

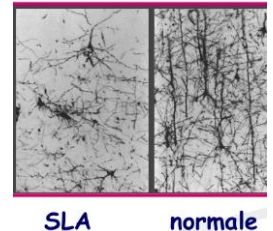
SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica)

Il termine "malattie del motoneurone", indica una serie di patologie, non solo la sla, che ha come comune denominatore la compromissione primaria dei: **neuroni motori corticali** (centrali) il primo motoneurone; **nuclei dei nervi cranici motori somatici; midollari** (corna anteriori del midollo, periferici). Il fascio dei cortico-spinali andrà sui corni anteriori del midollo spinale, da cui nasce il secondo motoneurone. Dalla corteccia cerebrale motoria, vanno al tronco encefalico, nei nuclei dei nervi cranici. Quindi sono malattie che prendono, o il primo e il secondo motoneurone, la sla, o altre, che prendono solo il secondo motoneurone.

Tra le malattie che colpiscono il motoneurone, *la sclerosi laterale amiotrofica è la più grave.*

- ☞ **Sclerosi** si dice sclerosi perché c'è un'atrofia gliotica, perdita di tessuto cerebrale (atrofia) associata a un aumento della componente gliale;
- ☞ **Laterale**, che prende il cordone laterale del midollo spinale, dove passa la via del cortico-spinale.
- ☞ **Amiotrofica** perché c'è una riduzione della massa muscolare. Il muscolo non riceve i segnali dai vari neuroni, che vanno incontro alla morte.

Immagine della corteccia cerebrale motoria: a destra, vi è la corteccia cerebrale normale, dove ci sono vari neuroni con i vari assoni e l'albero dendritico; a sinistra è la corteccia cerebrale motoria nel paziente con la SLA



Definizione di SLA: la sla è una **malattia neurodegenerativa**, malattie in cui non c'è nessuna base genetica per la maggior parte, non c'è una terapia efficace. Vi è una **progressiva perdita dei motoneuroni: corticali** (1° motoneurone) e **spinali** (2° motoneurone), conseguente all'atrofia muscolare.

Caratteristiche cliniche della SLA:

- 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, ovvero parte dal corno anteriore del midollo spinale nuclei dei nervi cranici nel tronco encefalico.

Selettività nella degenerazione

- ☞ **Risparmio dei sintomi sensitivi e sistemi della coordinazione motoria.** La sla non dà sintomi sensitivi, (è una malattia del sistema motorio). Risparmia anche il sistema della coordinazione motoria.
- ☞ Un'altra particolarità è che all'interno del sistema motorio c'è una selettività, **non sono mai colpiti i motoneuroni che controllano la motilità oculare e degli sfinteri anale e uretrale (loc. nel midollo spinale sacrale nucleo di Onuf a livello di S2-S4). Non colpisce gli sfinteri striati anali ed uretrali.** Gli sfinteri anali e uretrali sono relativamente risparmiati dalla SLA perché i motoneuroni che li controllano (nel nucleo di Onuf e nelle vie autonome) sono più resistenti alla degenerazione che caratterizza questa malattia. Inoltre, la funzione autonoma del sistema nervoso che gestisce la muscolatura liscia, garantisce una certa continuità delle loro funzioni, anche in presenza di debolezza muscolare globale. I pazienti, ad esempio, riescono ad evacuare perché il sistema nervoso autonomo e la muscolatura liscia (responsabile della peristalsi e non colpita da sla) continuano a svolgere il loro ruolo. Tuttavia, il controllo fine della defecazione, che dipende dalla muscolatura striata (sfintere anale esterno e muscoli addominali), può essere ridotto, causando difficoltà o necessità di supporto esterno. Il paziente anziano presenta un'ipostenia grave, data dalla mancanza di muscolatura. La sla non colpisce i muscoli che controllano la motilità oculare. I pz perdono la capacità comunicativa, comunicando con un computer o comunicatore. La preservazione della motilità oculare è spiegabile rispetto alla conservazione degli sfinteri striati, perché i muscoli extraoculari e le stesse sinapsi di questi muscoli, hanno delle proprietà completamente biofisiche diverse dai nostri muscoli umani. Basti pensare a che velocità facciamo i movimenti delle pupille rispetto a quelli che facciamo con gli arti.

Nella foto troviamo un muscolo atrofizzato, confrontato con un muscolo normo trofico. Si denota un assottigliamento dell'assone, con riduzione della mielina, il muscolo risulta atrofico.

EPIDEMIOLOGIA

La malattia colpisce 1-3 persone per 100mila ogni anno, con prevalenza maschile. L'esordio e primi sintomi si hanno in media tra 55 e 65 anni, anche se ci sono casi che esordiscono nella seconda decade. Può colpire anche persone estremamente giovane. Forme eziopatogenetiche: ci sono forme di SLA SPORADICHE o MALATTIA di CHARCOT oppure SLA FAMILIARI.

SLA SPORADICA: IPOTESI EZIOPATOGENETICHE, cause di SLA

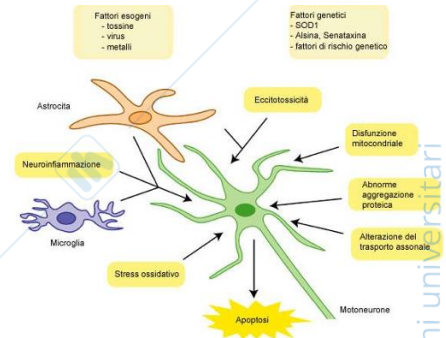
- ☞ **ECCITOTOSSICITA' GLUTAMMATERGICA:** L'ipotesi eziopatogenetica nella sla sporadica è che può essere dovuta a una eccitotossicità glutammatergica: nella sla vi è un aumento di glutammato che determina un aumento del flusso di calcio intracellulare, che si traduce in un'attivazione enzimatica (endonucleasi, fosfolipasi, ossido nitrico sintetasi) culminando nella degenerazione e necrosi cellulare. Si necessita di farmaci che hanno azione anti-glutammatergica.

STRESS OSSIDATIVO: lo stress ossidativo è stato preso in causa come ipotesi eziopatogenetica. Aumentata attività della selenoproteina enzimatica glutatione perossidasi nel midollo spinale; aumentato mRNA per la SOD1 in motoneuroni residui; aumentato livello nel midollo spinale e nella corteccia frontale di carb onili proteici derivati dall'ossidazione di alcune proteine.

SLA FAMILIARE

Rappresenta circa il 10% dei casi di sla, trasmissione AD. Il primo gene, che è stato individuato è il gene del **Superossidodismutasi, (SOD1)**, localizzato nel cromosoma 21 che codifica per l'enzima Cu/Zn.

A dx è il riassunto, dei meccanismi patogenetici. Sono importanti, i fattori genetici, come il SOD1 (superossidodismutasi); Alsina, Senataxina e i fattori di rischio genetico, Potrebbero esserci fattori esogeni, e vari altri meccanismi che portano poi all'apoptosi, morte cellulare. I fattori genetici non portano direttamente a fattori esogeni, ma possono amplificarne gli effetti o predisporre a una maggiore sensibilità a essi. La SLA è una malattia multifattoriale, e la sua insorgenza dipende da una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali.



