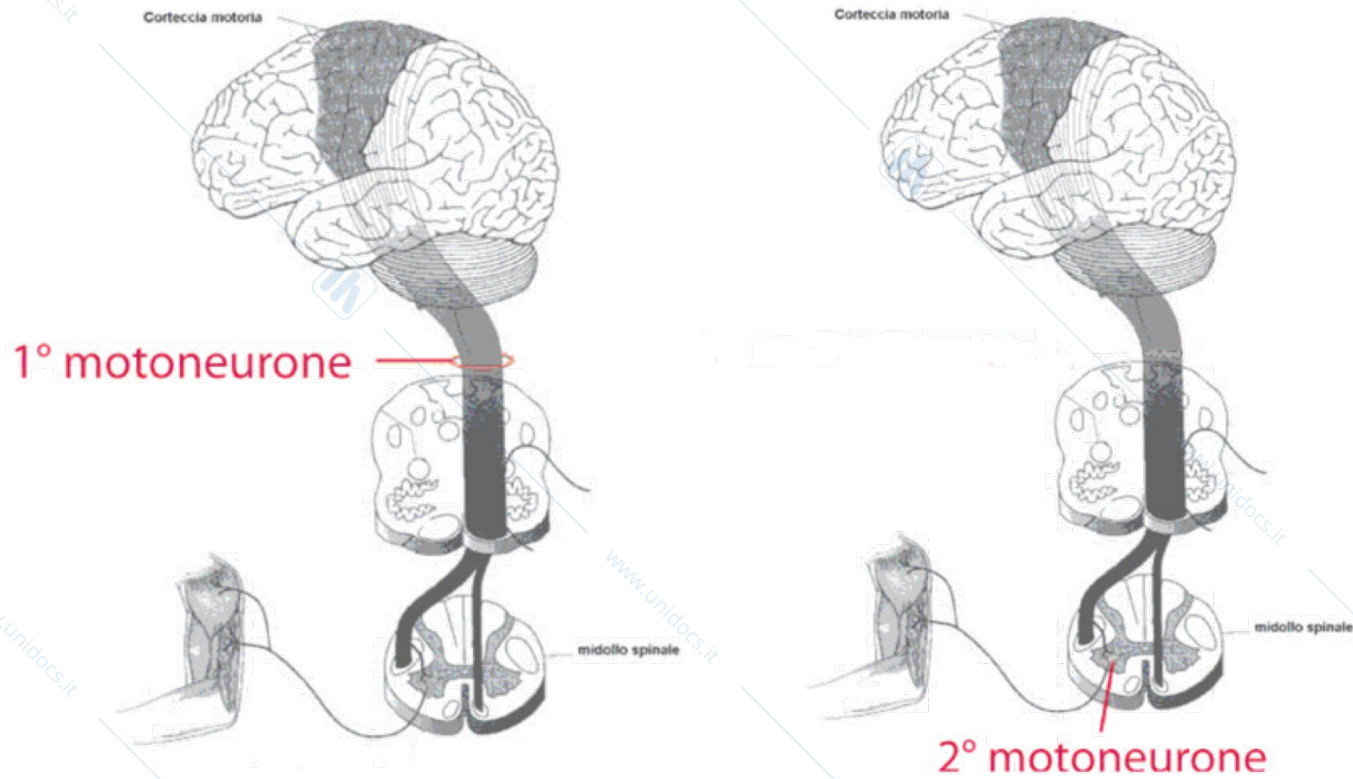




Le **malattie del motoneurone** sono un gruppo di malattie rare causate dalla degenerazione dei neuroni di moto, i motoneuroni.



La più frequente malattia del motoneurone è la **Sclerosi Laterale Amiotrofica**

# SLA



1873

1993



Rosen et al, 1993

1° descrizione

1993

1994

1995

2000

2007-09



1° mutazione causativa di malattia (gene SOD1)

- Modelli animali
- Riluzolo

Trial group

Ricerca di farmaci neuroprotettori

Mutazione di altri geni causativi di malattia (FUS e TDP-43)

2010-11

2012

2013

2014-15



VCP, OPTN, UBQLN2 e C9ORF72

profilina

Matrin 3

Ice Bucket Challenge

- Multiterapia farmacologica
- Terapia genetica
- Terapia con cellule staminali

# Epidemiologia

Incidenza = 1.8 nuovi casi/100.000 abitanti per anno;

Prevalenza = 5.2/100.000 abitanti;

Rapporto maschi/femmine = 1.3/1;

Picco di incidenza 55-65 anni

*Worms PM. The epidemiology of motor neuron disease: a review of recent studies. J Neuro Sci 2001;191:3-9*

Incidenza = 2.5 nuovi casi/100.000 abitanti per anno;

Rapporto maschi/femmine = 1.2/1;

Età media di insorgenza: 62.8 anni

*Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS).*

*Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in western countries. Neurology 2001; 56:239-244*





**Sclerosi**



atrofia gliotica

**Laterale**



cordoni laterali del  
midollo spinale

**Amiotrofica**



riduzione della  
massa muscolare

# Caratteristiche cliniche

## Motoneurone corticale: (1° MN)

- deficit di forza
- spasticità
- labilità emotiva
- ROT vivaci
- Babinski positivo



## Motoneurone spinale: (2° MN)

- atrofia
- crampi e fascicolazioni
- ROT ridotti/assenti
- disfagia e disartria
- insufficienza respiratoria



# Forme cliniche di malattia

**SLA CLASSICA o DI CHARCOT:**  
caratterizzata da segni di 1° e 2° MN

**PARALISI BULBARE PROGRESSIVA:** colpisce esclusivamente i MN bulbari

**ATROFIA MUSCOLARE PROGRESSIVA:** disfunzione del 2° MN a livello spinale senza danno piramidale.

## PRINCIPALI VARIANTI DI MALATTIA DEL MOTONEURONE

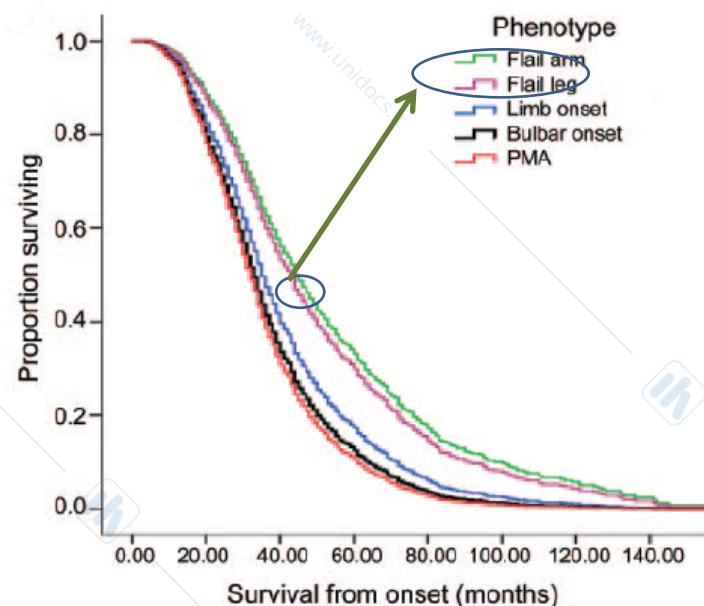
**FLAIL LEG, FLAIL ARM:**  
forme inizialmente localizzate, con segni essenzialmente di 2° MN

**SCLEROSI LATERALE PRIMARIA:**  
danno del 1° MN.

## Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants

*Neurology* 2009;72:1087-1094

L.C. Wijesekera, MRCI  
S. Mathers, FRACP  
P. Talman, PhD, FRACP  
C. Galtrey, PhD, MRCP  
M.H. Parkinson, MRCP  
J. Ganesalingam, MRCP  
E. Willey, BA  
M.A. Ampong  
C.M. Ellis, PhD, FRCP  
C.E. Shaw, MD, FRCP  
A. Al-Chalabi, PhD, FRCP\*  
P.N. Leigh, FMedSci, FAAN\*



# Complessità del quadro clinico

La SLA presenta una notevole complessità clinica:



**Coinvolgimento di più sistemi funzionali**

- Mobilità/autonomia
- Deglutizione
- Fonazione/comunicazione
- Respirazione



**Velocità di progressione/difficoltà di adattamento**



**Imprevedibilità del decorso**

# Diagnosi

Review

## **Amyotrophic lateral sclerosis**

Lokesh C Wijesekera<sup>†</sup> and P Nigel Leigh<sup>\*†</sup>

*Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:3

Table 1: Summary of Revised El Escorial Research Diagnostic Criteria for ALS (Brooks et al., 2000)

### Categories of clinical diagnostic certainty on clinical criteria alone

#### Definite ALS

- UMN signs and LMN signs in 3 regions

#### Probable ALS

- UMN signs and LMN signs in 2 regions with at least some UMN signs rostral to LMN signs

#### Probable ALS – Laboratory supported

- UMN signs in 1 or more regions and LMN signs defined by EMG in at least 2 regions

