

Management del paziente affetto da sclerosi laterale amiotrofica

Andrea Calvo¹, Paolo Ghiglione¹, Adriano Chio¹

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, fatal, neurodegenerative disease caused by the degeneration of motor neurons. We report a case of a 45-years-old patient with ALS to underline difficulties and challenges in ALS management.

Even though ALS remains fatal, several advances have been made in improving the consequences of this disease: symptomatic treatments have an important role in controlling sialorrhoea, bronchial secretions, pseudobulbar emotional lability, cramps, spasticity, depression and anxiety, insomnia and pain. An adequate management of ALS should be multidisciplinary, involving not only the neurologist, but also family physicians and many other specialists, such as pulmonologist, rehabilitation medicine physician, speech therapist, dietitian and psychologist. The multidisciplinary approach should be aimed at relieving specific problems associated with the disability of single patients and improving their quality of life.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis (ALS), management, multidisciplinary approach
Management of patients with amyotrophic lateral sclerosis
CMI 2008; 2(3): 103-111

¹ Centro SLA, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Torino e ASO San Giovanni Battista di Torino

INTRODUZIONE

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa progressiva causata dall'interessamento selettivo e simultaneo del motoneurone corticale (I motoneurone) e di quello spinale o a partenza dai nuclei dei nervi cranici (II motoneurone). La causa della SLA è sconosciuta, anche se circa il 5-10% dei casi presenta una familiarità positiva per la malattia. La patologia presenta un decorso progressivo e inarrestabile, con potenziale coinvolgimento di tutti i gruppi muscolari (arti, tronco e distretto bulbare), e porta al decesso nella maggior parte dei casi in circa 2-4 anni, di solito a causa di progressiva insufficienza respiratoria e, più raramente, di grave denutrizione o polmonite *ab ingestis*.

La sua incidenza nei paesi occidentali è di circa 2,0-2,9 casi per 100.000 abitanti/anno, la prevalenza è di circa 8 casi per 100.000

abitanti [1]. La SLA è lievemente più comune nel sesso maschile (rapporto maschi-femmine = 1,2:1) e ha un picco di età di insorgenza nella settima decade.

Per tali caratteristiche cliniche questa patologia ha un impatto sulla vita del pazien-

Perché descriviamo questo caso?

A causa dell'esito fatale, della degenerazione progressiva e dell'assenza di cure, la SLA causa grandi difficoltà nella gestione sia da parte dei caregivers che del personale sanitario. È quindi importante evidenziare la necessità di un approccio multidisciplinare e di un'assistenza mirata a implementare, per quanto possibile, la qualità di vita del paziente, adottando tutte le terapie sintomatiche per curare il malato nella sua globalità

Corresponding author
Dott. Andrea Calvo
andrecalvo@hotmail.com

te e della famiglia quasi sempre devastante, causando grandi difficoltà nella gestione sia da parte dei *caregivers* che del personale sanitario: per questo motivo è importante una stretta collaborazione tra le varie figure professionali, in particolare il neurologo e il medico di famiglia.

CASO CLINICO

Paziente maschio di 45 anni, con anamnesi patologica remota non significativa, forte fumatore, affetto da lieve ipertensione arteriosa, venne sottoposto a ricovero in reparto di neurologia ospedaliera per alcuni accertamenti a causa della comparsa, avvenuta 4 mesi prima, di impaccio motorio nella dorsiflessione del piede destro, accompagnata da saltuari crampi e frequenti fascicolazioni; inoltre da circa 1 mese era comparsa ipostenia prossimale all'arto superiore destro con fascicolazioni.

Durante la degenza venne sottoposto a numerosi accertamenti, tra cui un accurato esame obiettivo neurologico che evidenziava fascicolazioni spontanee diffuse ai 4 arti, ipotrofia del muscolo trapezio destro, ipotrofia dei muscoli della gamba destra, ipostenia del muscolo tibiale anteriore e dell'estensore breve e lungo delle dita a destra, tale da causare una deambulazione steppante a destra, riflessi osteotendinei presenti e simmetrici anche in sede di ipotrofia.

Gli esami ematochimici rilevarono livelli di creatinfosfochinasi (CPK) elevati (560 U/l), mentre tutti gli altri valori risultarono nei limiti di norma, compresi gli ormoni tiroidei, i markers epatite B e C, i markers neoplastici, il dosaggio delle immunoglobuline sieriche e il dosaggio della vitamina E; la risonanza magnetica della colonna cervicale evidenziava un'ernia discale sottolegamentosa a livello di C6-C7 senza segni di mielopatia compressiva; all'elettromiografia (EMG) risultò un quadro di sofferenza neurogenica con denervazione in atto ai muscoli dei 4 arti; le prove di funzionalità respiratoria mostrarono un lieve quadro ostruttivo. Gli altri accertamenti strumentali eseguiti (TC torace ed ecografia addome e tiroide) risultarono negativi.