OCCUPAZIONE E RISCHIO DI SLA

Tra le varie cause della sla, troviamo il **lavoro agricolo**, con un rischio di contrarre la sla aumentato di 4 volte, dovuto anche all'utilizzo di pesticidi. I Lavoratori esposti a **campo magnetico** avevano un'attività di rischio aumentata del doppio. Fattori di rischio non sono stati esplorati.

Nel **calcio**, vi sono tanti calciatori morti per la sla. In un lavoro/studio nel 2003, e il rischio risultava elevato, se avevano giocato nella decade 80-89, se avevano giocato per più di 5 anni. Il rischio più elevato apparire tra i centrocampisti. Anche nel football americano vi sono state morti per SLA e Parkinson. Sono presi in considerazione l'uso e l'abuso di antiinfiammatori e antidolorifici e anche il doping. Dai vari studi, emerge che i ciclisti sono relativamente risparmiati dalla sla. Si pensa se l'EPO possa aver giocato un ruolo nel "prevenire" la sla. Vennero effettuati degli studi, ma fallirono. L'ipotesi più probabile è che negli sport dove vi sono traumi ripetuti generali, esiste un maggior rischio di malattia.

CLASSIFICAZIONE CLINICA della SLA La sla può essere classificata in base al:

- *coinvolgimento del primo o del secondo motoneurone;*
- *sulla base di un distretto corporeo, maggiormente colpito all'esordio della malattia.*

1. **MOTONEURONE CORTICALE (1°MN):** le sla che interessano il **primo motoneurone** (una minoranza), con la sofferenza della via cortico-spinale, si manifesteranno soprattutto con **ROT vivaci, segno di Babinski positivo, labilità emotiva, deficit di forza, e spasticità.**
2. **MOTONEURONE SPINALE (2° MN):** la sla spesso esordisce con un'alterazione del secondo motoneurone, (fin dall'inizio la malattia prende il primo e il secondo motoneurone, però, l'espressione clinica iniziale riguarda il secondo motoneurone). Il paziente presenta **atrofia della lingua e delle mani** (slide 22). Il pz, (mani come nella slide 22), non dovrebbe presentare e avvertire formicolio alle mani, perché la sla non da deficit sensitivi. Girando la mano del pz, se presenta una SLA, avrà dolore nell'eminanza tenar, innervata dal nervo mediano. Nel secondo motoneurone si manifesta con atrofia muscolare e fascicolazione. La malattia in un primo momento prende il primo e secondo motoneurone. Nei pazienti, che una comune espressione clinica, (**atrofia muscolare, fascicolazione, riflessi ridotti** ec), si può mettere in evidenza elettro-fisiologicamente, un aumento dell'eccitabilità corticale e sottocorticale. Nell'eziopatogenesi iniziale, bisogna mettere in evidenza l'aumento dei processi eccitatori, mediati dal glutammato. Il secondo motoneurone può essere preso nei muscoli somatici e nei muscoli del distretto facciale. Nella malattia, con interessamento del secondo motoneurone del distretto bulbare, avremo **disartria, disfagia** fino all'**insufficienza respiratoria.**

FORME CLINICHE di SLA

Forma comune 45-50%: la forma più comune di esordio della malattia colpisce il secondo motoneurone e l'arto superiore, con progressiva riduzione della forza delle mani dove in un primo momento sono interessati gli estensori piuttosto che i flessori. Si ha **ATROFIA** che crea un appiattimento dell'eminanza tenar, facendo diventare la mano piatta, come una scimmia (**mano di scimmia**) → (**mano di Aran Duchenne**). L'atrofia, si estende anche agli avambracci, talora alla spalla fino arti inferiori.

Forma BULBARE 25%: un quarto dei casi esordisce come forma bulbare, presa dei motoneuroni che vanno al tronco encefalico. Avremo **disartria, ipotrofia e fascicolazioni della lingua.** Nella sla, essendo un'atrofia di tutta alla lingua, i pz hanno difficoltà a protrudere la lingua: ad esempio, con la punta della lingua non riusciranno a toccarsi il palato. Ci può essere una:

- protusione della lingua impossibile
- disartria e/o anartria;
- voce nasale;
- una ridotta motilità del velo palatino;
- una difficoltà nella deglutizione, inizialmente per i liquidi, fino alla totale incapacità di deglutire.

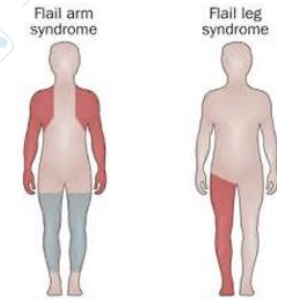
In tutte le malattie neuromuscolari la difficoltà alla deglutizione inizia con i liquidi perché è molto più difficile bere l'acqua rispetto a cibi consistenti, solidi. Questo avviene perché la deglutizione con liquidi richiede più coordinazione, per non far andare attraverso l'acqua. Nei pazienti dobbiamo valutare come tengono la bottiglia, perché ci vuole ancora una coordinazione coinvolti in questo gesto motorio e nella deglutizione. Una disfagia che esordisce con la carne, difficilmente una disfagia neuromuscolare, ma può essere una disfunzione esofagea. Inizialmente vi è difficoltà anche con i cibi a doppia consistenza, come il mandarino o la minestra in brodo.

L'esordio può essere Bulbare o pure può avere un esordio spinale, quindi essenzialmente agli arti.

Esistono delle forme che colpiscono solo un lato (primo motoneurone); ci sono delle forme particolari a più lenta evoluzione, come la **FLAIL ARM**, che riguarda gli arti superiori. La malattia rimane confinata agli arti superiori per due/ tre anni. La **FLAIL LEG**, una forma di flail arm che nasce dagli arti inferiori, rimane confinata in questa zona per due o tre anni; successivamente, raggiunge anche agli arti superiori. La forma classica non colpisce ugualmente entrambe le mani.

Nella flail arm, vi è una zoppia di fuga (compensazione motoria) agli arti superiori.

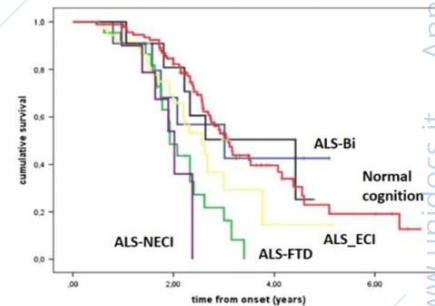
Il danno muscolare nella **sla** porta all'insufficienza respiratoria, fino ad arrivare alla morte: colpisce i muscoli della respirazione e va incontro a morte. Il deficit respiratorio avviene a livello bulbare, dove risiedono i centri respiratori, nel trono encefalico. La perdita dei motoneuroni bulbari determina insorgenza di disfagia, disartria e dispnea. E la perdita dei motoneuroni spinali determina deficit mm respiratoria e il tutto nsufficienza respiratoria. (lingua mammellona per interessamento del nervo ipoglosso XII paio di nervi cranici).



