cm H₂O)

3 Evidence of either:

- Significant nocturnal desaturation on overnight oximetry, or
- Morning blood-gas pCO₂ > 6.5 Kpa.

ESS, Epworth Sleepiness Score.





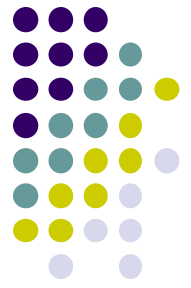
La comunicazione

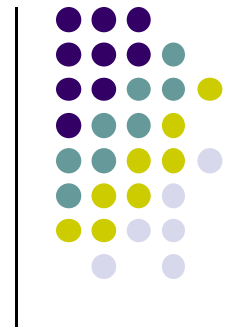
Comunicazione aumentativa/alternativa



- La disartria evolve fino alla perdita completa di una fonazione utile (anartria)
- La comunicazione può essere mantenuta attraverso accorgimenti che vanno dall'uso di carta e penna a comunicatori computerizzati

Strumenti di comunicazione ad alta tecnologia





Il supporto psicologico

Il servizio di assistenza psicologica



- Assistenza psicologica individuale per i pazienti e i familiari che ne facciano richiesta
 - Organizzazione di gruppi di auto-aiuto rivolti ai familiari
 - Organizzazione di corsi informativi sulla malattia per pazienti, parenti, medici di base, etc.
 - Incontri di supervisione con i medici coinvolti nell'attività per la SLA
-
- *L'attività del servizio di assistenza psicologica è stata finanziata dalla **Regione Piemonte**, dalla **Fondazione CRT** e dall'**APASLA***



Le scelte di fine vita

Scelte di fine vita



- Tracheostomia
- Testamento biologico
- Interventi palliativi di sollievo della fase finale di soffocamento

Il modulo di direttive anticipate utilizzato dal Centro SLA di Torino



DIRETTIVE ANTICIPATE SULLE MISURE DI SOSTEGNO VITALE IN CASO DI SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

Dichiaro che ..I.. Dottor _____ mi ha comunicato che la malattia da cui sono affett_ può portare alla paralisi respiratoria.

So che in caso di paralisi respiratoria la morte può essere evitata solo attraverso la ventilazione artificiale.

Richiedo che **in caso di paralisi respiratoria** la ventilazione artificiale:

- Non venga attuata.
- Venga attuata solo con mezzi non invasivi (maschera nasale o facciale).
- Venga attuata anche con mezzi invasivi (intubazione, tracheotomia).
- Sono incert_

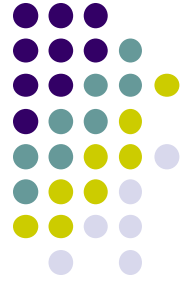
Sono consapevole del fatto che:

- a) La mia attuale volontà potrà cambiare e che, ove possibile, andrà verificata al momento.
- b) In caso di dubbio o incertezza sulla mia volontà le misure rianimatorie e di sostegno vitale saranno comunque attuate.
- c) Secondo le leggi attualmente vigenti in Italia non mi sarà possibile ottenere la sospensione della ventilazione invasiva.

In _____ il _____

Cognome e nome	Firma
Testimone	Firma
Testimone	Firma

Assistenza nelle fasi terminali



- Da un anno è attivo un progetto di presa in carico del paziente SLA in fase terminale da parte della Fondazione Faro.
- Il paziente viene di preferenza seguito al proprio domicilio
- In caso di necessità, è possibile un ricovero presso l'Hospice Faro dell'Ospedale San Vito

RINGRAZIAMENTI



- *SCDU Neurologia I*: Andrea Calvo, Cristina Moglia, Enrico Cavallo, Stefania Cammarosano, Antonio Ilardi, Giuseppe Fuda
- *Ambulatorio di Psicologia, SCDU Neurologia I*: Enza Mastro, Anna Montuschi
- *SC Dietetica e Nutrizione Clinica*: Concetta Finocchiaro, Rosalba Galletti
- *SCDU Audiologia e Foniatria*: Massimo Spadola Bisetti
- *SCDU ORL I*: Anna Accornero
- *SC Riabilitazione Funzionale*: Marcello Campagnoli
- *SCDU Radiologia Diagnostica e Interventistica*: Dorigo Righi, Giovanni Gandini
- *SCDU Gastroenterologia*: Giuseppe Repici
- *SC Neuroranimazione*: Maurizio Berardino e collaboratori
- *SC Pneumologia*: Alessio Mattei
- *SC Neuroradiologia (CTO)*: Consuelo Valentini
- *Laboratorio di Genetica Molecolare (ASO OIRM-Sant'Anna)*: Gabriella Restagno, Maura Brunetti, Irene Ossola
- *SC Riabilitazione Respiratoria (ASO San Luigi di Orbassano)*: Federica Gamna, Mario Zerbini
- *SC Fisiopatologia Respiratoria (ASO San Luigi di Orbassano)*: Roberto Torchio
- *Istituto di Riabilitazione Don Gnocchi*: Secondo Carelli, Tiziana Fumelli
- Fondazione FARO
- Tutto il personale del reparto Neurologia C ed S, del Day Hospital e dell'Ambulatorio del Dipartimento di Neuroscienze



Ringraziamenti





GRAZIE PER L'ATTENZIONE!