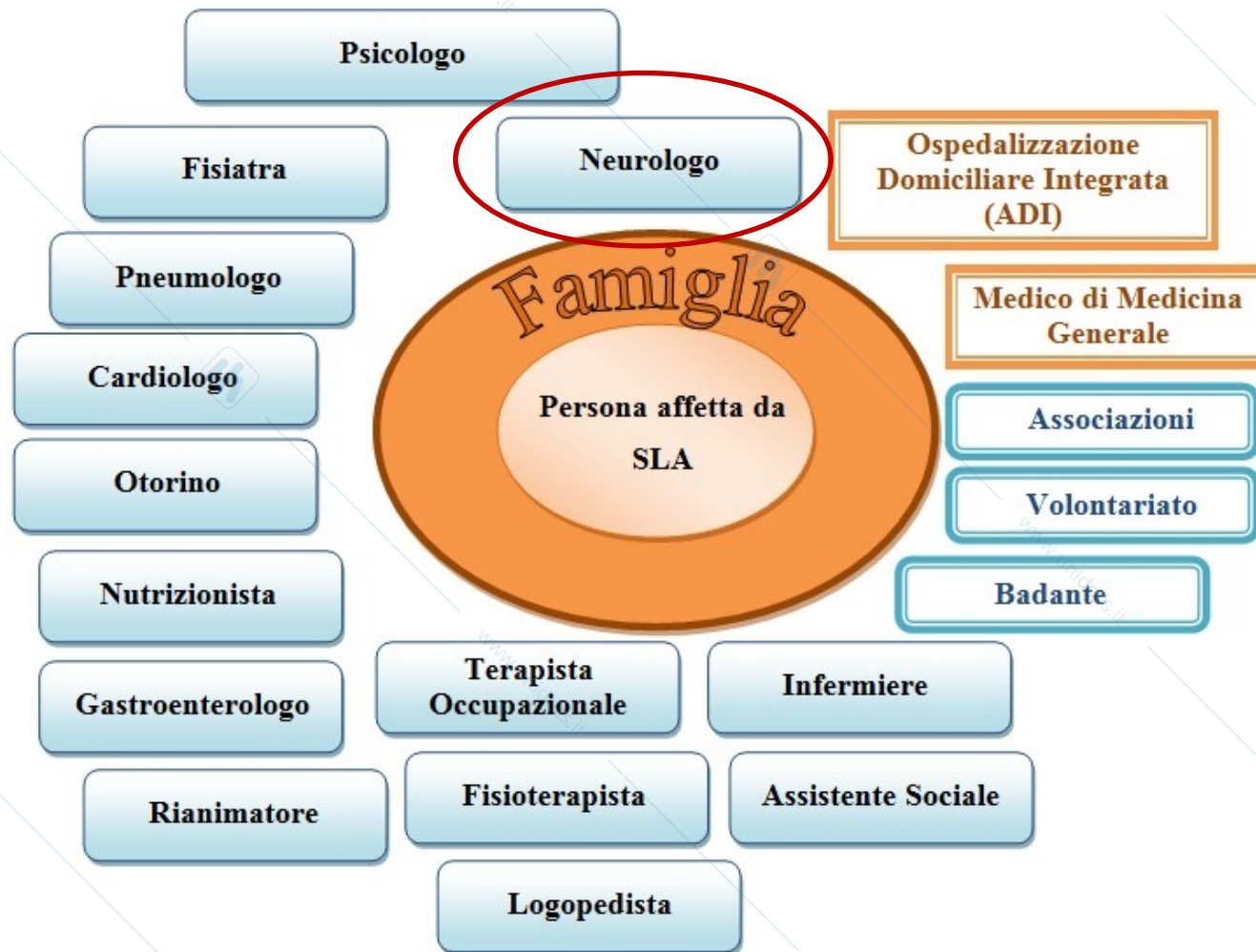
#### Possible ALS

- UMN signs and LMN signs in 1 region (together), or
- UMN signs in 2 or more regions
- UMN and LMN signs in 2 regions with no UMN signs rostral to LMN signs

# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# VISITA NEUROLOGICA: prima visita

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Sospetto diagnostico
- Programmazione di un percorso diagnostico con analisi strumentali, neuroimaging, analisi di laboratorio.
- Criteri di El Escorial

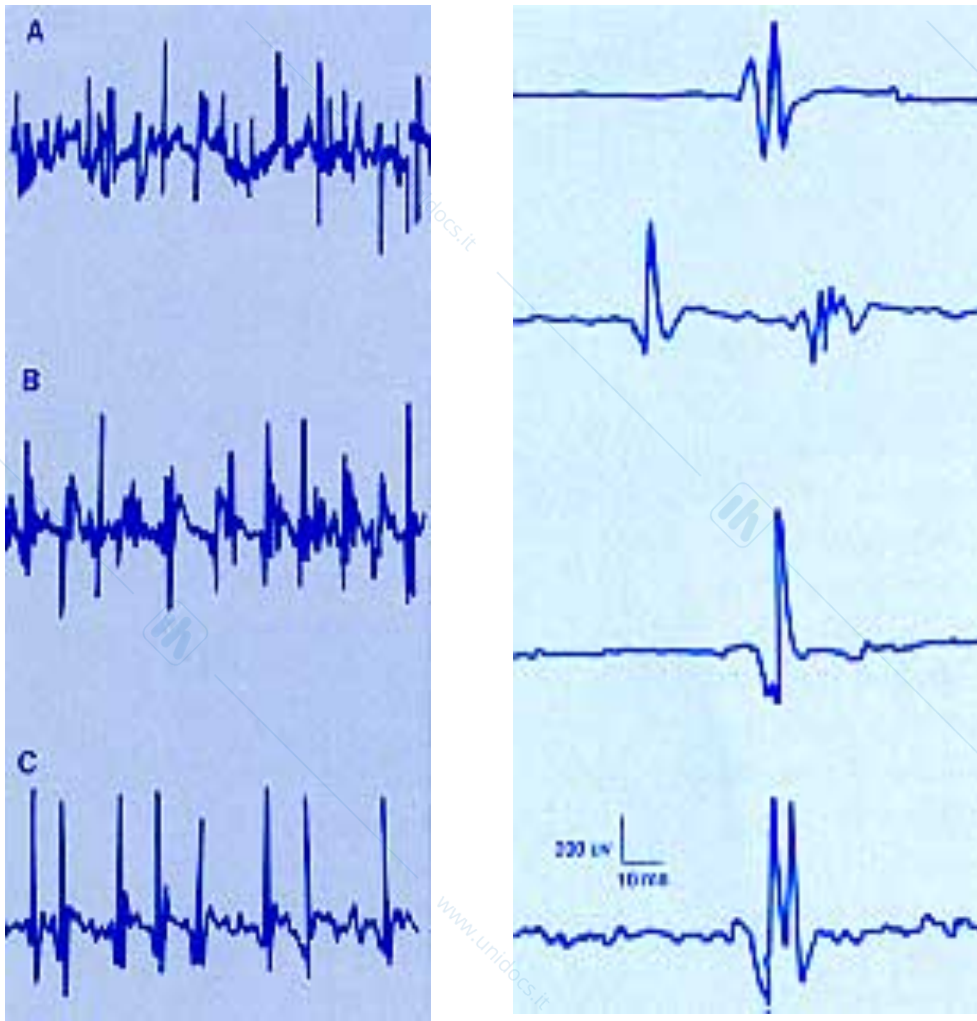
Review  
**Amyotrophic lateral sclerosis**  
Lokesh C Wijesekera<sup>†</sup> and P Nigel Leigh<sup>\*†</sup> *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009, 4:3

Table 1: Summary of Revised El Escorial Research Diagnostic Criteria for ALS (Brooks et al., 2000)

Categories of clinical diagnostic certainty on clinical criteria alone
<b>Definite ALS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• UMN signs and LMN signs in 3 regions</li></ul>
<b>Probable ALS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• UMN signs and LMN signs in 2 regions with at least some UMN signs rostral to LMN signs</li></ul>
<b>Probable ALS – Laboratory supported</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• UMN signs in 1 or more regions and LMN signs defined by EMG in at least 2 regions</li></ul>
<b>Possible ALS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• UMN signs and LMN signs in 1 region (together), or</li><li>• UMN signs in 2 or more regions</li><li>• UMN and LMN signs in 2 regions with no UMN signs rostral to LMN signs</li></ul>

# Indagini prima della diagnosi

INDAGINE	SCOPO
Elettromiografia	Evidenziare i segni di sofferenza del 2° MN (confermare la diagnosi)
Potenziali evocati motori	Evidenziare segni di interessamento della via piramidale
Esami ematici	Escludere altre malattie infiammatorie, infettive (Malattia di Lyme, HIV), del sangue, tumorali, tiroidee, autoimmunitarie
Risonanza Magnetica Nucleare	Escludere altre malattie dell'encefalo e del midollo spinale Nuove tecniche: alterazioni corticali o dei tratti corticospinali
Rachicentesi	Escludere altre malattie neurologiche (infiammatorie?) e dosare proteine di degenerazione (tau, p-tau, beta-amiloide)
Biopsia del muscolo o del nervo	Chiarire la diagnosi in casi atipici



Reduced motor units  
A-mild, nonspecific  
B-Moderate reduction  
C-Severe reduction

**Table 2** Diagnosing ALS/MND: recommended investigations

Clinical chemistry	Test	Evidence class	Recommended mandatory tests	Recommended additional tests in selected cases
Blood	Erythrocyte sedimentation rate	IV	x	
	C-reactive protein (CRP)	IV	x	
	Hematological screen	IV	x	
	ASAT, ALAT, LDH	IV	x	
	TSH, FT4, FT3 hormone assays	IV	x	
	Vitamins B12 and folate	IV	x	
	Serum protein electrophoresis	IV	x	
	Serum immunoelectrophoresis	IV	x	
	Creatine kinase (CK)	IV	x	
	Creatinine	IV	x	
	Electrolytes (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , Ca <sup>2+</sup> , PO4 <sup>3-</sup> )	IV	x	
	Glucose	IV	x	
	Angiotensin converting enzyme (ACE)	IV		x
	Lactate	IV		x
	Hexoaminidase A and B assay	IV		x
	Ganglioside GM-1 antibodies	IV		x
	Anti-Hu, anti-MAG	IV		x
	RA, ANA, anti-DNA	IV		x
	Anti-AChR, anti-MUSK antibodies	IV		x
	Serology (Borrelia, virus including HIV)	IV		x
	DNA analysis (for details see Fig. 1)	IV		x
	CSF	Cell count	IV	
Cytology		IV		x
Total protein concentration		IV		x
Glucose, lactate		IV		x
Protein electrophoresis including IgG index		IV		x
Serology (Borrelia, virus)		IV		x
Ganglioside antibodies		IV		x
Cadmium		IV		x
Urine	Lead (24 h secretion)	IV		x
	Mercury	IV		x
	Manganese	IV		x
	Urine immunoelectrophoresis	IV		x
	Neurophysiology	EMG	III	x
Nerve conduction velocity		III	x	
MEP		IV		x
Radiology	MRI/CAT (head/cervical, thoracic, lumbar)	IV	x	
	Chest X-ray	IV	x	
	Mammography	IV		x
Biopsy	Muscle	III		x
	Nerve	IV		x
	Bone marrow	IV		x
	Lymph node	IV		x

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- neuropatie periferiche
- miopatie
- malattie infettive del SNC
- cerebropatie vascolari ischemiche
- atrofia muscolare spinale
- sclerosi multipla
- miastenia grave
- deficit di esosaminidasi A
- tireotossicosi
- neoplasie
- intossicazione da piombo
- lesioni spinali

**Table 3** Diseases that can masquerade as ALS.

---

Anatomical abnormalities/compression syndromes

- Arnold-Chiari type 1 and other hindbrain malformations
- Cervical, foramen magnum or posterior fossa region tumours
- Cervical disc herniation with osteochondrosis
- Cervical meningioma
- Retropharyngeal tumour
- Spinal epidural cyst
- Spondylolytic myelopathy and/or motor radiculopathy
- Syringomyelia

Acquired enzyme defects

- Adult GM<sub>2</sub> gangliosidosis (hexosaminidase A or B deficiency)
- Polyglucosan body disease
- Pompe's Disease (Glycogen Storage Disease type II)

Autoimmune syndromes

- Monoclonal gammopathy with motor neuropathy
- Multifocal motor neuropathy with/without conduction block
- Dysimmune lower motor neuron syndromes (with GM<sub>1</sub>, GD<sub>1b</sub> and asialo-GM<sub>1</sub> antibodies)
- Other dysimmune lower motor neuron syndromes, including CIDP
- Multiple sclerosis
- Myasthenia gravis (in particular the anti-muscle-specific receptor tyrosine kinase positive variant)

Endocrine abnormalities

- Allgrove syndrome
- Diabetic 'amyotrophy'
- Insulinoma causing neuropathy
- Hyperthyroidism with myopathy
- Hypothyroidism with myopathy
- Hyperparathyroidism (primary)
- Hyperparathyroidism (secondary due to vitamin D deficiency)
- Hypokalemia (Conn's syndrome)

Exogenous toxins

- Lead (?), mercury (?), cadmium, aluminium, arsenic, thallium, manganese, organic pesticides; neuroletharism, konzo