Le **FORME PSEUDOPOLINEVRITICHE (flail arm o flail leg)** corrispondono ad un 25-30% dei casi totali. I pz presentano un deficit motorio ai muscoli della loggia antero esterna della gamba talora unilaterale ma in breve tempo bilaterale, dove 9 volte su 10 c'è un piede cadente (pz inciampa per caduta del piede, oppure se il disturbo ha inizio prossimale ha difficoltà a sollevarsi dalla posizione seduta). Il disturbo motorio appare prima dell'atrofia. I riflessi profondi in un primo tempo sono ridotti e i segni piramidali sono tardivi. Se il pz ha un piede cadente senza dolore, senza aver mai avuto la sciatica, senza alterazioni obiettive della sensibilità, potrebbe essere un episodio di sla. Quindi, gli facciamo l'elettromiografia. La progressione dipende, dal tipo di flail arm, o flail leg, le quali hanno durata maggiore rispetto a quelle bulbari. Il danno progredisce alle corna anteriori e posteriori del midollo spinale, fino a quando paziente arriva ad essere confinato a letto.

Negli ultimi anni è emerso lo studio della **disfunzione cognitiva**. Abbiamo due tipi di sla, **SLA accompagnata da demenza frontotemporale**, forma meno grave, dove prima esordisce la sla e poi esordisce la demenza, con decorso veloce. Pz hanno disfunzione esecutiva disfunzioni comportamentali. Possono avere un disturbo del linguaggio un disturbo esecutivo. La forma più grave è accompagnata a vera e propria demenza.

Influenza della cognitiv  nella prognosi di SLA: Nella demenza frontotemporale, il 50 per cento non hanno deficit cognitivi, 20 per cento hanno disfunzioni esecutive e il 12 per cento si associa a demenza. È stato effettuato uno studio sull' influenza cognitiva sulla prognosi di SLA. Nell'asse delle ordinate troviamo la sopravvivenza, mentre nell'asse delle ascisse abbiamo l'esordio della malattia. Le persone "normali" vivono di più rispetto a quelli che hanno una disfunzione cognitiva. La cognitiv  ha un'influenza nella prognosi della sla.



Per quanto riguarda i tipi fenotipi, c'è un'interazione, con l'età, e con il sesso: per esempio, nelle **donne**, se la SLA insorge durante la vecchiaia, l'esordio è di tipo bulbare; se insorge in età giovanile, la maggior parte hanno un "esordio classico", ad esempio caratterizzato dall' atrofia della mano. I **maschi** hanno un esordio bulbare quando sono vecchi, dovuto anche da alterazioni, vascolari, croniche, che emergono nella vecchiaia. Nelle donne giovani, rispetto ai maschi giovani, ha maggior frequenza un esordio con un fenotipo piramidale, della via cortico-spinale. I maschi hanno un fenotipo da alterazioni prevalenti del primo motoneurone. Vedere un fenotipo, non è banale, quando si vede per la prima volta un malato. È chiaro, che un malato, con un fenotipo bulbare, respiratorio, è piuttosto raro rispetto alle sla con esordi classici. Quelli con fenotipo piramidale, che esordiscono con un danno al primo motoneurone, hanno sopravvivenza più lunga, come nelle flail arm, o nelle flail leg, la sopravvivenza è più lunga. Le forme bulbari muoiono prima delle forme spinale, la sopravvivenza è più bassa. Il fenotipo piramidale ha una sopravvivenza di circa 6 anni di media.

ALSFRS-R, è la SCLA di VITALITA' della SLA

Nella scala di vitalità della SLA, nel momento in cui esordisce, la progressione non è uguale, per tutti: non c'è una traiettoria di vita uguale per tutti i pazienti. Per quanto riguarda l'eterogeneità genetica della SLA, diciamo, la maggior parte sono Sporadiche. I geni più frequenti nella SLA, che sono la SOD1, il C9872, il GENFUS, la TALPPP. L'unica terapia esistente è per il SOD1, per gli altri geni non esiste. Quando ci sono forme familiari, quindi c'è un genitore, un figlio, uno zio ecc., nel 68% dei casi, si trova il gene e vengono analizzati molti più geni. Nelle forme sporadiche, solo nel 11% dei casi, viene fuori un gene. Ci sono delle eccezioni: se un paziente ha la SLA, ed ha un parente con SLA, non è detto che anche a lui venga la malattia. La SLA

ha molti step: si necessitano vari eventi per arrivare alla SLA. Vi sono alcune mutazioni per i quali questi step sono minori: ad esempio, chi ha una mutazione SOD1 in famiglia, sicuramente tantissimi familiari saranno affetti, perché, bastano due eventi per avere la malattia. Chi ha una mutazione C98 ci vogliono tre eventi. Questi eventi sono, ad esempio, una mutazione di un altro gene che non c'entra niente con la SLA, che favorisce la malattia; i traumi ripetuti che i calciatori hanno subito (e avevano magari un gene indicato nella SLA). I traumi ripetuti alla testa rappresentavano uno step; il fumo, perché agisce come mediatore di altri geni che possono occuparsi della SLA.

DIAGNOSI SLA La diagnosi si effettua con la clinica e con l'elettromiografia.

- Con l'elettromiografia si trova la mutazione in atto, nei vari distretti muscolari, ad esempio la mano a scimmia. EMG si esegue quando si sospetta la SLA per documentare segni di sofferenza neurogena cronica e attiva, specialmente in una **valutazione multisistemica**. È essenziale per confermare il coinvolgimento del motoneurone inferiore in associazione con i dati clinici.
- Si fanno altri esami, tra cui la **rachicentesi** e la **risonanza magnetica**. ecc. Ad oggi, vengono utilizzati i neurofilamenti. I neurofilamenti sono delle proteine del citoscheletro dei neuroni. Il loro aumento nel sangue esprime un danno all'assone, cioè il muore l'assone e quindi tutti i neurofilamenti che formano il citoscheletro si rompono ed entrano nel circolo sanguigno.

Trattamento specifico della malattia: l'unico trattamento specifico è il **Riluzolo**. Il Riluzolo è un antagonista del glutammato. Il glutammato è un neurotrasmettitore cerebrale eccitatorio. All'inizio della malattia c'è un aumento di eccitabilità corticale, dovuto al glutammato. Il Riluzolo è in grado di prolungare la vita per 3-6 mesi. È il solo farmaco approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento della SLA;

SLA da mutazione da gene SOD1

Per la SLA, venne trovato un farmaco, che riesce a rallentare la malattia, il Tofersen (slide 48). Il Tofersen è un Oligonucleotide antisense. Gli oligonucleotidi antisense sono acidi nucleici a singolo filamento, che si legano in modo specifico a una singola molecola di RNA messaggero e favoriscono la degradazione. Normalmente, RNA messaggero porta la proteina che è tossica, perché nella mutazione da SOD1, non c'è una mancanza della proteina, ma la proteina è tossica. Gli oligonucleotidi antisense distruggono l'RNA che produce questa proteina e, non viene mai utilizzata. È stato visto che i pazienti con progressione rapida della malattia, hanno avuto una diminuzione della velocità di progressione della malattia; i pazienti che avevano una forma molto lenta avevano una stabilizzazione clinica. Questo è positivo anche perché le SLA con mutazioni SOD1 sono abbastanza lente.

