

# Sclerosi laterale amiotrofica

---

Prof. Franco Regli

---

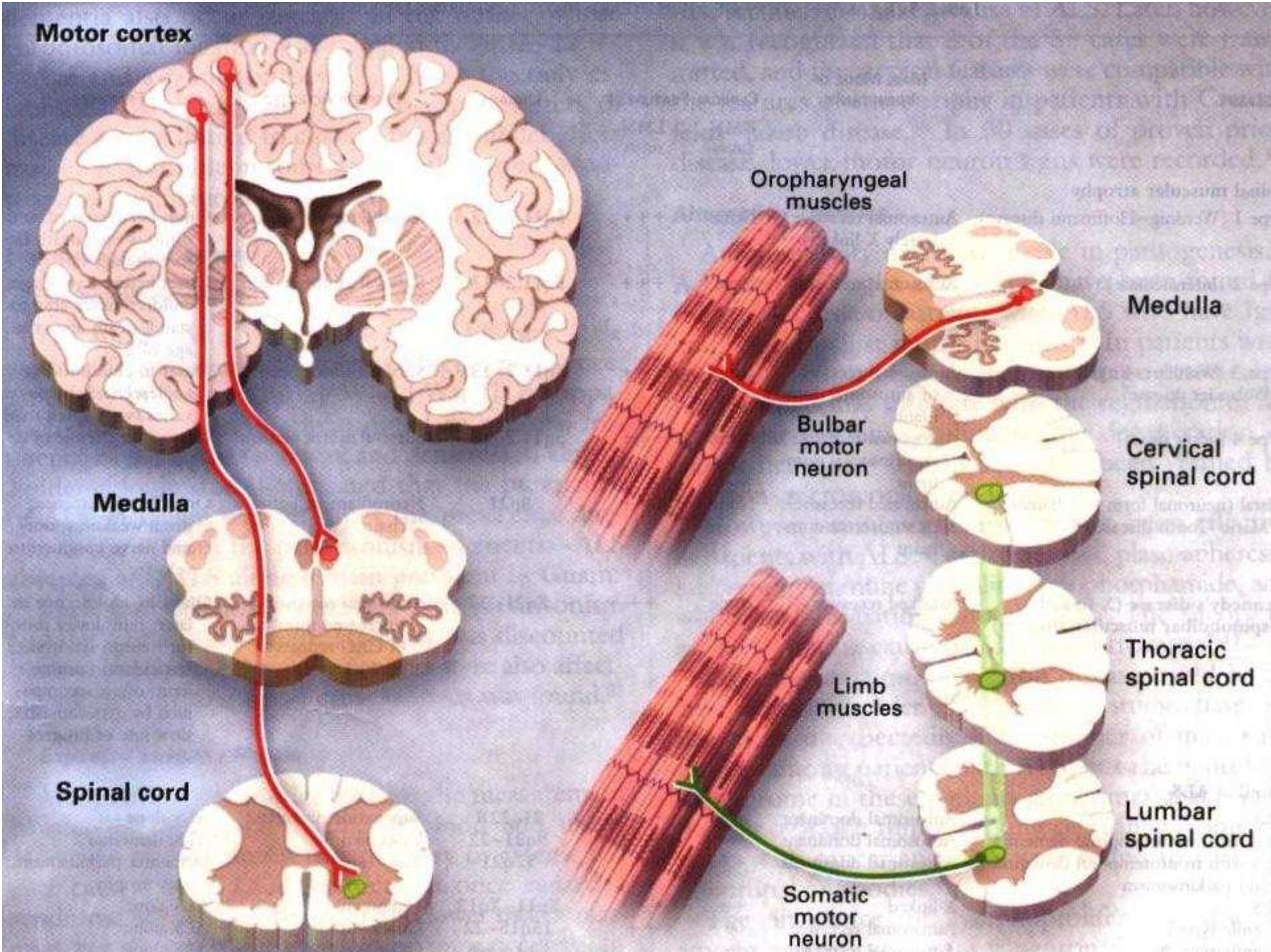
# Sclerosi laterale amiotrofica

---

La malattia fu descritta nel 1874 da Charcot

Frequenza: ca 5-6 pazienti in una popolazione di 100.000 persone

---



# Sclerosi laterale amiotrofica

---

- ❑ Amiotrofia si riferisce all'atrofia muscolare che con la paralisi e le fascicolazioni indica la malattia del motoneurone periferico
  - ❑ Sclerosi laterale: significa consistenza aumentata delle colonne laterali del midollo spinale dovuta alla gliosi che accompagna la degenerazione delle vie corticospinali.
-

# Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)

---

Come porre la diagnosi

Come annunciare la diagnosi

Terapie a disposizione

Come stabilire la progressione

Come intervenire in presenza di  
disfunzioni di organi vitali

# Come porre la diagnosi

---

- ❑ Non esistono tests biologici specifici
  - ❑ Distribuzione e associazione di segni clinici
  - ❑ Esami complementari per scoprire disfunzioni infracliniche ed escludere altre patologie
  - ❑ Diagnosi iniziale posta con ritardo in media 12 a 18 mesi dopo l'inizio della malattia
    - 14 mesi per la forme bulbare
    - 17 mesi quando le fascicolazioni sono presenti
    - 21 mesi quando inizia agli arti inferiori
-

# Disturbi neurologici iniziali

---

- Disturbi classici:  
fatica, debolezza di vari arti, crampi muscolari,  
raramente dolori e parestesie
  - Quadro poco abituale:  
Forma pseudopolineuropatica, pseudoradicolare
  - Insufficienza respiratoria
  - Da non dimenticare che circa il 21% dei  
pazienti sono inizialmente sottoposti a  
interventi chirurgici (si pensa spesso a una  
sindrome radicolare)
-

# Segni clinici rivelatori della diagnosi

---

- ❑ **Lesione del motoneurone periferico:**  
amiotrofia, fascicolazioni, deficit motorio
  - ❑ **Lesione delle vie motorie centrali :**  
vivacità dei riflessi, spasticità
  - ❑ Forma classica spinale: inizia agli arti superiori  
in 2/3 dei casi,
  - ❑ Forma con inizio ad un arto inferiore unilaterale
  - ❑ Forma bulbare nel 30% dei casi
  - ❑ Forme con evoluzioni particolari  
( decorso lentamente progressivo )
  - ❑ Forme con partecipazione solo del  
motoneurone centrale
-



# Esami complementari

---

- ❑ **1. Esame elettroencefalografico :**  
conferma la lesione clinica e ricerca lesioni in regioni clinicamente indenni e la presenza di segni bulbari
  - ❑ **2. Potenziali evocati motorii:** utili per precisare una disfunzione delle vie motorie centrali
  - ❑ Questi esami permettono di escludere altre malattie neuro-muscolari
-

# Diagnosi differenziale

---

## **Altri esami complementari:**

- ❑ 1. Risonanza magnetica, esame del liquido cerebrospinale
  - ❑ 2. Esami serologici, ricerca di anticorpi
  - ❑ 3. Si tratta di malattie più rare della SLA ad es. miopatie, neuropatie, mielopatie metaboliche, degenerative, infiammatorie, paraneoplastiche , ereditarie
-

# Ricerca genetica

---

- ❑ ca il 10 % delle SLA sono famigliari
  - ❑ Incidenza del 0,5-3 :100.000
  - ❑ Trasmissione autosomica dominante
  - ❑ Caratteristiche cliniche identiche alla forma sporadica
  - ❑ GENE SOD1 situato sul cromosomo 21q22.1
  - ❑ Mutazione del gene legato alla proteina dismutasi superossida: provoca l'elaborazione di una proteina modificata
-

# Inchiesta genetica

---

- Forme famigliari con trasmissione autosomale dominante
  - Mutazione del gene SOD1 nel 20% dei casi .Più di 90 SOD1 mutazioni concernono 40 dei 153 amino-acidi residui.
-