Infections

- Acute poliomyelitis
- Post-poliomyelitis progressive muscular atrophy syndrome
- HIV-1 (with vacuolar myelopathy)
- HTLV-1-associated myelopathy (tropical spastic paraplegia)
- Neuroborreliosis
- Syphilitic hypertrophic pachymeningitis
- Spinal encephalitis lethargica, varicella-zoster
- Trichinosis
- Brucellosis, cat-scratch disease
- Prion disorders

Myopathies

- Cachectic myopathy
- Carcinoid myopathy
- Dystrophin-deficient myopathy
- Inclusion body myositis
- Inflammatory myopathies
- Nemaline myopathy
- Polymyositis
- Sarcoid myositis

Neoplastic syndromes

- Chronic lymphocytic leukaemia
- Intramedullary glioma
- Lymphoproliferative disorders with paraproteinemia and/or oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid
- Pancoast tumour syndrome
- Paraneoplastic encephalomyelitis with anterior horn cell involvement

---

**Table 3** (Continued)

---

'Stiff person plus' syndromes

Physical injury

- Electric shock neuronopathy
- Radiation-induced radiculo-plexopathies and/myelopathy

Vascular disorders

- Arteriovenous malformation
- Dejerine's anterior bulbar artery syndrome
- Stroke
- Vasculitis

Other neurological conditions

- Western Pacific atypical forms of MND/ALS (Guam, New Guinea, Kii Peninsula of Japan)
- Caribbean atypical forms of MND-dementia-PSP (Guadeloupe)
- Madras-form of juvenile onset MND/ALS (South India)
- Frontotemporal dementia with MND/ALS (including Pick's disease with amyotrophy)
- Multiple system atrophy
- Olivoponto cerebellar atrophy syndromes
- Primary lateral sclerosis (some subtypes not related to ALS)
- Progressive encephalomyelitis with rigidity
- PSP
- Hereditary spastic paraplegia (many variants, some subtypes with distal amyotrophy)
- Progressive spinal muscular atrophy (some subtypes not related to ALS)
- Spinobulbar muscular atrophy with/without dynactin or androgen receptor mutation
- Spinal muscular atrophy I-IV
- Brown-Vialetto-van Laere syndrome (early-onset bulbar and spinal ALS with sensorineural deafness)
- Fazio-Londe syndrome (infantile progressive bulbar palsy)
- Harper-Young syndrome (laryngeal and distal spinal muscular atrophy)
- Monomelic sporadic spinal muscular atrophy (benign focal amyotrophy, including Hirayama syndrome)
- Polyneuropathies with dominating motor symptoms (like hereditary motor and sensory neuropathy type 2, hereditary motor neuropathy type 5)
- Familial amyloid polyneuropathy
- Benign fasciculations
- Myokymia

---

ALS, amyotrophic lateral sclerosis; MND, motor neuron disease; PSP, Progressive supranuclear palsy.

# VISITA NEUROLOGICA: controlli

- Esame obiettivo
- Scale cliniche:

## MRC

Arti superiori	Dx	Sx
Deltaide		
Bicipite brachiale		
Tricipite brachiale		
Flessione polso		
Estensione polso		
Opposizione pollice		
Flessione dita		
Estensione dita		

Arti inferiori	Dx	Sx
Ileoipoas		
Quadricipite		
Bicipite femorale		
Tibiale anteriore		
Gemelli		
Flessione dita		
Estensione dita		

Collo	
Flessione	
Estensione	

### Punteggio MRC

- 5: Normale
- 4: Deficit di forza alle prove contro-resistenza
- 3: Impossibilità di opporre resistenza; conservata la resistenza contro la forza di gravità
- 2: Impossibilità di opporre resistenza contro la forza di gravità; possibili solo movimenti favore di forza di gravità
- 1: Contrazione in assenza di movimento
- 0: Assenza di contrazione

## ALS-FRSr

<b>1) Linguaggio:</b> • Normale processo fonatorio → 4 • Alterazione evidenzabile del linguaggio → 3 • Intelligibile con ripetizioni → 2 • Linguaggio associato a comunicaz. non vocale → 1 • Perdita di linguaggio utile → 0	<b>6) Vestirsi e igiene:</b> • Funzione normale → 4 • Bada a se stesso in modo indipendente e completo con sforzo e ridotta efficienza → 3 • Assistenza intermit. o metodi sostitutivi → 2 • Necessita di aiuto per la cura del sé → 1 • Dipendenza totale → 0
<b>2) Salivazione:</b> • Normale → 4 • Lieve ma definito eccesso di saliva nella bocca; può avere una perdita notturna → 3 • Saliva moderatamente eccessiva; può avere una perdita minima → 2 • Marcato eccesso con una certa perdita → 1 • Marcata perdita; richiede costantemente l'uso di fazzoletti → 0	<b>7) Girarsi nel letto e aggiustare le coperte:</b> • Normale → 4 • Talvolta rallentato e goffo; ma non è necessario aiuto → 3 • Può girarsi da solo o mettere a posto le coperte ma con grande difficoltà → 2 • Può iniziare il movimento, ma non girarsi o mettere a posto le coperte da solo → 1 • Necessita di aiuto totale → 0
<b>3) Deglutizione:</b> • Normali abitudini alimentari → 4 • Iniziali problemi alimentari; occasionalmente va per traverso → 3 • Modificazioni della consistenza della dieta → 2 • Necessita di alim. enterale supplementare → 1 • Non in grado di deglutire (alimentazione esclusivamente parenterale o enterale) → 0	<b>8) Camminare:</b> • Normale → 4 • Iniziali difficoltà di deambulazione → 3 • Cammina con assistenza (qls ausilio x la deambul. comprese ortesi per caviglia) → 2 • Solo movimenti funzionali che non portano alla deambulazione → 1 • Nessun movimento utile degli arti inferiori → 0
<b>4) Scrivere a mano:</b> • Normale → 4 • Rallentato o approssimato: tutte le parole sono leggibili → 3 • Non tutte le parole sono leggibili → 2 • In grado di afferrare la penna ma incapace di scrivere → 1 • Incapace di afferrare la penna → 0	<b>9) Salire le scale:</b> • Normale → 4 • Rallentato → 3 • Lieve instabilità o fatica → 2 • Necessita di assistenza (compreso il mancorrente) → 1 • Non può farlo → 0
<b>5) A) Tagliare il cibo e usare utensili (pz senza gastrostomia):</b> • Normale → 4 • Talvolta rallentato e goffo, ma non richiede aiuto → 3 • Può tagliare la maggior parte dei cibi, anche se in modo rallentato e goffo; è necessario un certo aiuto → 2 • Il cibo deve essere tagliato da altri, ma riesce ancora a portarsi il cibo alla bocca da solo → 1 • Deve essere nutrito → 0	<b>10) Respirazione:</b> • Normale → 4 • Dispnea con minimo esercizio (p. es. camminare, parlare) → 3 • Dispnea a riposo → 2 • Assistenza ventilatoria intermittente (p. es. notturna) → 1 • Dipendente dal ventilatore → 0
<b>5) B) Tagliare il cibo e usare utensili (pazienti con gastrostomia):</b> • Normale → 4 • Maldestro ma in grado di eseguire tutte le manipolazioni da solo → 3 • Necessario un certo aiuto con dispositivi di fissaggio è necessario un certo aiuto → 2 • Fornisce minima assistenza a chi lo aiuta → 1 • Incapace di eseguire qualsiasi aspetto di questi compiti → 0	<b>11) Ortopnea:</b> • Normale → 4 • Qlc difficoltà a dormire di notte x l'affanno resp; di solito non usa più di due cuscini → 3 • Necessita di più di 2 cuscini per dormire → 2 • Riesce a dormire solo in posizione seduta → 1 • Non riesce a dormire → 0
	<b>12) Insufficienza respiratoria:</b> • Assente → 4 • Uso intermittente di BiPAP → 3 • Uso continuo notturno di BiPAP → 2 • Uso continuo notturno e diurno di BiPAP → 1 • Ventilazione meccanica invasiva mediante intubazione o tracheostomia → 0

# VISITA NEUROLOGICA: controlli

- Aggiornamento anamnestico
- Ascolto del paziente e dei familiari
- Rilievo criticità
- Aggiustamenti terapeutici
- Occasione di confronto
- Partecipazione a trials
- **Gestione della multidisciplinarietà!**



# Terapia: obiettivi

Rallentamento del decorso della malattia



Rilutek!!!

Arresto del decorso della malattia

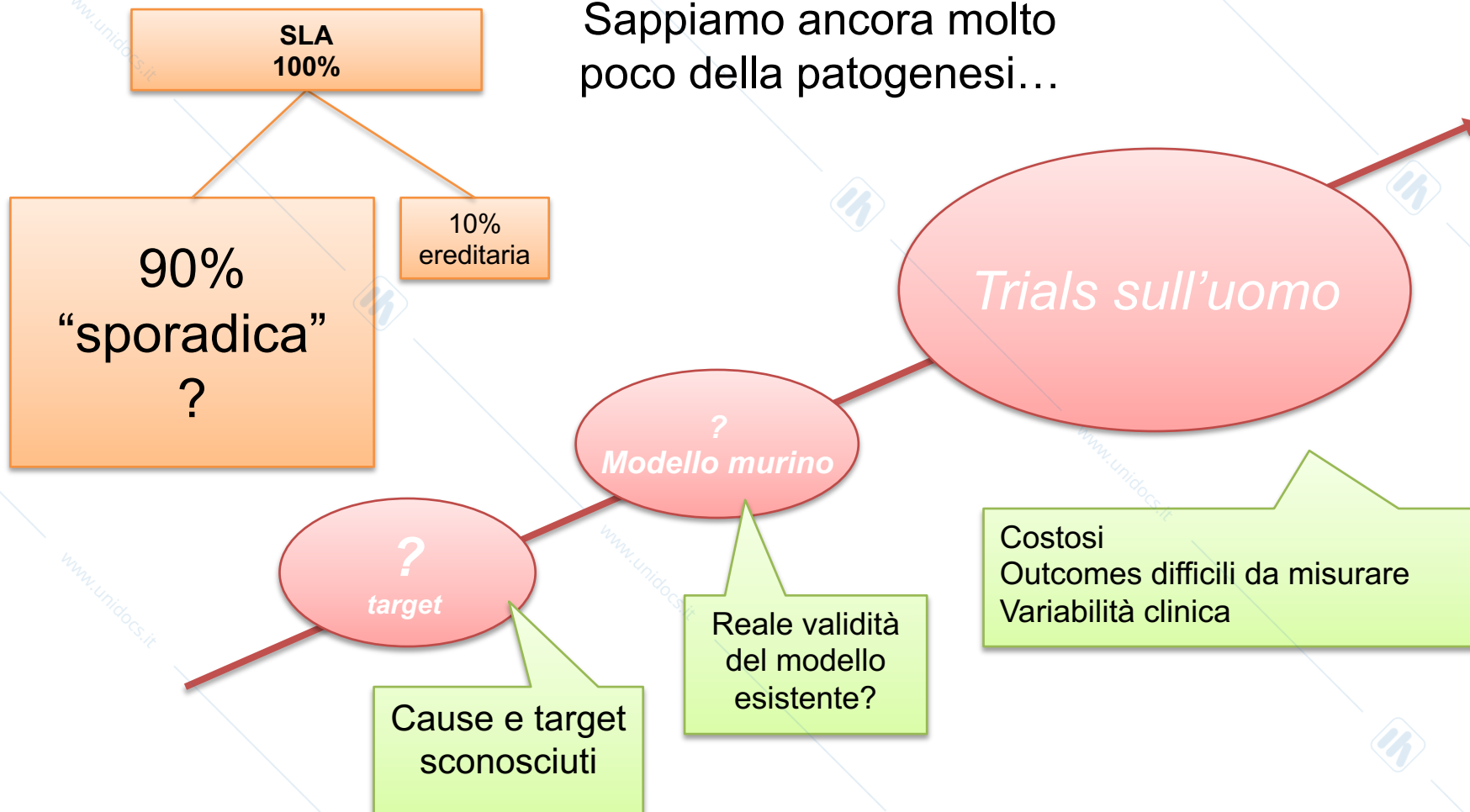


Regressione della malattia



# Perchè non esistono terapia efficaci? Alcune ragioni...

Sappiamo ancora molto poco della patogenesi...