Percorsi di assistenza per le persone con SLA e altre malattie neuromuscolari

SLA PEG E VENTILAZIONE

- La PEG viene proposta quando i pz iniziano ad essere disfagici (**disfagia medio grave**);
- Quando c'è un **calo ponderale inferiore al 10% del peso abituale**. Un segno tipico di pz con sla è il dimagrimento. I pz dimagriscono perché hanno un aumento del catabolismo proteico, della degradazione muscolare. Il metabolismo reagisce con l'aumento dei processi anabolici, per produrre proteine che il corpo necessita. Inoltre, un'altra ipotesi del perché i pazienti dimagriscono è che hanno bisogno di tante energie, perché chiaramente hanno deficit di forza. Questi pazienti hanno bisogno di una dieta iperproteica, creata dal dietista appositamente per il pz.
- La PEG si propone quando c'è una disfagia e quando vi è una **capacità vitale forzata (FVC)**, non inferiore al 50% del normale.
- Assenza di patologie gastrointestinali
- Comparsa di disturbi bulbari

La PEG, per essere messa, richiede un piccolo intervento chirurgico sottocutaneo. La PEG viene messa quando le PFR (Prove di Funzionalità Respiratoria) sono abbastanza buone.

La PEG nella SLA, **migliora lo stato nutrizionale (BMI)**, **migliora la sopravvivenza**, e **protegge contro la polmonite ab-ingestis**.

I pazienti, nei primi 6 mesi, e poi in base alla progressione della malattia, viene mandato in malattie infettive. Qui vengono effettuate:

- **Valutazione di segni e sintomi** (dispnea, ortopnea, ipersonnia diurna, stanchezza, cianosi, distress respiratorio, cefalea (visita pneumologica + RX torace)
- **Prove di funzionalità respiratoria**
- **Emogasanalisi arteriosa**
- **Polisonnografia notturna (studio del sonno)**, perché all'inizio possono avere infezioni respiratorie durante il sonno; -
- **Valutazione della tosse:** valutare se la tosse è buona, o se non riesce ad avere una buona respirazione se il catarro rimane dentro.

- Eliminare fattori concomitanti (fumo di sigaretta, infezioni delle vie aeree, eccesso di secrezioni tracheali)

PROVE di FUNZIONALITA' RESPIRATORIA (PFR) lo pneumologo effettua le prove di funzionalità respiratoria, valutando la massima capacità espiratoria ed inspiratoria e la curva flusso/volume. Quando lo pneumologo visualizza un abbassamento dei parametri respiratori, comincia la ventilazione invasiva: comincia con la **NIV (necessità di ventilazione)**, Un pz con ipo ventilazione notturna, dal momento in cui inizia il percorso con la NIV per respirare, inizia a stare meglio minuti; quindi, si muove di più; vi sono delle piccole accortezze che prima non c'erano. La NIV mette a riposo i muscoli respiratori: c'è un aumento della sopravvivenza. Quando la malattia progredisce e la muscolatura respiratoria non svolge la sua funzione, si passa ad una ventilazione sempre più invasiva, fino ad arrivare alla tracheotomia. La tracheotomia si ha quando un paziente deve portare la respirazione invasiva, o non invasiva, per più di 18 ore al giorno, oppure nonostante la respirazione non invasiva, ci sono sempre delle alterazioni, perché il pz è sempre ipossemico o ipocapnico. Il malato a casa ha il 2 ventilatori, 2 aspiratori, ecc. Si chiede al pz, quando i muscoli respiratori non funzionano più, domanda, se vuole essere intubato o meno. Nella pratica clinica, i pz che hanno più di 75 anni, non vengono intubati. I pazienti giovani ovviamente rimangono intubati.

RIABILITAZIONE SLA

Per i pz con sla, esiste un percorso diagnostico e terapeutico. C'è una **prima fase**, diagnostica, in cui il care manager è il neurologo. L'obiettivo principale è quello di non costringere il paziente al ricovero; quindi, il neurologo dà le terapie. Esiste una fase media in cui il paziente non è più capace di utilizzare le mani, necessita ausili per la deambulazione e per la respirazione. In questo caso è sempre **il neurologo è sempre il care manager**. Il team che prende in carico i pazienti è multidisciplinare, per cui c'è il neurologo, c'è lo pneumologo, l'otorino per cui ci fanno per valutare la disfagia, lo psicologo e il dietista, il palliativista. L'otorino effettua la visita, con un esame per valutare la deglutizione e la fonazione, viene fatto per vedere se hanno aspirazione di cibo; la visita pneumologica e la visita fisioterapica. La visita fisioterapica è importante per aumentare la sopravvivenza. Quello che fa un fisioterapista è aumentare la funzionalità muscolare. Nella **fase avanzata**, il paziente è confinato a letto, ha la PEG; in questo caso il neurologo esce di scena e il CARE Manager, nel punto di vista generale, è un palliativista.

La fisioterapia è molto importante. Esistono due combinazioni sulla fisioterapia nei pazienti con la Sla.

1. Donna di 45 anni, che ha due bambini e negli ultimi sei mesi, ha sofferto debolezza alle gambe e alle braccia, e è inciampata. Al termine della giornata, è esausta. Ha il piede cadente, e quindi vi è un rischio di cadere quando cammina. Il peggioramento del cammino, a causa del piede cadente, non solo aumenta il rischio di cadute, ma aumenta anche il dispendio energetico. Nella valutazione riabilitativa devo valutare ciò che il pz ha bisogno, in quel momento. Innanzitutto, la valutazione del rischio, ad esempio, c'è un piede cadente, ad esempio, proporremo degli ausili e ortesi per tenere il piede. Modifica degli ambienti domestici e di lavoro, tenendo conto degli oggetti in cui può inciampare (es tappeti). Ottimizzazione della funzione residua, quindi forza e tono muscolare, e, ROM, dei muscoli non colpiti dalla malattia. Si propongono attrezzature adattive per le attività della vita quotidiana, con l'obiettivo di ridurre il dispendio energetico, e il pz ha più forza. Per allenare la forza, esistono una serie di esercizi, immediati, esercizi di stretching ecc... Una cosa da ricordare, nella sla come in tutte le malattie neuro-muscolari, l'esercizio è sempre aerobico, più efficiente per i muscoli e ha minori effetti negativi sui muscoli indeboliti, evitando la formazione di acido lattico, che va ad uccidere le poche fibre muscolari funzionanti. Si propone dei tutori alle arti inferiori, e ausili
2. Uomo, che ha 65 anni, già da tre anni ha la Sla, ha disfagia, ha rigidità alle gambe, parla male. Si trova nello stadio più avanzato, non cammina più bene. Ha rigidità. Il nostro approccio sarà completamente diverso. Vi sono diffusi deficit di forza, a tutti e quattro gli altri. Possiamo solo ottimizzare la funzione residua.
3. Allo stadio terminale, quando sono allettati, facciamo ben poco. La malattia ha bisogno di un percorso di fisioterapia diverso.