Sulla base del quadro clinico, dei segni all'EMG e dei livelli di CPK venne posta diagnosi di probabile SLA, e fu consigliato al paziente di recarsi per un'ulteriore valutazione presso il nostro Centro.

Alla prima valutazione si evidenziò, in più rispetto al ricovero precedente, presenza di riflesso masseterino e iniziali fascicolazioni linguali, senza chiara disartria né disfagia.

Il paziente fu poi sottoposto ad ulteriori accertamenti, in particolare risonanza magnetica dell'encefalo e della colonna lombosacrale, risultate negative, e ulteriori accertamenti ematochimici quali il dosaggio degli anticorpi anti Borrelia, un quadro immuno-reumatologico completo, il dosaggio della piombemia, tutti risultati nei limiti di norma; inoltre la ricerca genetica per le mutazioni della superossido dismutasi 1 (SOD1) e della malattia di Kennedy risultarono negative. Sulla base dell'età del paziente e della rapidità di progressione dei sintomi è stata eseguita una biopsia muscolare che evidenziava un quadro istologico di atrofia muscolare neurogena.

Sulla base del quadro clinico caratterizzato da sintomi e segni clinici ed elettromiografici di sofferenza diffusa del I e II motoneurone, anche nel distretto bulbare (riflesso masseterino e fascicolazioni linguali), livelli di CPK, e l'esclusione tramite gli esami laboratoristici e strumentali di patologie che potessero spiegare la degenerazione del I e II motoneurone, fu posta diagnosi di SLA definita, forma classica sporadica.

Il paziente venne quindi preso in carico dal nostro Centro e sottoposto a ulteriori valutazioni, tra cui visita fisiatrica per la prescrizione di ausili e di fisioterapia passiva e di mantenimento, visita dietologica e visita pneumologica. Inoltre iniziò ad assumere riluzolo.

Il quadro clinico ebbe poi un'inesorabile progressione, con comparsa di dispnea da sforzo e in clinostatismo, che rese necessario l'utilizzo della ventilazione non invasiva (NIV), con iniziale beneficio clinico, specie durante la notte; inoltre l'ipostenia ai 4 arti mostrò andamento rapidamente ingravescente, causando nell'arco di pochi mesi tetraplegia completa. Insieme alla perdita delle funzioni motorie spinali comparvero, seppur meno rapide per progressione, disfagia, disartria e disfonia.

Durante questo periodo il paziente venne seguito domiciliariamente, attivando l'assistenza domiciliare integrata (ADI), e grazie alla collaborazione tra il neurologo del centro SLA e il medico di base.

Il paziente è poi stato sottoposto, a causa di un peggioramento ulteriore dei sintomi bulbari, a gastrostomia percutanea, utilizzan-

do la metodica per via radiologica (PRG) e posto in nutrizione enterale.

Le condizioni cliniche del paziente si sono mantenute stazionarie per circa due mesi, durante i quali però è comparsa una grave sindrome ansioso-depressiva reattiva, che ha reso necessario l'utilizzo di farmaci antidepressivi e benzodiazepine. Tale sintomatologia è peggiorata quando sono comparsi deficit dei muscoli della motilità oculare estrinseca, che hanno reso ulteriormente difficile la comunicazione del paziente con l'esterno, comunicazione che era possibile in un primo tempo con ausili comunicativi a bassa tecnologia (tabelle trasparenti e campanello utilizzabile con il movimento del capo) e poi con un sistema di *eye tracking*.

L'insufficienza respiratoria mostrò un graduale peggioramento rendendo necessario l'aumento delle ore di ventilazione fino al momento in cui il paziente decise, dopo lunga e accurata comunicazione, di non essere sottoposto a tracheostomia e quindi a ventilazione invasiva assistita.

Venne quindi instaurata domiciliariamente (con il supporto del personale dell'ADI e del medico di famiglia), secondo le linee guida europee sul management del paziente affetto da SLA [2], una blanda sedazione con l'utilizzo di benzodiazepine e oppioidi a basse dosi, che alleviarono l'ansia e ridussero la dispnea, fino al momento del decesso per carbonaricosi.