# TERAPIA

## Etiologica

Non esiste alcun trattamento specifico in grado di arrestare il processo di degenerazione dei motoneuroni.

## Patogenetica

Solo il Riluzolo, un antagonista del glutammato, è in grado di prolungare di 3-6 mesi la sopravvivenza.

## Sintomatica

- Gastrostomia percutanea endoscopica (PEG);
- Ventilazione non invasiva.

## Prospettive Terapeutiche

- Farmaci neurotrofici e gliotrofici;
- Terapia con cellule staminali;
- Farmaci protettori nei confronti dello stress ossidativo.

### Anti-ossidanti

#### Vitaminici:

- a. Vitamina C;
- b. Vitamina E.

#### Non vitaminici:

- a. Composti fenolici e polifenolici;
- b. N-acetilcisteina.      C. Curcuma

# TERAPIA

Sintomatica

- Antispastici
- Antidolorifici
- Anti-crampi
- Anti-fatica
- Disturbi del sonno
- Integratori dietetici
- Antidepressivi
- Anti-scialorrea
- Robotica/domotica

# Terapia patogenetica

Unico farmaco approvato per il trattamento della SLA

**RILUZOLO** (Rilutek© 50 mg cp)

## The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 330

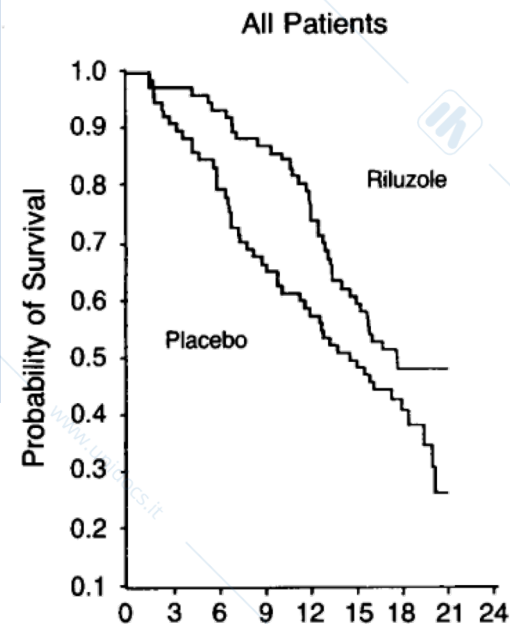
MARCH 3, 1994

Number 9

### A CONTROLLED TRIAL OF RILUZOLE IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

G. BENSIMON, L. LACOMBLEZ, V. MEININGER, AND THE ALS/RILUZOLE STUDY GROUP\*

- Modesto effetto positivo sulla malattia (dimostrato in 2 trial di fase II eseguiti nel 1994-1995)
- Aumento della sopravvivenza del 10% (3 mesi)
- Non ha effetti sulla conservazione della forza muscolare

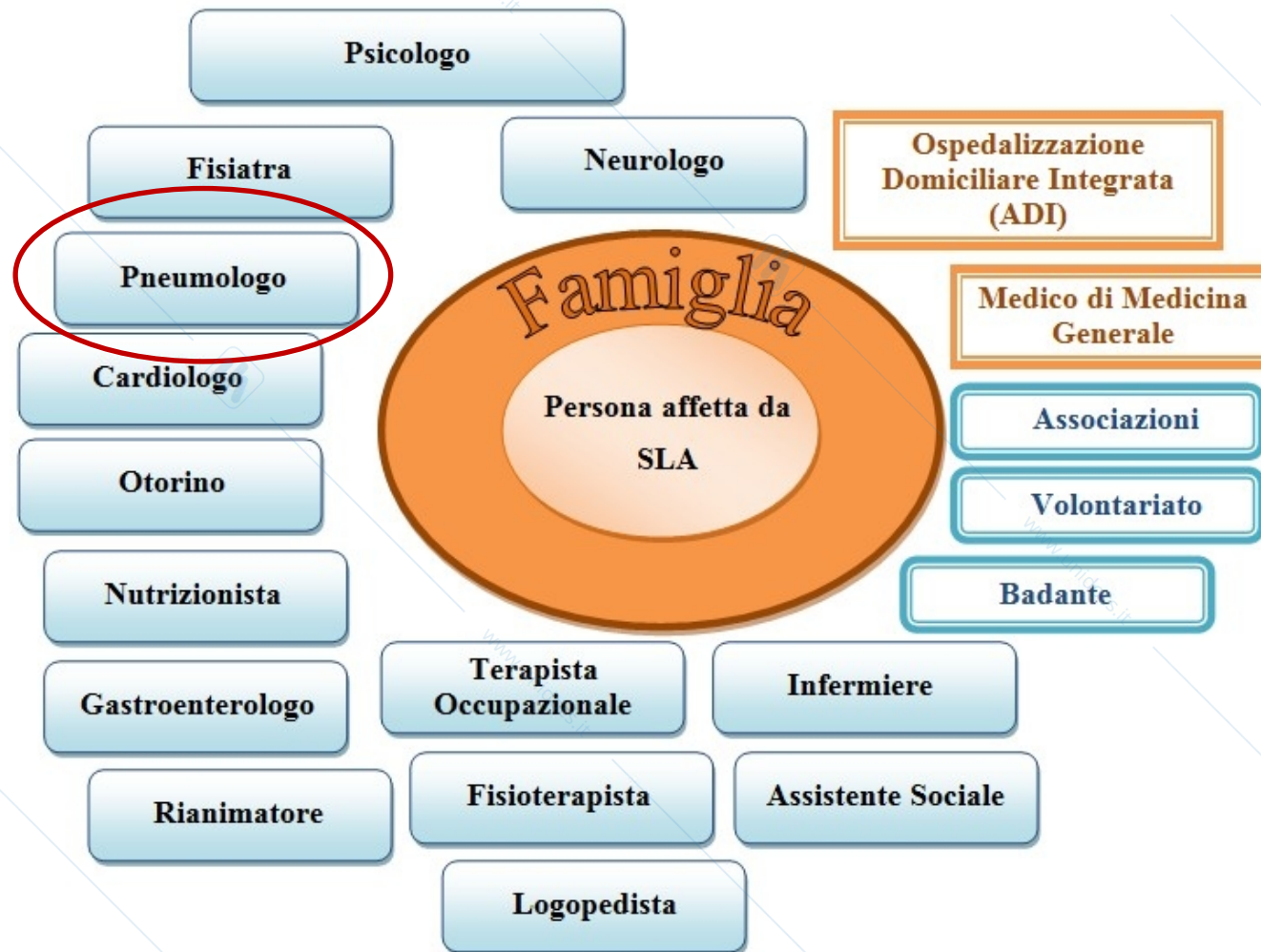


*In pratica non disponiamo di terapie in grado di modificare in modo clinicamente significativo il decorso della malattia*

# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# VISITA PNEUMOLOGICA:

- Esame obiettivo
- EmoGas analisi: valutazione possibile **ipercapnia**
  - più importante della PO2!
- Prove di funzionalità respiratoria con picco di flusso di tosse:
  - valutazione di possibile **quadro restrittivo**;
- Eventuale saturimetria notturna

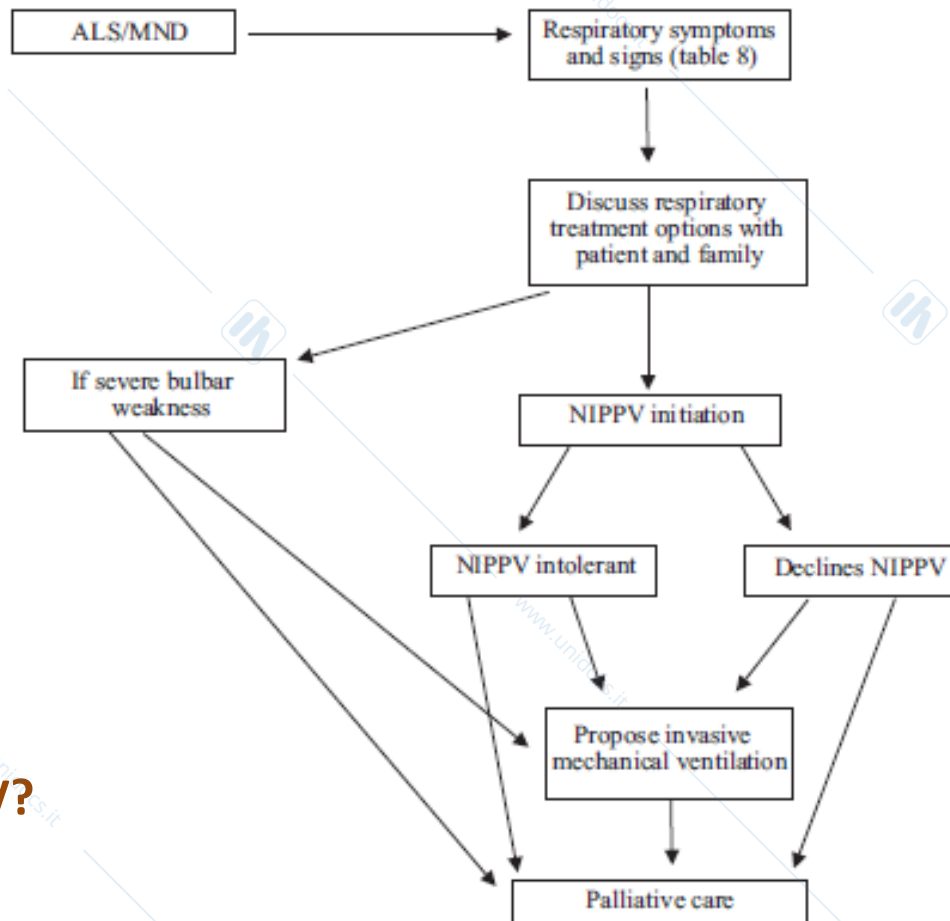
## Segni di ipoventilazione/IR:

- Ortopnea
- Cefalea al risveglio
- Sonnolenza diurna
- Frequenti sbadigli
- Sonno non ristoratore

**Table 8** Symptoms and signs of respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis

Symptoms	Signs
Dyspnoea on minor exertion or talking	Tachypnoea
Orthopnoea	Use of auxilliary respiratory muscles
Frequent nocturnal awakenings	Paradoxical movement of the abdomen
Excessive daytime sleepiness	Decreased chest wall movement
Daytime fatigue	Weak cough
Morning headache	Sweating
Difficulty clearing secretions	Tachycardia
Apathy	Morning confusion, hallucinations
Poor appetite	Weight loss
Poor concentration and/or memory	Mouth dryness

Modified from Leigh *et al.* [28].