Un altro aspetto rilevante li hanno i sintomi muscoloscheletrici I sintomi muscoloscheletrici nella SLA sono legati alla progressiva perdita di motoneuroni e alla compromissione della funzione muscolare. La debolezza muscolare, l'atrofia, le fascicolazioni, i crampi e la spasticità sono comuni e progrediscono nel tempo. La gestione dei sintomi include interventi riabilitativi, fisioterapia, e trattamenti farmacologici per ridurre la spasticità e il dolore, nonché un monitoraggio continuo per adattare le terapie in base alla progressione della malattia. Per quanto riguarda la disfagia, non ci sono esercizi che possiamo proporre. La PEG viene fatto nei pazienti per aumentare la sopravvivenza: più il body mass index è alto, la sopravvivenza è più alta. Pz con PEG mantengono un BMI normale. Quelli che non la mettono hanno un body mass index che si abbassa.

SMA (Atrofia Muscolare Spinale)

La SMA, l'atrofia muscolare spinale, fu descritta da Berling e Hoffman nel 1891. Malattia dove 1/8 su diecimila bambini nascono vivi. Il gene è SMN, gene della sua sopravvivenza dei motoneuroni, identificato nel 1995.

La SMA tipo 0, congenita, avviene in utero (bambini nascono morti); la SMA tipo 1, bambini che, fino a pochi anni fa, non arrivavano al primo mese di vita, a causa di una gravissima debolezza muscolare che impediva la respirazione. SMA tipo 2, tipo 3. SMA tipo 4. È una malattia che prende il corno anteriore del midollo spinale.

La SMA di tipo 0 ha esordio prenatale e i bambini nascono con debolezza e ipotrofia. Intubazione precoce. Quella di tipo 1, bambini completamente ipotono. Grave ipotonia scarso controllo del capo, tutti i riflessi assenti, non raggiungono mai la capacità di stare seduto, hanno alterazioni del respiro, che hanno una debolezza dei muscoli intercostali, muoiono per insufficienza respiratoria o ab ingestis entro i 2 anni. Quella di tipo 2, esordisce dopo 18 mesi, i bambini non sono capaci solo in grado di sedersi, e non sono in grado di deambulare autonomamente.

Quella di tipo 3, esordisce dopo 3 anni, riescono a deambulare, ma perdono questa capacità nell'adolescenza. Nella SMA di tipo 4 vi è una ipotrofia muscolare più diffusa.

La SMA è una malattia in cui l'uomo ha fatto alcuni miracoli negli ultimi anni. La malattia è stata scoperta nel 1890, il gene è stato scoperto nel 1995, e da solo 34 anni sono cominciati dei protocolli di terapia.

Genetica della SMA e correlazione genotipo fenotipo. Troviamo S.M.N.1, gene della sopravvivenza dei motoneuroni noi abbiamo una copia di S.M.N.1 e una copia di S.M.N.2. Quindi la gravità della malattia dipende anche da quante copie i pazienti hanno del gene S.M.N.2. Un numero maggiore di copie di SMN2 è associato a una forma meno grave di SMA. Esiste una correlazione inversa tra il numero di copie che c'è di S.M.N.2 e la severità della malattia. Quasi tutti noi abbiamo due copie di questo gene il 2% ce l'ha una sola e non sviluppa una malattia. In base a quante copie hanno di gene di questo S.M.N.2 la malattia può essere più o meno grave. Nel tipo 1 alla nascita, i bambini possono avere di 19 copie. I pazienti che sviluppano un tipo 3 o 4 di SMA, da grandicelli hanno 70 copie di geni.

Nusinersen È un gene, un oligonucleotide antisense, complementare a quello inattivo della malattia e in questo caso determina la sintesi della proteina; questo farmaco determina la sintesi della proteina che il gene mancante non fa. Viene iniettato direttamente nel canale spinale. Sono bambini che una volta raggiunti i due mesi, devono fare un canale centesimi dove viene iniettato questo farmaco. Viene somministrato 12 mg dopo una diagnosi. Dopo un anno di trattamento in 37 dei 73 trattati, ci sono stati progressi nell'attività motoria: controllo del capo nell'alzarsi in piedi. La maggior parte di questi malati è sopravvissuta. Il farmaco viene dato sotto forma di sciroppo. In tutti i congressi di biologia parlano di questa classificazione della SMA, e della sua non validità perché prima un bambino con SMA di tipo 1 non diventava adolescente. Ora ci sono bambini con la SMA 1 che cominciano ad avere del 8, 9, 10 anni e quindi vengono per la parte una classificazione di questi bambini che riescono a sopravvivere.

Phenotype	Age of Onset	Life Span	Motor Milestones	Other Findings
SMA 0	Prenatal	<6 months	None achieved	Severe neonatal hypotonia Severe weakness Early respiratory failure Facial diplegia
SMA 1	<6 months	Most often <2 years, but may live longer	Sit with support only	Mild joint contractures Normal or minimal facial weakness Variable suck & swallow difficulties
SMA 2	6-18 months	70% alive at age 25 years	Independent sitting when placed	Postural tremor of fingers
SMA 3	>18 months	Normal	Independent ambulation	
SMA 4	Adulthood	Normal	Normal	

SCLEROSI MULTIPLA

Malattia infiammatoria cronica demielinizante del SNC. Caratterizzata da: placche sclerotiche disseminate nella sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale e conseguente variabilità dei sintomi

- ☞ **Charcot:** è stato il primo scienziato a definire anatomicamente la SM, egli ha descritto più malattie dal punto di vista neurologico, e dal punto di vista anatomico patologico in autopsia trova nel cervello dei pz delle parti sclerotiche, ma non tutto il cervello ma solo alcune porzioni e per questo il termine di sclerosi a "placche".
- ☞ **Dawson:** riconosce la SM come un processo patologico unico inserito in un quadro sintomatologico multiforme, vedevano la presenza delle placche sclerotiche nel cervello non venne capito che erano parte della stessa patologia. Nella SM a seconda di dove si trovano queste placche la sintomatologia è diversa e solo all'inizio del '900 si capì che le placche nella malattia sebbene avesse una manifestazione clinica diversa facevano capo alla stessa patologia.
- ☞ Nel 1922 si iniziarono a identificare le gammaglobuline nel liquor dei pz affetti da SM, nel 1972 l'impiego dei potenziali evocati visivi nella diagnosi di SM. Dopodiché nel 1981 con l'avvento della RMN venne utilizzata e tutt'ora si usa per diagnosi malattia e ancora dopo nel 1986 attraverso la somministrazione del gadolinio come mezzo di contrasto.

Malattia infiammatoria cronica e demielinizante, non è una malattia neurodegenerativa, come Parkinson o SLA ma c'è una genesi infiammatoria e colpisce SNC (cervello e midollo spinale). Esordio fra 20 e 40 anni anche se vi sono forme che esordiscono nella

seconda decade ma può esordire anche a 40-50 aa. Caratterizzata da placche sclerotiche disseminate nella sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale e da variabilità dei sintomi. Malattia che prende la sostanza bianca.

INCIDENZA: l'incidenza è aumentata nel tempo come tante malattie ma verosimilmente è perché si fa diagnosi più di prima, soprattutto si è notato aumentata incidenza nel sesso femminile. Nella cartina vediamo zone in arancio che corrispondono a zone a > incidenza riguardano la latitudine, allontanandosi dall'equatore sembra che la prevalenza aumenti ma vedremo che non è sempre così, la causa della malattia come tutte le malattie autoimmunitarie la causa è sconosciuta, si tratta di una reazione autoimmunitaria.