PROCESSO DIAGNOSTICO

La diagnosi della SLA in presenza di una storia di malattia e di una sintomatologia tipica è normalmente considerata relativamente agevole. Come per le altre patologie neurodegenerative, non esistono marcatori diagnostici specifici, pertanto il processo di diagnosi differenziale può risultare difficoltoso. Quindi, ancora oggi, il ritardo diagno-

Presenza di	Segni di degenerazione del II motoneurone (clinici, neurofisiologici o neuropatologici), di evidenza clinica di degenerazione del I motoneurone, di progressione anamnestica od obiettiva di sintomi o segni con diffusione nello stesso o in altri distretti
Esclusione di	Altre patologie in grado di spiegare la degenerazione del I e II motoneurone (sulla base di dati neurofisiologici o neuropatologici) e di altri processi patologici evidenziabili agli esami neuroradiologici, in particolare l'eventuale presenza di sintomi e segni sensitivi, disturbi sfinterici, disturbi visivi, segni e sintomi disautonomici, disfunzioni dei gangli della base, demenza tipo Alzheimer e sindromi simil-SLA

stico medio dall'esordio dei sintomi è elevato e può arrivare a 18 mesi [3], così come il rischio di errori diagnostici, che possono causare conseguenze dannose come terapie inadeguate o scorrette (ad es., interventi sulla colonna per diagnosi di canale stretto cervicale) [4]. Giungere a una diagnosi corretta di SLA è importante non solo per poter iniziare prima possibile il trattamento neuroprotettivo, ma soprattutto per l'approccio psicologico del paziente alla malattia.

Secondo i criteri diagnostici internazionali (criteri di El Escorial rivisti) [5] la diagnosi di SLA si basa sulla presenza di segni e sintomi clinici di degenerazione del primo e secondo motoneurone, sulla progressione temporale dei segni e dei sintomi e sull'esclusione di altre cause di malattia, mediante indagini elettrodiagnostiche, di neuroimmagini e di laboratorio (Tabella I). Occorre pertanto porre estrema attenzione nell'escludere tutte le forme che possono simulare la SLA, anche perché molte di esse sono trattabili. In generale, la comparsa di sintomi atipici o un decorso inatteso sono i più importanti segnali che suggeriscono un errore diagnostico o una diagnosi diversa [6].

Il processo diagnostico della SLA deve includere, oltre a un'accurata anamnesi e un approfondito esame obiettivo, un esame elettromiografico, con valutazione di

Tabella I

Diagnosi di SLA secondo i criteri di El Escorial rivisti [5]

SLA clinicamente definita	Segni di MNS e MNI in tre regioni
SLA clinicamente definita, con conferma di laboratorio	Segni di MNS e MNI in una regione e il paziente è portatore di una mutazione genetica patogena per la SLA
SLA clinicamente probabile	Segni di MNS e MNI in due regioni con alcuni segni di MNI rostrali ai segni del MNI
SLA clinicamente probabile, con conferma di laboratorio	Segni di MNS in uno e più regioni e segni di MNI definiti dall'EMG in almeno due regioni
SLA clinicamente possibile	Segni di MNS e MNI in una regione, o segni di MNS in almeno due regioni, o segni di MNS e MNI in due regioni senza segni di MNS rostrali ai segni del MNI

Tabella II

Classificazione di El Escorial rivista: livelli di certezza diagnostica [5]

MNI = motoneurone inferiore;
MNS = motoneurone superiore

<p>Come Il processo della comunicazione</p>	<p>Luogo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tranquillo, confortevole, in condizioni di privacy • Parlare di persona • Disporre di una quantità di tempo sufficiente per non dover procedere troppo in fretta • Evitare le interruzioni • Mantenere il contatto visivo e sedere vicino al paziente
	<p>Struttura</p>	
<p>Partecipanti</p>		
<p>Come parlare</p>		
<p>Che cosa Il contenuto della comunicazione</p>	<p>Linguaggio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Far partecipare le persone significative per il paziente, se questi è d'accordo • In modo empatico: con calore, partecipazione e rispetto • Mantenere il ritmo del paziente; permettergli di condurre la comunicazione
	<p>Che cosa dire</p>	
	<p>Rassicurazione</p>	

Tabella III
Modalità e contenuto della comunicazione delle notizie nelle malattie neurologiche croniche. Modificato da [9]

muscoli degli arti superiori e inferiori, del distretto cranico e del tronco, e un esame elettroencefalografico, con valutazione dei principali nervi motori e sensitivi degli arti. Inoltre, è necessario eseguire una serie di esami ematochimici necessari per la diagnosi differenziale [2].

