

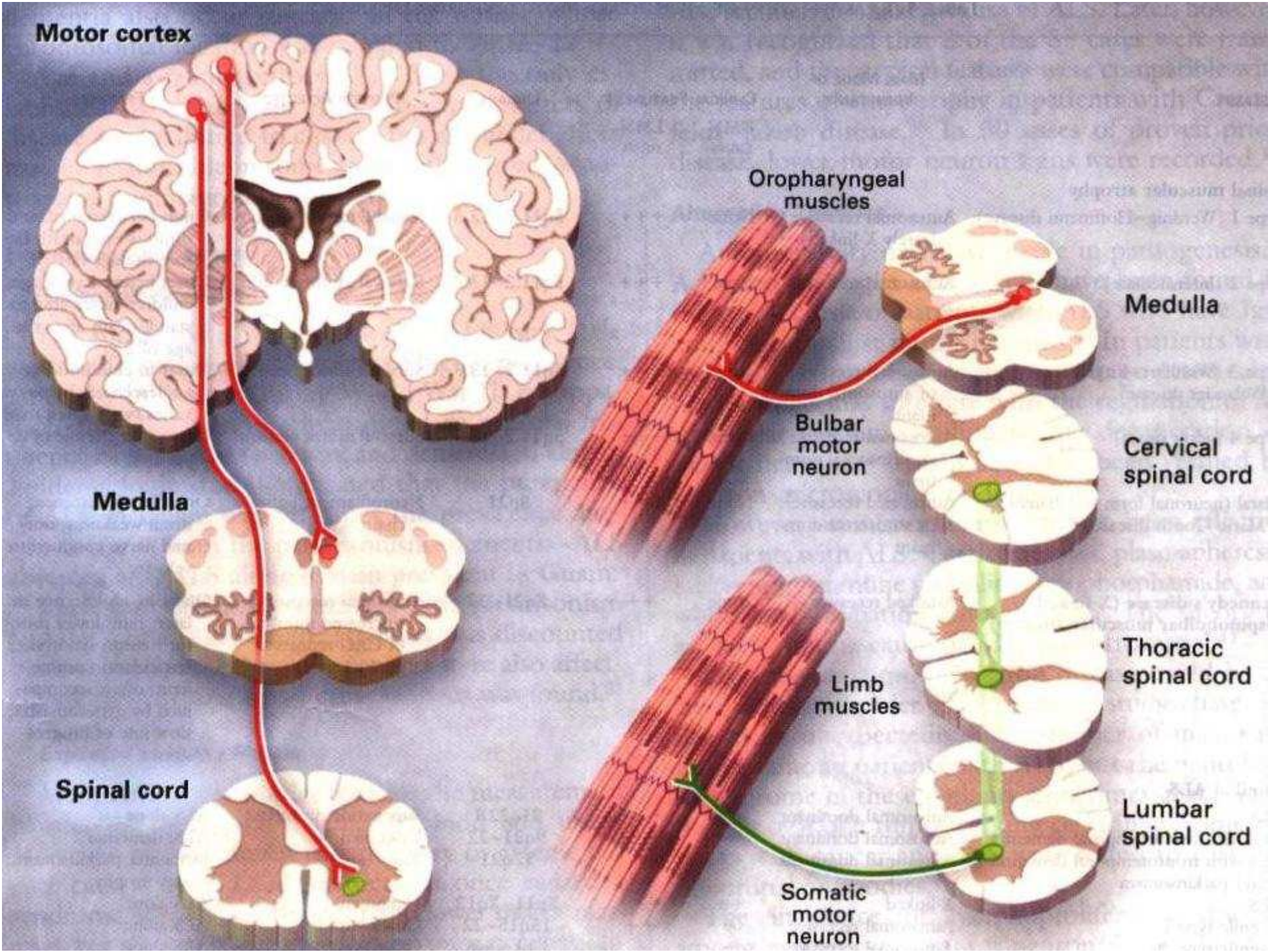
Sclerosi laterale amiotrofica

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.
-