Suscettibilità alla SM in base a sesso, età e origine etnica.

- **SESSO:** Femmina > maschi, rapporto tra i sessi 2F/1M;
- **ORIGINE ETNICA:** ad h rischio sono nord europei, bianchi americani e canadesi, questo fa pensare dunque più a un problema genetico piuttosto che di latitudine altrimenti i neri americani se fosse solo problema di altitudine avrebbero la stessa incidenza. I meno colpiti sono i neri africani e gli orientali, in oriente è rara la SM.
- **ETA'** di comparsa nel 70% tra 20-40 anni.

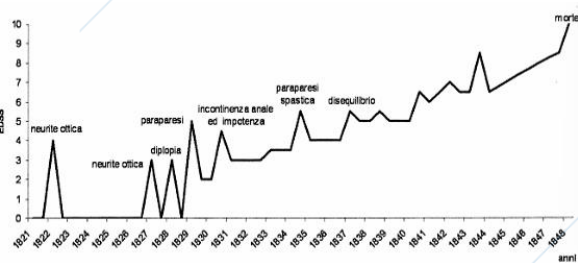
FATTORI GENETICI: in un parente di primo grado di un paziente con SM il grado rischio assoluto è < 5% ma 20-40 volte quello della popolazione generale. Avere un parente affetto aumenta il rischio di sviluppare tale malattia, ma dipende soprattutto dal fatto di avere una diatesi autoimmunitaria, pazienti che hanno altre malattie come psoriasi. Sicuramente vi è una componente genetica, perché nei gemelli monozigoti > rischio di averla entrambi ma più rara negli eterozigoti. Poi vi è la presenza allele HLA DR2 aumenta rischio, alleli del complesso maggiore di istocompatibilità (proteine che servono a presentare l'antigene).

INCIDENZA in EUROPA oggi è aumentata, fino agli anni 40 la prevalenza era nei maschi, nelle donne non si faceva diagnosi oppure è aumentata l'incidenza rispetto agli uomini perché hanno modificato lo stile di vita (come per il tumore polmoni prima colpiva solo uomini ora uguale uomini e donne, hanno variato stile di vita e fumano). L'incidenza fino anni 80 era 2:1 mentre oggi 3:1 e oltre (F:M).

- **In ITALIA:** ci sono circa 3.400 nuovi casi (5-6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 persone, 12 in Sardegna grande incidenza), la mortalità è pari a 0.4 ogni 100.000 persone.
- **La prevalenza media della SM in Italia** si stima intorno ai 188 casi per 100.000 abitanti con eccezione della Sardegna 360.
- La patologia è diagnosticata nella > parte dei casi tra i 20 e 40 anni di età con una diffusione doppia nelle donne rispetto agli uomini.
- **COSTO DELLA MALATTIA:** il costo medio annuo per persona con SM è 45.000 euro all'anno, in Italia si spendono 5 miliardi l'anno a cui si aggiungono altri costi. L'impatto economico > all' della gravità della malattia. Ora vi sono tanti farmaci nuovi, fino a pochi anni fa con pochi farmaci i pz arrivavano all'allettamento disabili e i costi erano altissimi. Costi sanitari a carico del SSN rappresentano il 34% del totale. Costi non da parte delle persone e dei familiari a causa della malattia. (copia poi) 13 settimane lavorative all'anno sono perse per la disabilità, problema di fare farmaci in ospedale, degli episodi clinici.

EDSS (scala di disabilità): 0-3 fa tutto ma con difficoltà occupabilità del 61% // EDSS 4 ha bisogno appoggio per camminare e la % degli occupati scende a 44% e poi in carrozzina dopo con EDSS >7.

Malattia dal punto di vista clinico: ciò che succede, **la storia naturale della malattia.**



Augusto Federico d'este, nel periodo in cui non c'erano farmaci, neanche cortisone, quindi a posteriori è stato possibile ripercorrere la storia clinica che poi è la storia naturale di questa malattia.

Nel grafico, in ordinata EDSS scala di gravità, ascisse anni di vita. Nel 1922 aveva 27-28 anni, avviene una neurite ottica infiammazione nervo ottico perché spesso il primo sintomo della SM è una neurite ottica, diminuzione visus raggiunge un massimo e poi il pz torna normale. Quindi dopo la neurite il pz poi sta bene da 1 a 5 anni, dopodiché a 32

anni ha altra neurite ottica, ha diplopia, ma dopo la sua evoluzione ritorna normale. Dopodiché a 36-37 anni inizia a camminare male, ha para paresi e ha difficoltà a camminare, a questo stadio la malattia cambia il pz recupera ma rimane disabile e la scala EDSS non ritorna a 0. In questo stadio il pz inizia a accumulare disabilità. Poi fa un'altra pousse impotenza e incontinenza anale, migliora di questo sintomo acuto e poi migliora ma sta peggio di come stava all'inizio dell'altra pousse. Dunque, nella prima fase abbiamo attacchi e restituito a integrum, dopodiché attacchi e lenta ascesa verso disabilità e la morte. Nella prima parte



malattia a **PUSSE** ci sono delle ricadute e dopo il pz ritorna normale, a un certo punto la malattia cambia e c'è una lenta ascesa verso la disabilità. Si tratta di due aspetti diversi della malattia: la fase a **pusse**, *fase infiammatoria* della malattia e la seconda fase, **fase degenerativa**, lenta ascesa verso disabilità senza ulteriori picchi.

EDSS (Expanded Disability Status Scale): scala per pz con SM, ci serve per identificare i pz. Quindi dobbiamo ricordare che il pz con EDSS 2 ha disabilità MINIMA, la disabilità GRAVE inizia con EDSS 4 perché ha bisogno di appoggio per camminare e non cammina più di 500 m, EDSS5 non cammina autonomamente per più di 200 m, EDSS6 ha un appoggio, EDSS 7 sedia a rotelle.

Fattori di rischio e cause: 20-30% fattori genetici, fattori ambientali 70-80%.

- **Fattori genetici**: è in dubbio che allontanandosi dall'equatore l'incidenza aumenta ma è anche vero che con le immigrazioni a volte non rimane il rischio ma le emigrazioni che coinvolgono ampi numeri di persone modificano la distribuzione della SM, quindi vi sono anche fattori genetici. La migrazione in giovane età da zone a alto rischio a zone a basso rischio provoca rischio ridotto, viceversa da zone a basso rischio a zone ad alto rischio il rischio è aumentato.
- **Fattori ambientali: diminuzione di luce e quindi Vitamina D**, aumentando distanza dall'equatore meno luce, altri fattori come **dieta, fumo, tossine, radioattività**; ma anche le **infezioni**, perché DNA di questi virus nelle placche, così come per la miastenia, malattie autoimmunitarie spesso c'è un'infezione trigger, ma non è il virus che dà la malattia ma probabilmente il virus ha determinanti antigenici simili alla mielina, agli oligodendrociti del SNC, si sviluppa una reattività crociata e quindi SM. // **CCSVI**: diversi anni fa iniziarono a dire che vi erano ostruzioni a livello delle giugulari, ostruzioni viste al doppler e dicevano che era dovuto a ingorgo venoso, interventi di ostruzione di queste vene ma si è rivelata come falsa. **Virus EBV**: venne data la colpa a questo virus perché vennero trovati infiltrati di questo virus nelle placche di pz, sembrava che l'infezione in età giovane adulta aumentava rischio di sviluppare SM, ma alla fine è la risposta immunitaria aberrante.