## Management respiratorio QUANDO PROPORRE LA NIV?

EFNS guidelines 2012

## Dallo PNEUMOLOGO:

- Fisioterapia respiratoria
- Adattamento alla NIV
- Istruzione alla gestione domestica della NIV
- Valutazione periodica parametri NIV e «aggiustamenti»
- Valutazione eventualità ventilazione meccanica invasiva
- Attore timing PEG!

**Table 9** Proposed criteria for NIPPV [from references 28,135,138]

Symptoms/signs related to respiratory muscle weakness. At least one of the following

- Dyspnoea
- Tachypnoea
- Orthopnoea
- Disturbed sleep due to nocturnal desaturation/arousals
- Morning headache
- Use of auxiliary respiratory muscles at rest
- Paradoxical respiration
- Daytime fatigue
- Excessive daytime sleepiness (ESS > 9)

Abnormal respiratory function tests. At least one of the following

- Forced vital capacity < 80% of predicted value
- Sniff nasal pressure < 40 cmH<sub>2</sub>O
- PI max < 60 mmH<sub>2</sub>O
- Significant nocturnal desaturation on overnight oximetry
- Morning blood gas pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg

ESS, Epworth Sleepiness Score; NIPPV, non-invasive positive-pressure ventilation.

## Scelte di vita... ...ventilazione invasiva

**Table 10** The advantages and drawbacks of invasive mechanical ventilation

### Advantages

- Increases survival time
- Prevents aspiration
- Ability to provide more effective ventilator pressures and better gas exchange

### Drawbacks

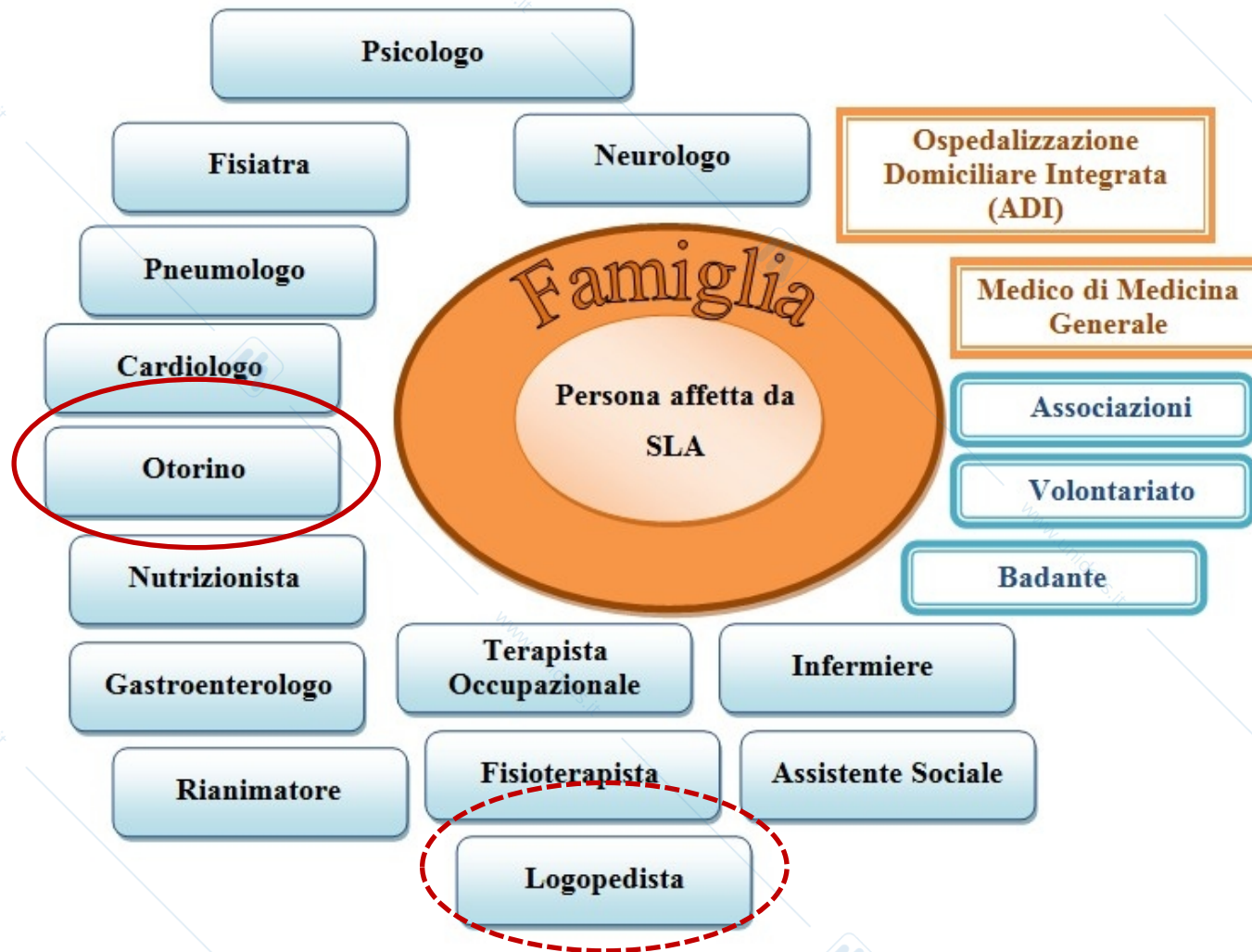
- Generates more bronchial secretions
- Increases risk of infection
- Introduces risk of tracheo-oesophageal fistula, tracheal stenosis or tracheomalacia
- Greatly increased costs
- Increased family and carer burden, including 24-h nursing requirement

Ethical issues regarding discontinuation

# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# VISITA OTORINOLARINGOIATRICA:



-Esame obiettivo;

**-Endoscopia a fibre ottiche per corretta e precoce diagnosi di disturbi della deglutizione, anche silenti!**

-Eventuale prescrizione di ulteriori indagini (es. videofluoroscopia)

-Approccio logopedico alla disartria

-Approccio logopedico ai disturbi della  
deglutizione



Fig. 3 - Videofluoroscopia a un mese dal secondo intervento.

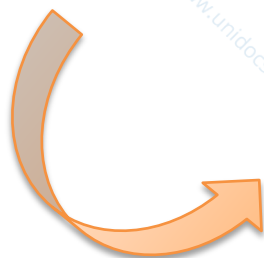
EFNS GUIDELINES

## EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force

The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Peter M. Andersen<sup>a</sup>, Sharon Abrahams<sup>b</sup>, Gian D. Borasio<sup>c</sup>, Mamede de Carvalho<sup>d</sup>, Adriano Chio<sup>e</sup>, Philip Van Damme<sup>f</sup>, Orla Hardiman<sup>g</sup>, Katja Kollewe<sup>h</sup>, Karen E. Morrison<sup>i</sup>, Susanne Petri<sup>h</sup>, Pierre-Francois Pradat<sup>j</sup>, Vincenzo Silani<sup>k</sup>, Barbara Tomik<sup>l</sup>, Maria Wasner<sup>m</sup> and Markus Weber<sup>n</sup>

<sup>a</sup>Umeå University, Umeå, Sweden; <sup>b</sup>University of Edinburgh, Edinburgh, UK; <sup>c</sup>Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; <sup>d</sup>Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal; <sup>e</sup>University of Turin and San Giovanni Hospital, Turin, Italy; <sup>f</sup>University of Leuven and VIB, Leuven, Belgium; <sup>g</sup>Trinity College and Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; <sup>h</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Germany; <sup>i</sup>School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham and Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK; <sup>j</sup>Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France; <sup>k</sup>University of Milan Medical School, Milan, Italy; <sup>l</sup>Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; <sup>m</sup>Munich University Hospital, Munich, Germany; and <sup>n</sup>Kantonsspital St Gallen and University Hospital Basel, Basel, Switzerland

### Management nutrizionistico QUANDO PROPORRE LA PEG?



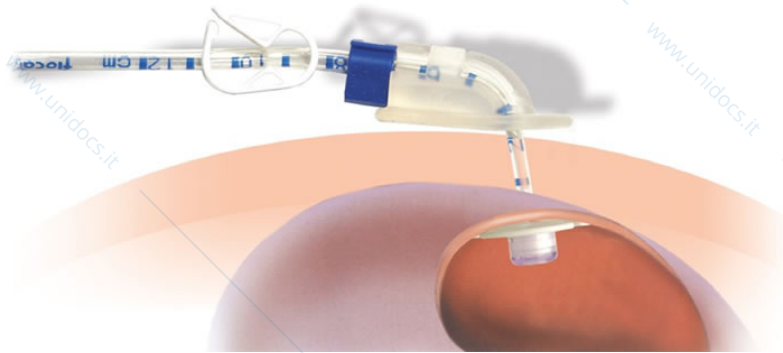
Basato su un approccio individuale a seconda:

- dei segni bulbari
- dello stato nutrizionale (perdita di >10% del peso)
- della funzione respiratoria (capacità vitale < %50% del predetto)
- delle condizioni generali del paziente
- dalle scelte personali del paziente

EFNS guidelines 2012

# PEG: gastrostomia percutanea endoscopica

- Corretto timing!
- Posizionamento endoscopico in anestesia generale
- Reparto chirurgico
- Corretta gestione post-operatoria