I criteri diagnostici di El Escorial rivisti includono anche la definizione di livelli di certezza diagnostica (Tabella II), che sono stati ideati per essere utilizzati nell'ambito di trial clinici, benché spesso vengano usati anche nella pratica clinica di routine. Tuttavia i livelli diagnostici di EL Escorial sono stati aspramente criticati perché troppo restrittivi e perché portano all'esclusione di circa il 20-30% dei pazienti con SLA dall'accesso ai trial controllati [7].

MANAGEMENT TERAPEUTICO

Pur in assenza di una terapia eziologica risolutiva, la SLA è una malattia assolutamente curabile, e gli obiettivi della presa in carico terapeutica sono il miglioramento o il mantenimento della qualità di vita del paziente.

Comunicazione della diagnosi

La comunicazione delle "cattive notizie" è il primo momento terapeutico, in cui tra l'altro inizia l'alleanza terapeutica tra medico

e paziente [8]. Quando si sottovaluta questa fase le conseguenze possono avere effetti devastanti sul paziente e sulla famiglia, causando un senso di abbandono e impedendo il rapporto neurologo-paziente. Sono stati identificati alcuni paradigmi, linee di comportamento e consigli per la comunicazione delle cattive notizie, che considerano sia la modalità della comunicazione sia il suo contenuto [9] (Tabella III).

Multidisciplinarietà

Sia la diagnosi sia la gestione dei pazienti affetti da SLA possono essere eseguiti sul territorio o in centri specializzati multidisciplinari, in cui vari specialisti esperti della malattia lavorano insieme, talora raggiungendo l'obiettivo dell'interdisciplinarietà.

Secondo alcuni studi la sopravvivenza dei pazienti seguiti nei centri specializzati è maggiore di quella dei pazienti seguiti da neurologi generali, indipendentemente da altri fattori prognostici, quali la durata di malattia, l'esordio bulbare e la rapidità di progressione clinica, forse perché nei centri specializzati vi è una migliore utilizzazione della ventilazione non invasiva, delle tecniche nutrizionali e delle cure palliative [10,11]. Inoltre il numero di ricoveri e la loro durata sono significativamente ridotti fra i pazienti afferenti ai centri multidisciplinari, con una conseguente riduzione dei costi [11].

Genetica

Circa il 5-10% dei casi di SLA ha una base genetica. Sono stati identificati alcuni geni le cui mutazioni possono causare la malattia, la prima delle quali è stata identificata nel gene che codifica per la superossido dismutasi 1 (SOD1) (20-25% dei casi familiari); altri geni implicati con certezza sono il gene che codifica per la VAMP/synaptobrevin-associated membrane protein B (VAPB), quello per la senatassina (SETX) e il gene ALS 2 (alsina). Purtroppo ad oggi in oltre il 75% delle forme familiari di SLA non è ancora nota la mutazione causale. Il *conselling* genetico dovrebbe essere eseguito nei casi a esordio giovanile, in quelli con caratteristiche cliniche atipiche e in tutti quelli con familiarità nota.

Terapia eziologica, neuroprotettiva e neurotrofica

Non esiste ancora una terapia eziologica della SLA. Il riluzolo, che agisce riducendo l'accumulo extracellulare di glutammato attraverso una diminuzione del rilascio di questo neurotrasmettitore, è l'unico farmaco approvato per il trattamento della malattia, poiché avrebbe un effetto neuroprotettivo [12]. Altri farmaci avrebbero un effetto neuroprotettivo aspecifico, in particolare gli antiossidanti, quali la vitamina E.

Negli ultimi anni sono stati sperimentati numerosi farmaci per il trattamento della SLA, con risultati purtroppo negativi. Sono attualmente in corso numerosi trial terapeutici farmacologici con diverse molecole e sperimentazioni con terapie innovative, quali vari tipi di cellule staminali (cellule mesenchimali, embrionali, ematopoietiche, del cordone ombelicale) e fattori di crescita con potenziale effetto neurotrofico; questi ultimi studi, tuttavia, sono per ora quasi esclusivamente limitati alla fase preclinica.

Terapia sintomatica

Le cure palliative non sono più intese solo come le cure di fine vita, ma più in generale sono il complesso di terapie sintomatiche per curare il malato nella sua globalità. Ogni sintomo associato alla SLA prevede delle possibilità di gestione terapeutica più o meno efficaci.