# Annuncio della diagnosi di una SLA

---

- ❑ Spetta in generale al neurologo di informare il paziente quando la diagnosi è sicura
  - ❑ Il medico lascia parlare il paziente in primo luogo
  - ❑ Il colloquio col paziente fa parte integrante di ogni atto medico rispettando l'autonomia e la personalità del paziente
  - ❑ Il medico chiede al paziente di designare, se lo desidera, un interlocutore unico della famiglia, che possa essere presente e informato al colloquio
  - ❑ Il medico deve dedicare molto tempo in un luogo adatto per spiegare i dettagli della malattia del motoneurone
-

# Secondo colloquio col paziente

---

- ❑ Prevedere un secondo incontro assai ravvicinato nel tempo per assicurarsi che il paziente ha compreso la spiegazione.
  - ❑ Per rispondere correttamente a questioni poste dal paziente
  - ❑ Collaborare in queste situazioni col medico del paziente.
-

# Prospettiva di terapie eziologiche

---

- L'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche ha permesso di realizzare numerosi studi terapeutici
  - Sviluppo di modelli animali grazie all'identificazione dei geni che sono isolati nell'essere umano
-

# Patogenesi della SLA

---

- ❑ Molteplici teorie sono state proposte.
  - ❑ Probabilmente più di un meccanismo molecolare contribuisce all'apoptosi dei motoneuroni .
  - ❑ Le cause rimangono inesplicate
  - ❑ Nel corso degli ultimi 6 mesi furono pubblicati 420 lavori che trattano in special modo i meccanismi che inducono la malattia
-



# Cause della SLA

---

- ❑ esposizione a sostanze tossiche
  - ❑ malattie virali, malattie auto-immuni
  - ❑ danni ossidativi, alterazioni del trasporto assonale, aggregati di proteine anormali,
  - ❑ degenerazioni selettive di assoni motorii
  - ❑ attivazione inappropriata di ricettori del glutamato
-

# Qualche causa studiata

---

- Meccanismi tossici dei motoneuroni
  - Stress ossidativo dei motoneuroni e delle cellule gliali
  - Ricerca di mutazioni genetiche
  - di lesioni infiammatorie
  - Almeno 24 sostanze sono in una fase di studio terapeutico
-

# Riluzolo

---

- ❑ Agisce sulla eccitotossicità, inibisce la liberazione presinattica del glutamato
  - ❑ Ev. azione pure neuroprotettiva
  - ❑ Unica molecola autorizzata finora
  - ❑ Agisce sull'evoluzione in studi intrapresi su ampia scala nella misura del 25%.
  - ❑ 2x 50 mg al giorno.
  - ❑ Controllare i test epatici
-

# Medicamenti studiati attualmente

---

- Agenti sullo stress ossidativo  
Unico medicamento valido nel topo di laboratorio è la creatinina
  - Fattori di crescita
  - Agenti inibitori del metabolismo del glutamato
  - Fattori neurotrofici
  - Fattori neuroprotettivi
  - Fattori anti-infiammatori
  - Fattori antigliali, antiangiogenesi
-

# Terapie

---

- Il principale interesse risiede nello scoprire una cura preventiva nei soggetti a rischio di sviluppare la SLA per modificare l'evoluzione della forma familiare
  - Utilizzare farmaci sviluppati per altre malattie neurodegenerative
-

# Come si selezionano le terapie negli studi attuali

---

- ❑ Si precisa la dose ottimale nella fase II in un gruppo di volontari per precisare la dose massima tollerabile del farmaco
  - ❑ Nella fase III si paragona un gruppo di pazienti trattato con 1 o 2 medicinali con un gruppo identico di pazienti trattato con 1 o 2 altri medicinali durante un periodo di 6 a 9 mesi
  - ❑ Qualora indispensabile si utilizza un terzo gruppo placebo ( gruppo di controllo storico)
-

# Sclerosi laterale amiotrofica

---

- Si ritiene che l'evoluzione nel corso degli ultimi decenni sia più lenta rispetto all'evoluzione di pazienti studiati in decenni precedenti.
-