Neurone e differenti tipi di cellule neurogliali: nel SNC vi sono diversi tipi di cellule: **NEURONE** (composti da corpo cellulare, assone, sinapsi) **CELLULE MICROGLIARI** (inattive nel SNC normale, proliferano in condizioni patologiche e nella fagocitosi), **ARTROCITI** (funzione di supporto hanno funzione fagocitaria e prendono il posto dei neuroni morti) **OLIGODENDROCITI** (formano la mielina nel SNC e influenzano la biochimica dei neuroni). La SM è una malattia della sostanza bianca che riguarda gli oligodendrociti.

Barriera ematoencefalica: barriera che protegge SNC dall'entrata di anticorpi e nel SNC è molto ben fornita, ci sono non solo cellule endoteliali che hanno stretta vicinanza ma ci sono anche piedi degli astrociti.

Differenza fra capillare cerebrale e sistemico: nel capillare sistemico fra gli endociti vi è una fenestratura e quindi le sostanze possono penetrare all'interno. Mentre nel capillare cerebrale le cellule endoteliali hanno giunzioni serrate e più ci sono gli astrociti intorno ed è difficile che le sostanze dal torrente entrano nella circolazione cerebrale.

Immunità specifica: funzione dei linfociti La SM è una malattia autoimmunitaria e quindi il primo movente della malattia è l'alterazione del sistema immunitario. La cellula che presenta l'antigene si attiva in seguito a un antigene che può essere un virus o qualsiasi cosa, il **LINFOCITA T-HELPER CD4** produce il t-helper produce **CITOCINE** che a loro volta attivano i **LINFOCITI B** che producono **ANTICORPI**. Sempre i **LINFOCITI T HELPER** attivano le **CELLULE T** importanti per l'immunità cellulo mediata e quindi per l'aggressione diretta dell'antigene. Ovviamente le **CITOCINE** attivano anche i **MACROFAGI**.

POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI DELLA SM, ruolo del SI

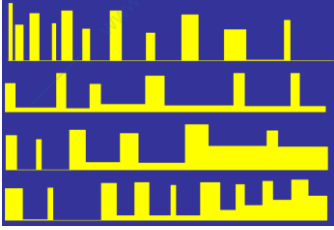
Quali sono i possibili meccanismi della malattia? Un meccanismo può riferirsi appunto al fatto che dalla circolazione sistemica entrano **antigeni**, virus, che **attraversano la barriera ematoencefalica** e da qui si ha attivazione **risposta immunitaria**.

Adesione di cellule T autoreattive, dopodiché nella SM si ha la **ROTTURA DELLA BARRIERA EMATOENCEFALICA** e quindi c'è uno strappo tra le cellule endoteliali e quindi degli anticorpi possono entrare all'interno e questo esita nella produzione di **ANTICORPI** e **CELLULE T AUTOREATTIVE** che fanno il danno alla barriera, si crea infiammazione e gli anticorpi demielinizzanti possono entrare all'interno e dare demielinizzazione. Quindi...danno cellulo da parte del macrofago, della cellula T con attivazione del complemento e poi il danno mediato da anticorpi.

La prima cosa che succede probabilmente è l'**ADESIONE DI CELLULE T AUTOREATTIVE** che si sono attivate in seguito all'infiammazione, in seguito all'attivazione delle cellule T helper, l'adesione delle cellule autoreattive determina → **ROTTURA della BARRIERA EMATOENCEFALICA** entrano anticorpi **INFIAMMAZIONE** e si ha il processo di **DEMIELINIZZAZIONE**, produzione di mediatori dell'infiammazione e di agenti demielinizzanti.

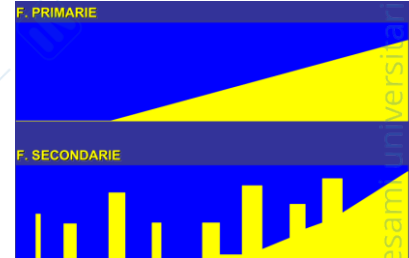
FORME CLINICHE della SM

- **MONOSINTOMATICHE** in cui vi è solo un attacco, e a volte non succede più niente;
- **REMITTENTI**: fanno delle psusse e poi restituito ad integrum
- **PROGRESSIVE PRIMARIE**: pusse poi torna normale, dal punto
- **PROGRESSIVE SECONDARIE**



SM: forme RECIDIVANTI REMITTENTI → elevata variabilità di frequenza e gravità delle recidive. Sono le più frequenti, sono le forme in cui si ha una pousse poi tornano normali, poi un'altra, accumula disabilità, e poi un'altra. L'accumulo di disabilità può venire quasi subito quando vi è una pousse di malattia e poi non torna più normale oppure più lentamente. Ci sono anche forme di malattia in cui i pz fanno forme di recidiva della malattia e poi tornano normali. C'è un'elevata variabilità di frequenza e gravità delle recidive quindi.

SM: forme PROGRESSIVE PRIMARIE: sono le più gravi che vengono in età non giovanissima, più frequenti nei maschi. Non c'è una pousse di malattia ma fin dall'inizio c'è una progressione veloce verso la disabilità. Le forme **PROGRESSIVE SECONDARIE:** nella storia clinica di malattia normale all'inizio vi sono pousse e poi torna normale, dopo inizia disabilità e non c'è più infiammazione, nella prima parte infatti forma infiammatoria che risponde alla terapia cortisonica e nella seconda parte forma secondaria progressiva verso la disabilità. La seconda parte è una forma degenerativa non c'è terapia, tanti attacchi fanno sì che il cervello venga compromesso.



DIAGNOSI DIFFERENZIALE: rientrano le malattie dove c'è alterazione della sostanza bianca

PRIMI SINTOMI di SM:

- ☞ **Neurite ottica:** **perdita acuità visiva**, diminuzione visus, solitamente monocolare, con **dolore peri orbitario** ovvero dolore che si manifesta con i movimenti occhio, quindi c'è edema papilla occhio; **Diplopia**
- ☞ **Debolezza, disturbi minzione** quando ci sono placche di demielinizzazione che interessano il midollo spinale
- ☞ **Parestesie** che colpiscono un emilato, o se c'è una placca a livello cervicale interessa anche altri arti.

Poi si hanno..

- ☞ **SINTOMI SENSITIVI:** parestesie o sensazioni abnormi, perdita della sensibilità, dolore in fase avanzata della malattia.
- ☞ **SINTOMI PIRAMIDALI:** deficit forza muscolare, spasticità, spasmi in flessione.
- ☞ **SINTOMI CEREBELLARI:** sono più rari ma determinano incoordinazione motoria, tremore intenzionale, disartria.
- ☞ **Disturbi del sistema neurovegetativo:** alterazione funzione vescicale, disturbi intestinali, disfunzioni sessuali.
- ☞ **Sintomi specifici e disturbi mentali:** **FATICA** (è un sintomo importante, manifestano tutti una fatica nella vita quotidiana), disturbi cognitivi in stadi avanzati, disturbi di tipo psichico.
- ☞ **Altre caratteristiche cliniche:** **nistagmo, diplopia e oftalmoplegia internucleare** (frequente e data da una placca di demielinizzazione che prende fasci della motilità oculare fasci che collegano i due terzi nervi cranici, si ha deficit di un nervo cranico dove però è mantenuta la convergenza, alla motilità oculare deficit oculomotori, occhi capaci di convergenza normale).