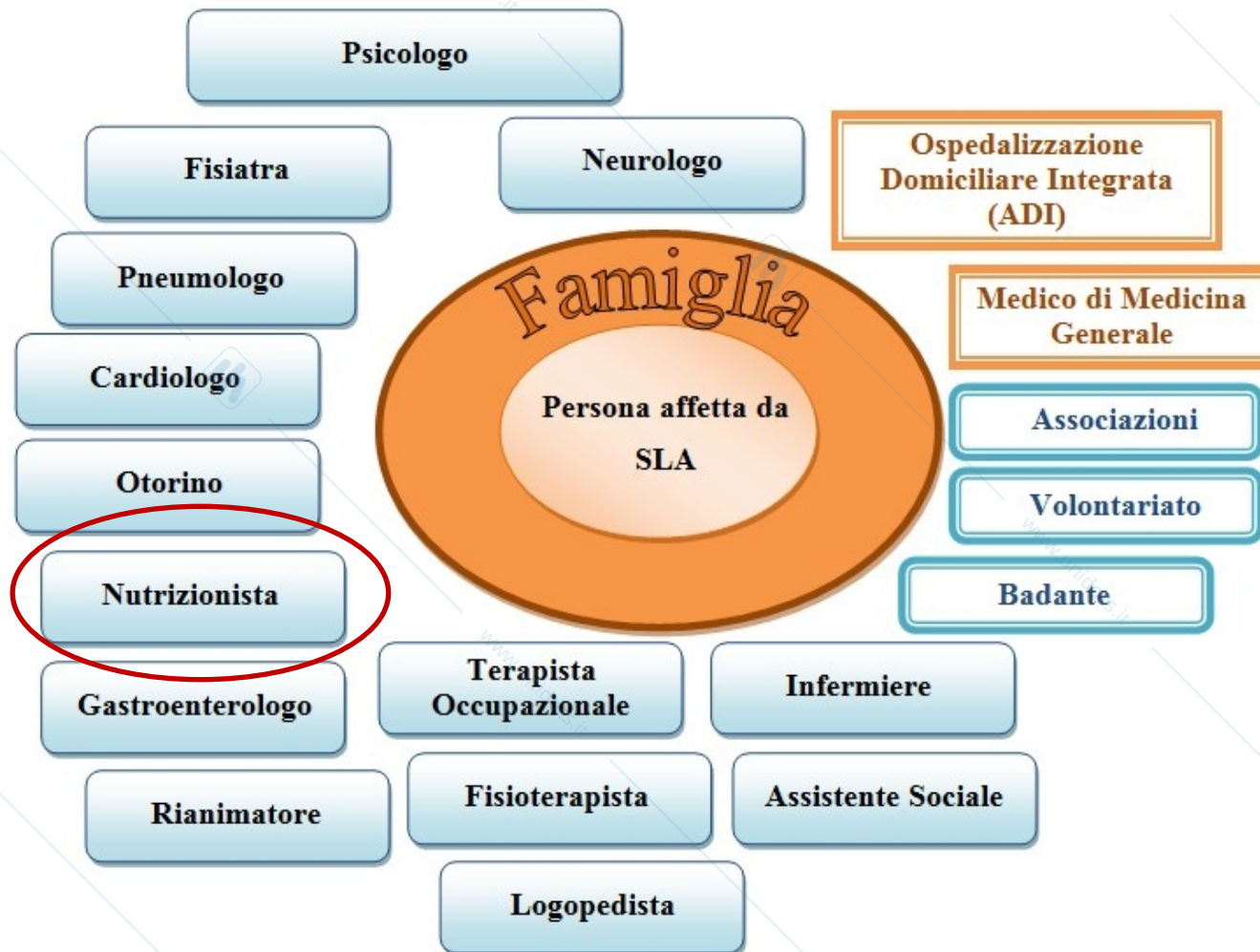


Sonda PEG montata

# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# NUTRIZIONISTA

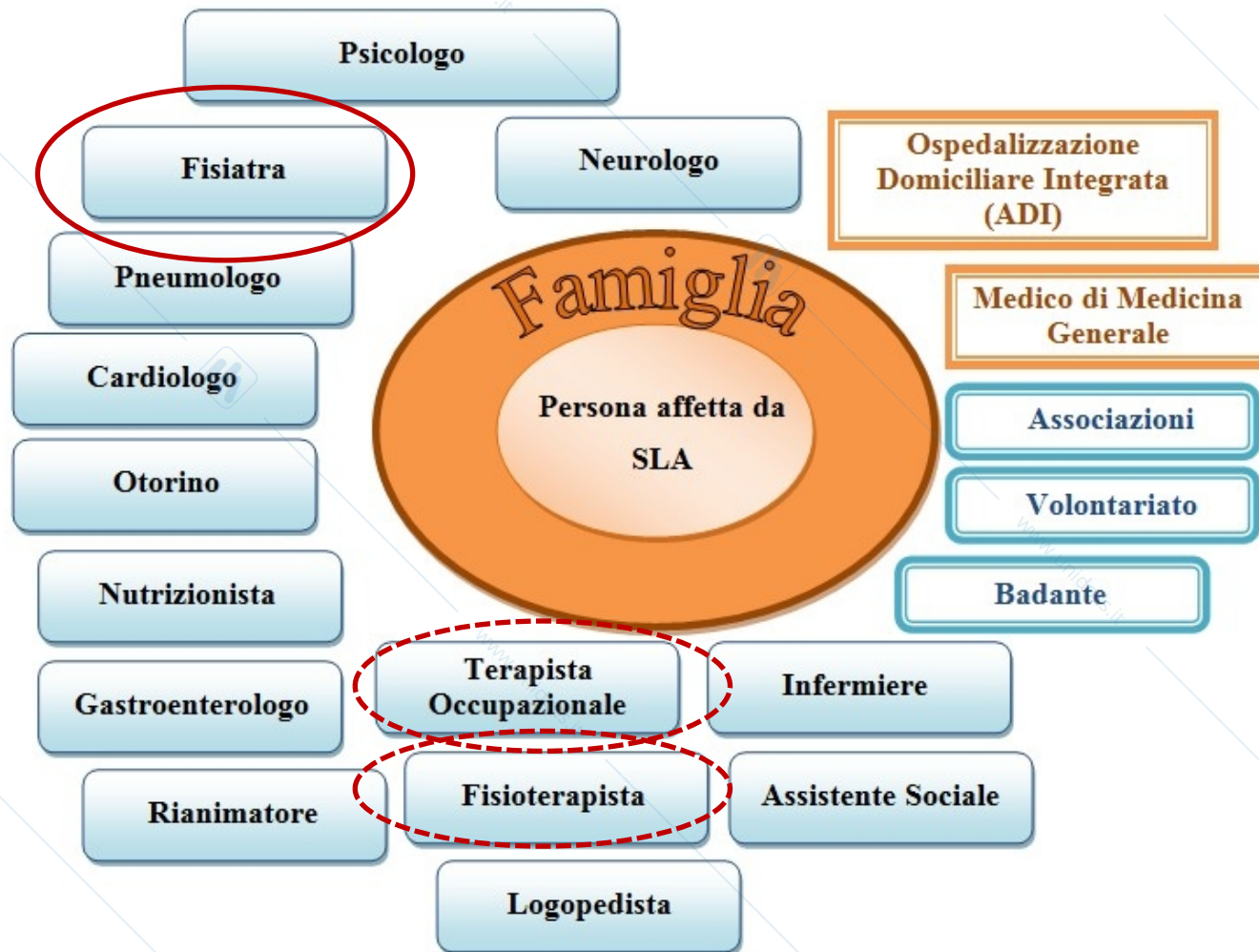
- Valutazione stato nutrizionale e follow-up
- Diagnosi stati carenziali
- Valutazione disturbo della deglutizione
- Istruzione preparazione cibo a seconda del disturbo deglutitorio
- Supplementazione alimentare (dieta ad hoc, alimenti speciali come composizione e consistenza, «pasti sostitutivi», addensanti)
- Attore timing PEG!
- Gestione alimentazione PEG



# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# FISIATRA

- Valutazione neuroriabilitativa
- Valutazione criticità motorie e programmazione attività fisioterapica

Attiva assistita

passiva

- sostiene il trofismo muscolare
- previene le contratture dolorose
- trattamento spasticità