La **scialorrea** è trattabile e, sebbene le evidenze scientifiche vengano da studi condotti su altre patologie, amitriptilina è considerato il farmaco di prima scelta. Altri farmaci pro-

posti sono atropina, glicopirrolato (non in commercio in Italia), scopolamina e benztropina. La tossina botulinica di tipo A, iniettata nelle ghiandole salivari, è in grado di ridurre la scialorrea nei pazienti con SLA, ma ha un effetto temporaneo e può indurre gravi effetti collaterali, come ipostenia dei muscoli del collo e del massetere. È stata anche proposta la radioterapia sulle ghiandole parotidi, sottolinguali e sottomandibolari con risultati promettenti in studi preliminari.

Le **secrezioni bronchiali mucose** sono difficilmente eliminabili ed estremamente fastidiose, in particolare nei pazienti con insufficienza respiratoria. Per liberare le alte vie respiratorie può essere sufficiente utilizzare aspiratori meccanici, ma per le basse vie respiratorie tali ausili non sono sfruttabili. Possono essere utili, oltre ai farmaci sopra elencati per la scialorrea, i mucolitici e i broncodilatatori anticolinergici. Senza dubbio, l'ausilio più utile attualmente disponibile per liberare le vie aeree dalle secrezioni in caso di tosse inefficace è l'insufflator-exsufflator, un'apparecchiatura che consente la tosse assistita [13].

La **labilità emozionale** di tipo pseudo-bulbare, o incontinenza emotiva, può essere un sintomo socialmente invalidante ed è presente in circa un quarto dei pazienti. Nella pratica clinica i farmaci più utili sono gli antidepressivi serotoninergici, che spesso sono efficaci sin dalla prima somministrazione. Di recente uno studio ha dimostrato l'efficacia del destrometorfano. Talora sono utilizzabili con successo basse dosi di neurolettici atipici.

I **crampi** possono essere un sintomo precoce e fastidioso. Il chinino solfato, alla dose di 125-250 mg una o due volte al giorno, può risultare molto efficace ed è ben tollerato. Sono anche utilizzati, con risultati incostanti, magnesio, carbamazepina, fenitoina, verapamil e gabapentin.

Le **fascicolazioni** sono un sintomo molto comune nella SLA, e nella maggior parte dei casi non sono disturbanti per il paziente. Raramente, se molto frequenti e persistenti, possono richiedere un trattamento. Farmaci utili possono essere il chinino solfato, la carbamazepina, la fenitoina e il magnesio cloruro o solfato.

La **spasticità** in alcuni pazienti è il sintomo più invalidante. La terapia fisica è di prima scelta nel tentare di ridurre l'ipertono piramidale nella SLA. Fra i farmaci, nella pratica clinica si sono mostrati efficaci baclofen (25-75 mg/die), tizanidina (6-24

mg/die), memantina (10-60 mg/die), dantrolene sodico (25-100 mg/die) e diazepam (10-30 mg/die). Baclofen intratecale potrebbe essere utile in pazienti allettati con gravissima spasticità farmacoresistente. Per trattare la spasticità degli arti e dei muscoli assiali è stata anche usata la tossina botulinica di tipo A.

I **disturbi dell'umore e d'ansia** specie di tipo reattivo sono molto frequenti e vanno riconosciuti e trattati. L'ansia è generalmente più grave nella fase di diagnosi e successivamente nelle fasi avanzate di malattia, in particolare quando insorge l'insufficienza respiratoria. Non è controindicato trattare l'ansia dei pazienti affetti da SLA con benzodiazepine. I farmaci antidepressivi più utilizzati sono amitriptilina e gli SSRI. Il sostegno psicologico è spesso estremamente utile per i pazienti con SLA e i loro *caregivers*, in varie forme (sostegno individuale, gruppi di autoaiuto, corsi di formazione per i pazienti e le famiglie).

L'**insonnia** è un sintomo comune nella SLA ed è dovuto a diverse cause, come il dolore muscoloscheletrico, l'insufficienza respiratoria, l'incapacità di cambiare posizione durante il sonno, le fascicolazioni e i crampi muscolari e i disturbi emozionali e psicologici. In primo luogo è necessario curare la causa scatenante. Ovviamente si può intervenire sul sonno direttamente utilizzando farmaci come zolpidem, amitriptilina, difenidramina e anche benzodiazepine.