SEGNII ASPECIFICI ma caratteristici

- ☞ **LHERMITTE:** sensazione di scossa elettrica che percorre la spina dorsale o gli arti alla flessione del capo. I pz abbassano testa e scossa lungo spina dorsale
- ☞ **UTHOFF:** transitorio peggioramento di sintomi e segni in seguito ad incremento della temperatura corporea (es. dopo esercizio o bagno caldo. Se pz ha avuto una pousse con emiplegia destra, emisoma destro, rimane un po' di lieve sintomatologia motoria e in seguito ad aumento di t° corporea febbre torna il sintomo non > 24h. i pz stanno bene in inverno, in estate sta peggio perché ha riacutizzazione dei sintomi, con aumento di t° la mielina conduce impulsi meno efficientemente.

RICADUTA che cosa si intende per ricaduta? Si intende la comparsa di nuovi sintomi. La ricomparsa di sintomi pregressi o l'aggravamento di sintomi preesistenti, per una durata superiore alle 24 ore. Le ricadute devono essere separate da un intervallo di almeno un mese, pertanto i sintomi che si verificano entro tale intervallo sono considerati parte di un unico episodio di riacutizzazione. Il transitorio peggioramento durante ipertermia non rappresenta una ricaduta...

Quindi pz che ha una emianestesia emisoma dx, dura 20 gg e ritorna dopo dei mesi e dura più di 24 h significa ricaduta. Le ricadute devono essere separate da almeno un mese, se inferiore non è una seconda ricaduta ma fa parte di un unico episodio di riacutizzazione. Il fenomeno di uthoff cioè il peggioramento di un sintomo durante ipertermia non rappresenta una ricaduta.

CRITERI DI DIAGNOSI evoluzione dal 1965 a oggi: diagnosi fatta dal neurologo. Per diagnosticare una malattia dimostrare **disseminazione nel tempo e nello spazio delle lesioni**, malattia a pousse a parte le progressive che non hanno ricadute ma lento peggioramento sono difficili da diagnosticare, in queste si dimostra disseminazione nel tempo, più sintomi nell'arco di un periodo di tempo e alla RM si la dimostrazione di più lesioni.

Raccomandazioni "International Panel": acquisizione di alta qualità e tecnologia avanzata degli esami diagnostici con:

RM

- **esame del liquor cefalorachidiano (LCR)** ci aiuta perché si trovano le bande oligoclonali, c'è un clone di plasmacellule che produce anticorpi dello stesso tipo. Pochi cloni di plasmacellule che producono anticorpi. Oppure vi è un elevato IGg index ovvero un indice di produzione di anticorpi e ci fanno pensare alla SM. La presenza di bande oligoclonali e IGg index si hanno anche in altre malattie del SNC non deve esser per forza SM lo stesso se negativo non esclude a priori SM.
- **potenziali evocati** (che ci dicono quanto è stato il danno di malattia. Mentre l'EMG serve a vedere la conduttività del nervo periferico i potenziali evocati guardano la conduttività dei nervi all'interno del SNC, si stimola nervo in periferia e si registra dal SNC dando per scontato che il nervo periferico funziona bene se c'è un rallentamento dipenderà dalla mielina del SNC.

Dunque, i potenziali evocati guardano danno agli oligodendrociti che conducono il potenziale di azione e la modificazione del PEV ovvero il potenziale evocato visivo che è un criterio di disseminazione nel tempo (prima si benda un occhio poi l'altro, elettrodi registranti nella coreccia occipitale con aghi transcutanei e si guarda il tempo che ci mette per vedere se c'è diminuzione velocità o meno, la conduzione nella mielina è saltatoria se c'è demielinizzazione si perde mielina dopo la demielinizzazione c'è riemielinizzazione e nell'assone riemielinizzato gli internodi sono più corti e la conduzione è saltatoria ma non solo il potenziale deve esser rigenerato più spesso ma gli internodi e quindi la mielina è meno spessa rispetto all'assone normale. La mielina crea una barriera per far sì che il potenziale che viene trasportato non si disperda e quindi essendo meno spessa c'è possibilità che il potenziale si disperda e quindi ho velocità di conduzione più alta lunga rispetto all'assone normale.

La RM di un pz con SM: placche di demielinizzazione sono periventricolari, bianche intorno ai ventricoli, possono essere anche a livello corticale ma la maggior parte periventricolari. Alterazioni di segnale piccoli sottocorticali o corticali si tratta di lesioni ischemiche, se intorno ai ventricoli si tratta di demielinizzazione. Placche anche nel cervelletto. Altra caratteristica è che nelle sessioni sagittali si ha un'aspetto a cresta di gallo, corpo calloso con attorno placche demielinizzanti come cresta. A livello corticale, placche che interessano a volte non solo la sostanza bianca ma anche la corteccia. Pz che hanno molte lesioni a livello corticale hanno deficit cognitivi. Inoltre interessano anche midollo spinale, placche a livello dorsale, c'è una parte più bianca, edema intorno, placca a livello di C1-C2 pericolose e interessano due segmenti. (guarda immagini)

RACCOMANDAZIONI International Panel: il pz deve esser sottoposto a monitoraggio se non ha avuto sintomi Particolare attenzione deve essere posta nel fare la diagnosi di SM nei pazienti con età non compresa tra 10 e 59 aa o con esordio atipico (demenza, epilessia, afasia). PEV e liquor possono aiutare ancor di più nella diagnosi. Nei casi di reperti occasionali di lesioni alla RM suggestive di SM (malattia silente) si consiglia di sottoporre il paziente a monitoraggio clinico e paraclinico.

Sindrome isolata: episodio acuto o sub acuto di demielinizzazione del nervo ottico, tronco encefalico e hanno un solo sintomo e si parla di **CIS** **sindrome clinica isolata** malattia demielinizzante con presentazione monosintomatica. **Episodio acuto o subacuto suggestivo di demielinizzazione che coinvolge il nervo ottico, il troncoencefalo o il midollo spinale (neurite ottica retrobulbare, oftalmoplegia internucleare, mielopatia acuta trasversa).**

Se un pz ha neurite ottica, o ha emiplegia e torna normale dopo un mese come capire se svilupperà altri episodi o è una forma monofasica? Solitamente se alla RM ci sono altre aree lesionali la probabilità di avere un secondo episodio è del 33%.

RM con gadolinio quando le placche prendono mezzo di contrasto significa che c'è la lesione della barriera ematoencefalica e quindi c'è una placca acuta, c'è un processo infiammatorio in corso, se uno ha un sintomo e le placche non prendono contrasto è una cosa vecchia e ha il 50% di possibilità di svilupparne altre in un anno.