- Eventuale prescrizione ausili quando necessari, modulandoli sul quadro

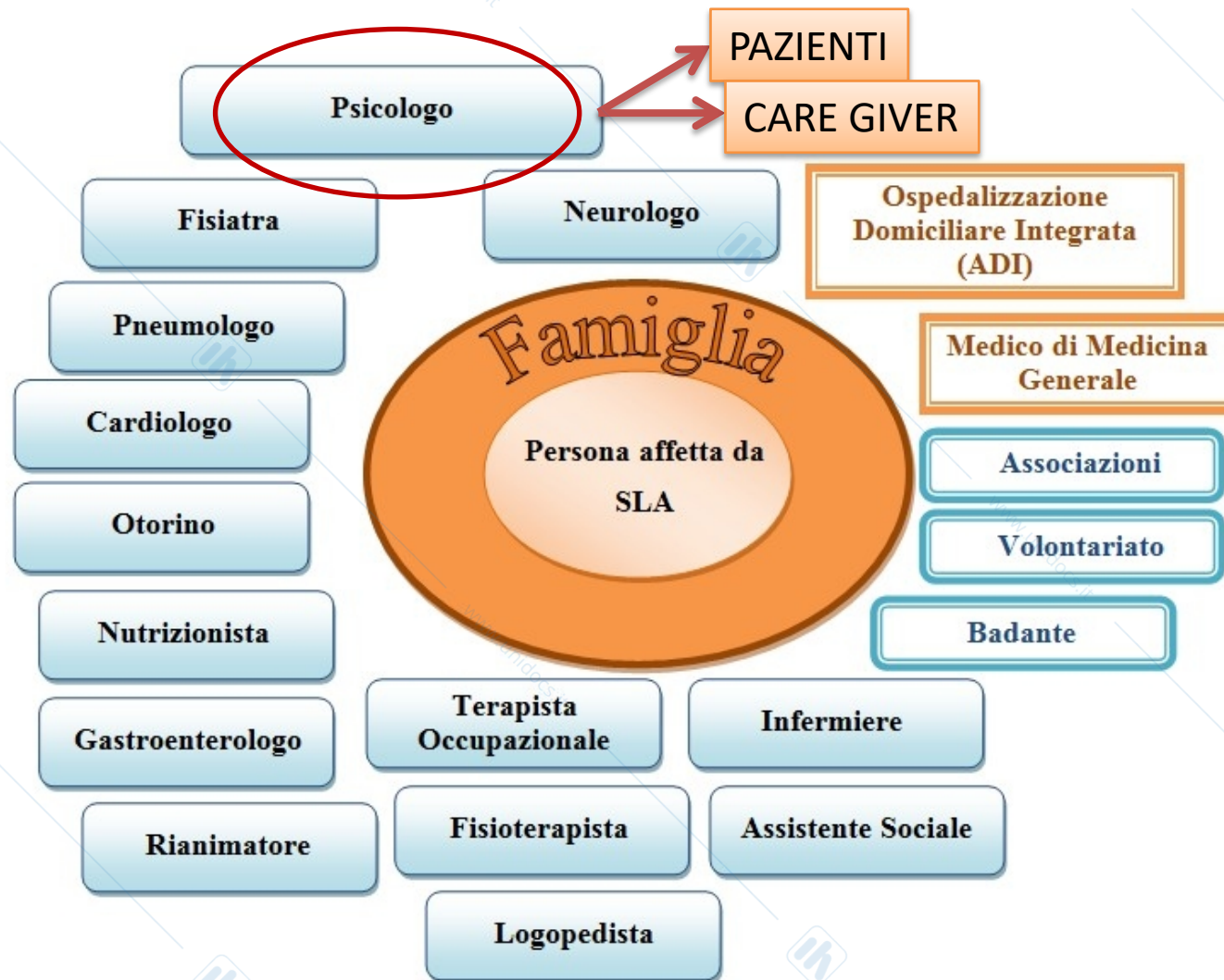
clinico



# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

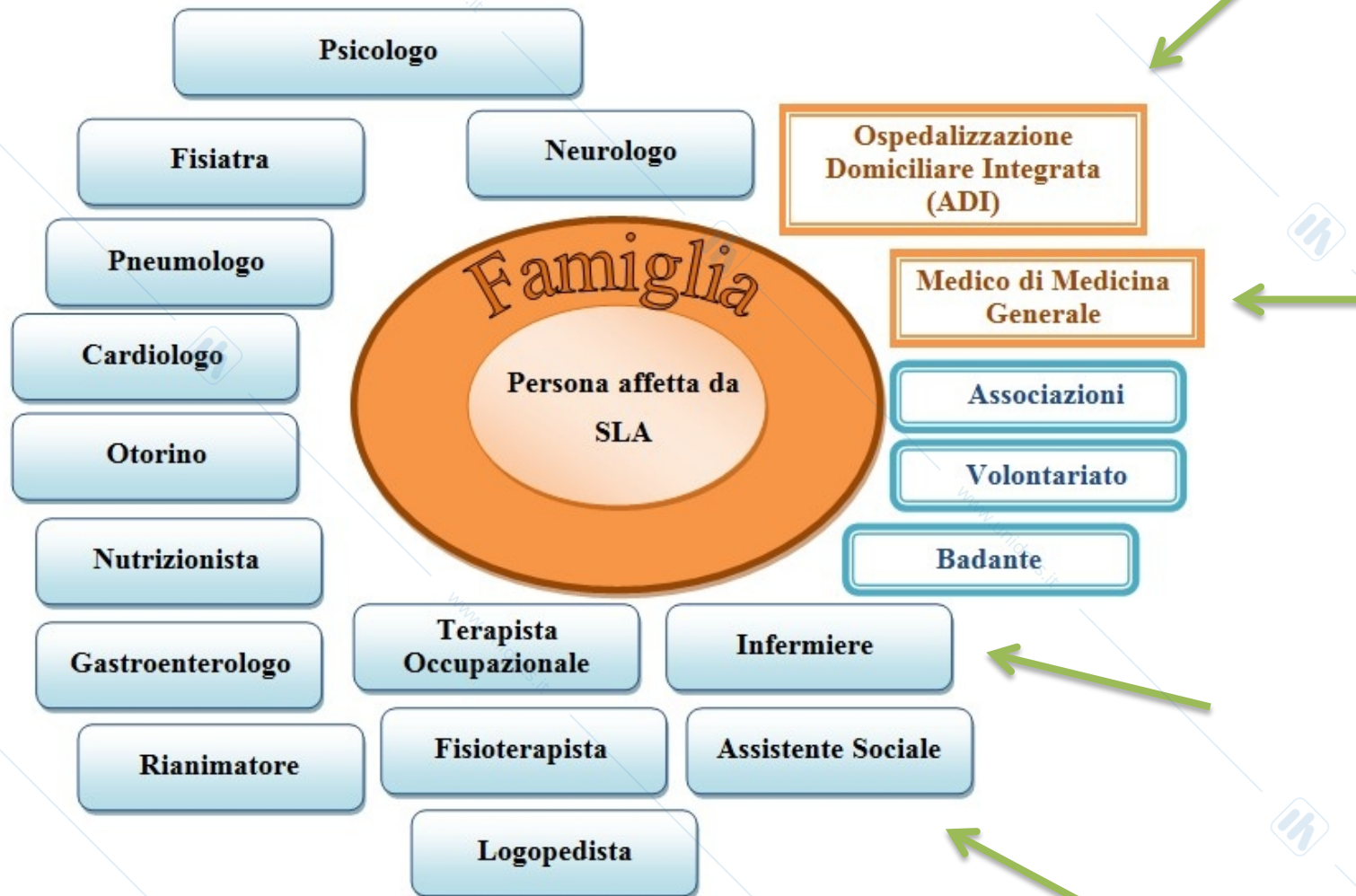
Terapia/supporto multidisciplinare



# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

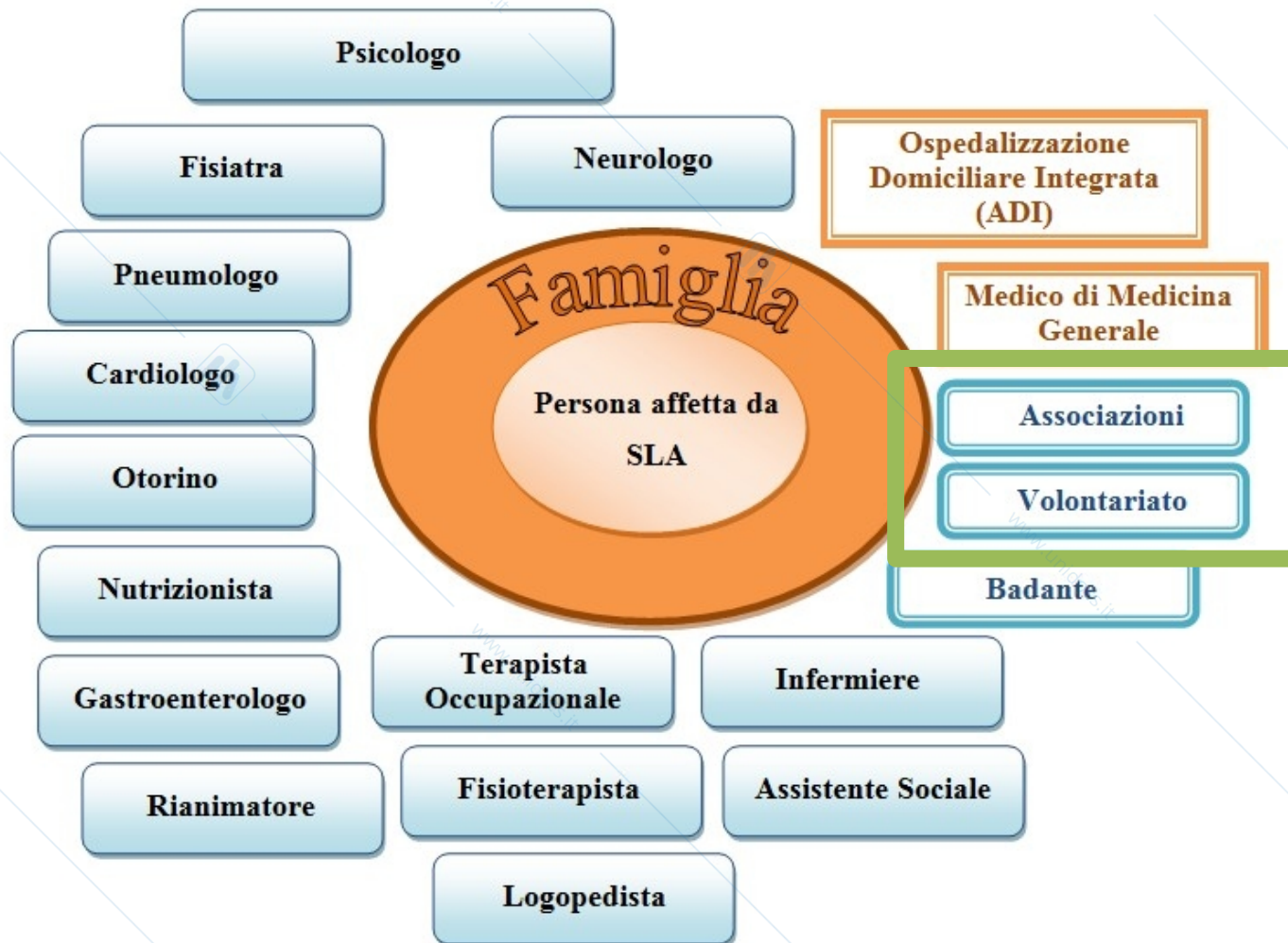
Terapia/supporto multidisciplinare



# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

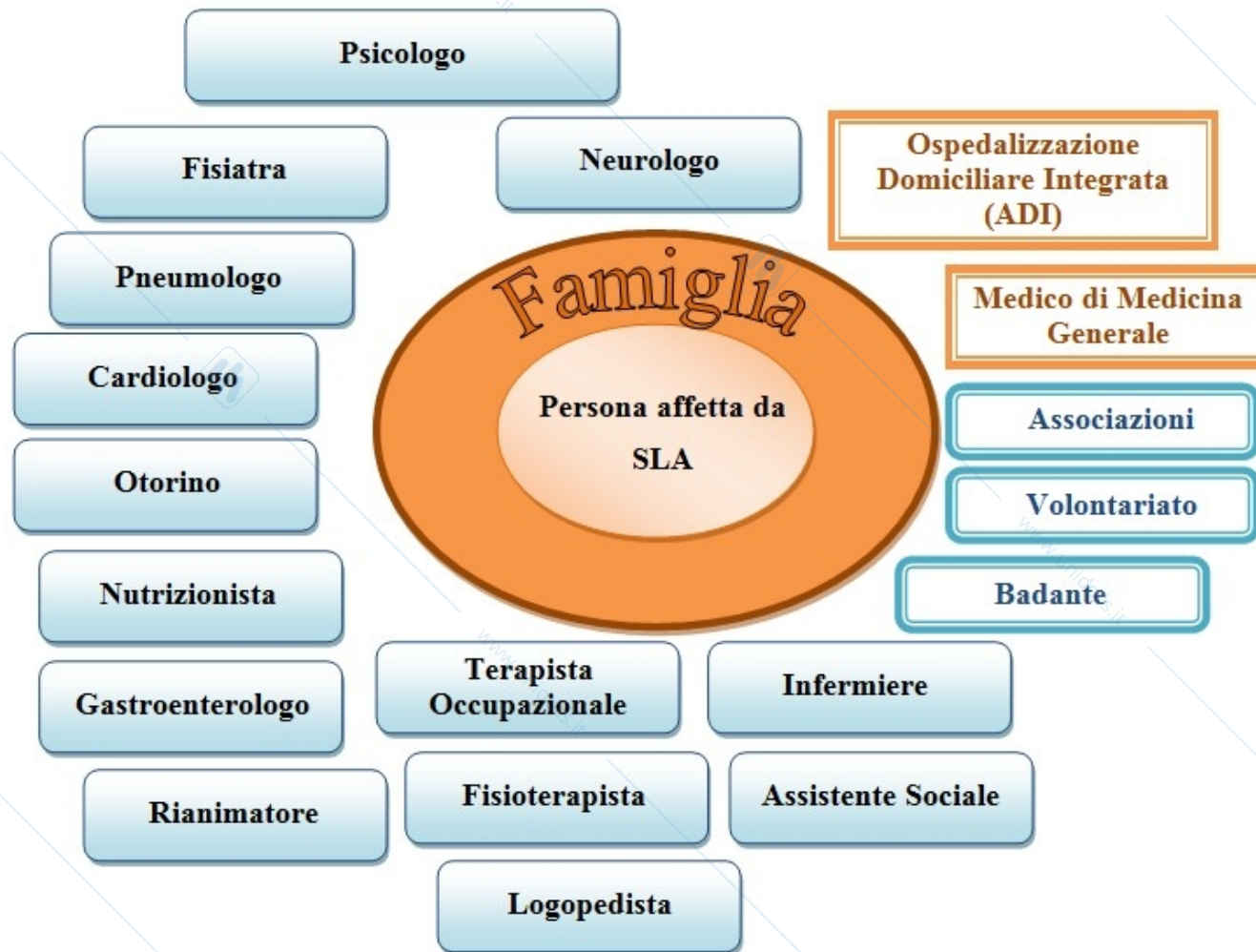
Terapia/supporto multidisciplinare



# SLA: complessità del quadro clinico!

Oltre il Rilutek

Terapia/supporto multidisciplinare



# Terapia, oltre la patogenesi

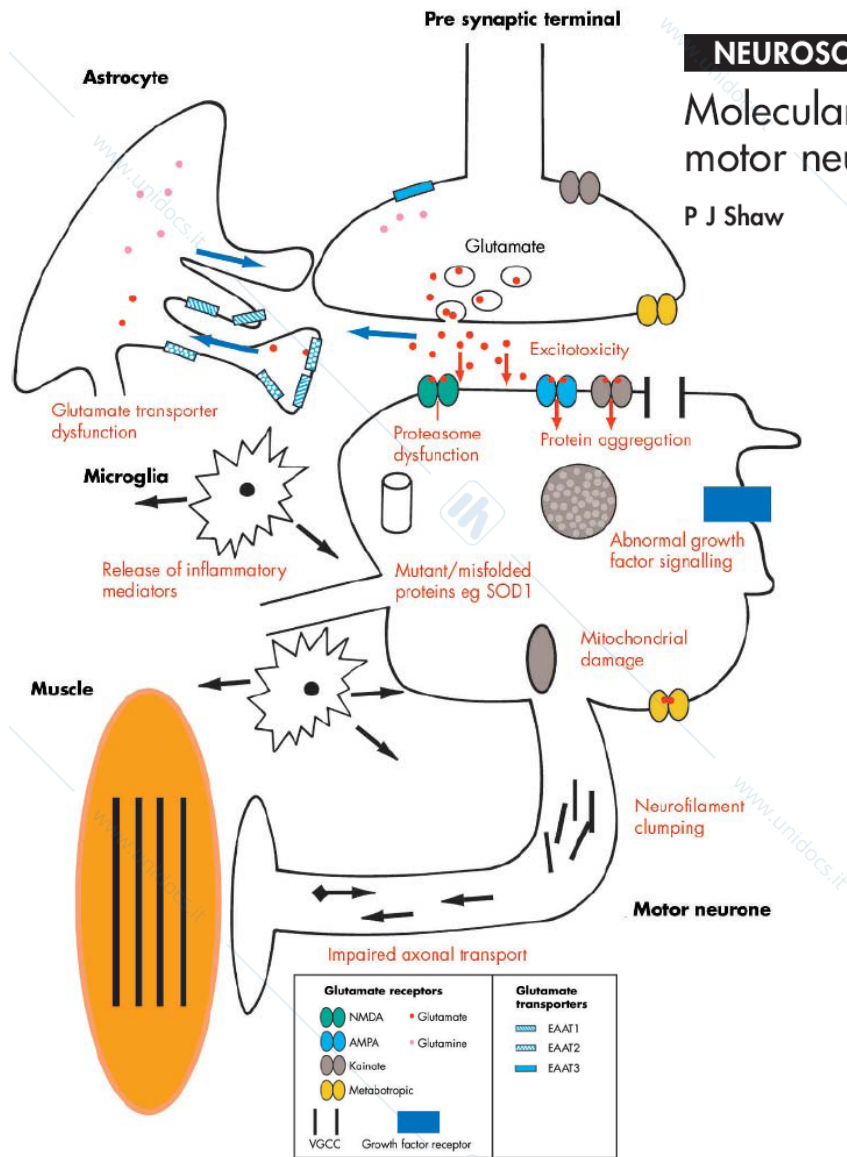
- Farmaci **specifici**
- Farmaci **sintomatici**
- Trattamenti psicologici e riabilitativi
- Terapie di sostegno di funzioni vitali

Rallentamento del decorso della malattia

Arresto del decorso della malattia

Regressione della malattia

# Eziopatogenesi forme sporadiche



- Eccitotossicità glutammatergica?
- Danno ossidativo alle proteine, lipidi e DNA?
- Disfunzione mitocondriale?
- Alterazioni del trasporto assonale?
- Deficit di fattori neurotrofici?

<b>PENETRANZA</b>	<b>Completa</b>	A4V, G41S, H43R, H46R, L84F, L84V, D90Ahom, E100G, L144F
	<b>Incompleta</b>	A4T, L8Q, N19S, E21G, N65S, D76Y, D90Ahet, G93S, I113T
<b>SITO DI ESORDIO</b>	<b>Spinale</b>	G37R, H46R, D76V, L84F, L84V, D90Ahom, E100K, E100G
	<b>Bulbare</b>	A4T, C6G, L8Q, D76Y, V148I, I151T
	<b>Variabile</b>	A4V, G41S, N86S, D90Ahet, I113T, L144F
<b>DECORSO DI MALATTIA</b>	<b>Rapido</b>	A4V, C6F, C6G, V7E, L8Q, G10V, G41S, G93A,
	<b>Medio</b>	G85R, G93R, G93V, E100G, D101G, G108D, L126X
	<b>Lento</b>	G41D, H46R, D76V, A89V, D90Ahom, G93D, E100K
	<b>Variabile</b>	E21G, G37R, L38V, D76Y, L84F, D90Ahet, G93R, I113T, L144F

~150 mutazioni  
 >>> mutazioni missenso, AD  
 Correlazione genotipo/fenotipo  
 Non correlazione tra stabilità/attività dell'enzima mutato e fenotipo clinico

# C9orf72 (Cr 9 oper reading frame 72)



NIH Public Access

Author Manuscript

*Neuron*. Author manuscript; available in PMC 2012 October 20.

Published in final edited form as:

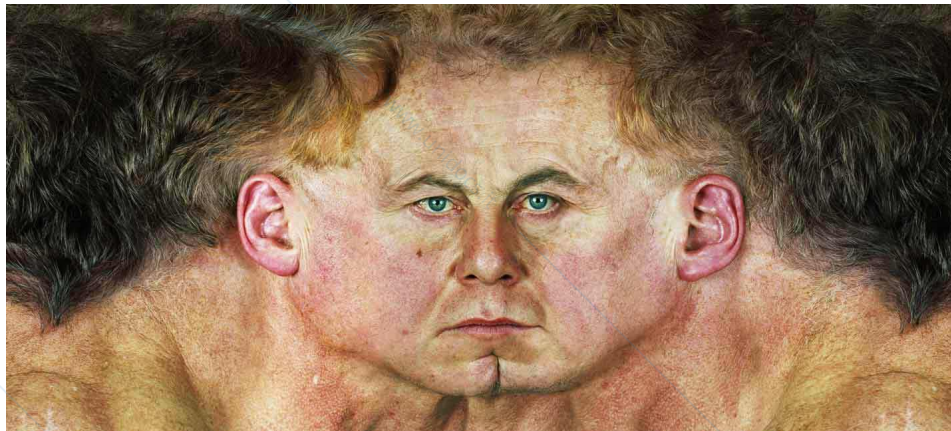
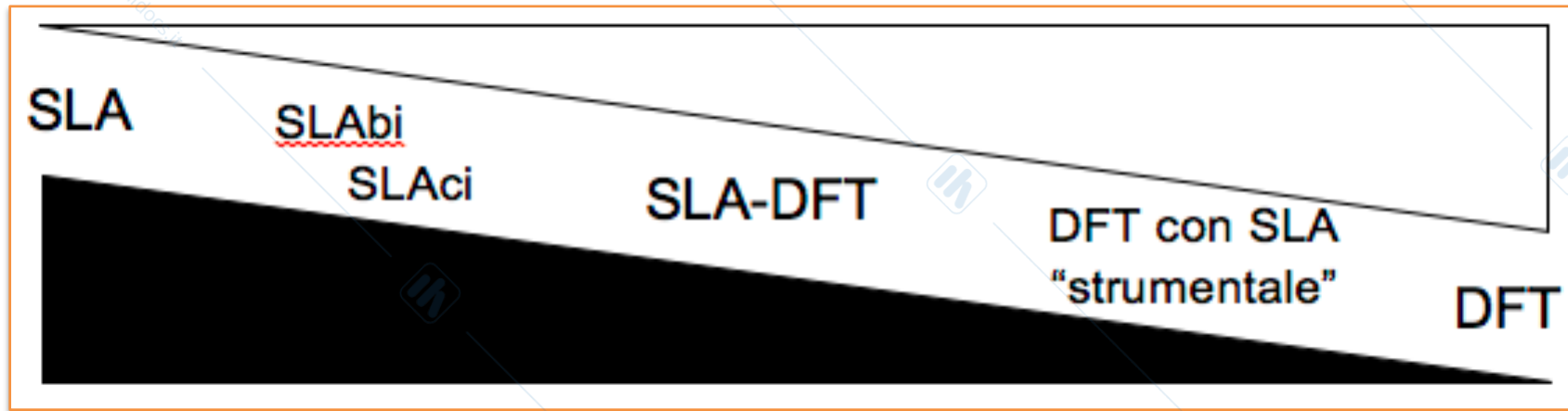
*Neuron*. 2011 October 20; 72(2): 245–256. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.011.

## Expanded GGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis

Mariely DeJesus-Hernandez<sup>1,10</sup>, Ian R. Mackenzie<sup>2,10,\*</sup>, Bradley F. Boeve<sup>3</sup>, Adam L. Boxer<sup>4</sup>, Matt Baker<sup>1</sup>, Nicola J. Rutherford<sup>1</sup>, Alexandra M. Nicholson<sup>1</sup>, NiCole A. Finch<sup>1</sup>, Heather Flynn Gilmer<sup>5</sup>, Jennifer Adamson<sup>1</sup>, Naomi Kouri<sup>1</sup>, Aleksandra Wojtas<sup>1</sup>, Pheth Sengdy<sup>6</sup>, Ging-Yuek R. Hsiung<sup>6</sup>, Anna Karydas<sup>4</sup>, William W. Seeley<sup>4</sup>, Keith A. Josephs<sup>3</sup>, Giovanni Coppola<sup>7</sup>, Daniel H. Geschwind<sup>7</sup>, Zbigniew K. Wszolek<sup>8</sup>, Howard Feldman<sup>6,9</sup>, David Knopman<sup>3</sup>, Ronald Petersen<sup>3</sup>, Bruce L. Miller<sup>4</sup>, Dennis Dickson<sup>1</sup>, Kevin Boylan<sup>8</sup>, Neill Graff-Radford<sup>8</sup>, and Rosa Rademakers<sup>1,\*</sup>

# SLA – DEMENZA FRONTOTEMPORALE...

## ...non due malattie diverse ma un continuum



# SLA e funzioni cognitive superiori



Journal of the Neurological Sciences 180 (2000) 15–20



Review article

## Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS)

D. Neary<sup>a,\*</sup>, J.S. Snowden<sup>a</sup>, D.M.A. Mann<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Neurology, Manchester Royal Infirmary, University of Manchester, Manchester, UK*

<sup>b</sup>*Laboratory Medicine Academic Group, Department of Medicine, University of Manchester, Manchester, UK*

Deficit della funzione esecutiva frontale in pazienti con SLA, identificando alcuni domini cognitivi compromessi:

- linguaggio
- comportamento (apatia)
- memoria