Il **dolore** è un sintomo non direttamente causato dalla patologia, ma indirettamente dovuto all'ipomotilità. Il più comune dolore è quello da periartrite della spalla, che è legato all'immobilità articolare e dovrebbe essere prevenuto con la mobilizzazione articolare e ripetuti cambi di posizione del paziente; frequenti sono anche i dolori ai glutei e agli arti inferiori. Il trattamento si basa su farmaci antinfiammatori non steroidei e soprattutto sulla fisioterapia passiva. È possibile usare gli oppioidi se i farmaci non narcotici risultano inefficaci.

Meno frequentemente è necessario gestire sintomi quali **reflusso gastroesofageo**, dovuto a indebolimento del diaframma e dello sfintere esofageo inferiore, che può rispondere ad agenti propeptici (ad es. metoclopramide e domperidone) e antiacidi; l'**edema delle estremità**, dovuto a ridotta vis a tergo per l'ipotonia e la ridotta attività muscolare con conseguente riduzione del ritorno venoso e ristagno ematico periferico, che si può trattare sollevando gli arti in posizione

di scarico, con la fisioterapia e con le calze elastiche; lo **spasmo laringeo** (improvvisa chiusura in adduzione delle corde vocali, indotto da diversi stimoli, come emozioni, aspirazione di liquidi, reflusso gastroesofageo), che di solito recede spontaneamente in pochi secondi, ma che può essere trattato con antistaminici o antiacidi, e la **stipsi**, che è consigliabile trattare con clisteri di diversa entità, rispetto all'uso di lassativi di vario genere.

Respirazione

Il parametro vitale a rischio nella SLA è la respirazione, a causa dell'interessamento della muscolatura respiratoria (diaframma e muscoli della cassa toracica) con conseguente sviluppo di insufficienza respiratoria, spesso complicata da fenomeni di aspirazione acuti o polmoniti da cibo, per la concomitante presenza di deficit delle funzioni bulbari [14]. È estremamente importante individuare precocemente la comparsa di disturbi respiratori, grazie alla conoscenza di segni clinici indiretti, quali la sonnolenza diurna e la cefalea al risveglio (entrambi segni di deficit respiratorio nelle ore notturne), la sensazione di confusione o rallentamento mentale, od ovviamente dei segni clinici diretti quali la dispnea sotto sforzo o nel corso della fonazione. Le prove di funzionalità respiratoria includono la spirometria, che dovrebbe essere eseguita già all'inizio della malattia, meglio con maschera, con follow-up ogni 6 mesi; tra i parametri spirometrici è importante valutare la capacità vitale (VC) e la *sniff nasal pressure* (SNP) [14]. La saturimetria notturna può rilevare disturbi ventilatori notturni e può essere eseguita domiciliariamente. Fondamentale è l'emogasanalisi arteriosa, in particolare la pCO_2 , sia per la diagnosi che per monitorare la progressione del danno respiratorio e instaurare le opportune terapie.

Nelle fasi iniziali, in presenza di un'insufficienza respiratoria restrittiva di grado lieve, è utile la fisioterapia respiratoria per mantenere la ventilazione del parenchima polmonare e favorire l'eliminazione delle secrezioni.

Con il procedere dell'insufficienza respiratoria, il supporto con metodiche di ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV) si è dimostrato utile nel miglioramento della qualità di vita e anche nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti [15,16]. Non vi sono tuttavia evidenze scien-

tifiche relative al tempo di inizio e ai criteri clinici di somministrazione della NIPPV, seppure sono proposti dei criteri indicativi (Tabella IV). La NIPPV può essere precritta a seconda della gravità del quadro clinico a intermittenza diurna, solo notturna, o diurna e notturna. Tale metodica è però destinata in fase avanzata a essere utilizzata in maniera continuativa e pone la necessità di proporre al paziente la ventilazione invasiva via tracheostomia; ciò avviene soprattutto quando i pazienti non hanno più riserva respiratoria, non tollerano più l'uso del ventilatore non invasivo, non riescono a cooperare con il ventilatore a causa dei sintomi bulbari o presentano un aumento eccessivo e non controllabile delle secrezioni.

Per evitare procedure d'urgenza, la pianificazione, la comunicazione e le direttive del paziente in relazione alla tracheostomia dovrebbero essere svolte prima della comparsa di grave insufficienza respiratoria [15,17]; la scelta del paziente e della sua famiglia dipendono da molti fattori, in particolare i valori personali, la situazione della famiglia, aspetti emozionali. Il paziente che scelga di essere sottoposto a tracheostomia deve essere seguito domiciliariamente da medici specializzati in cure palliative [6]. La ventilazione invasiva può aumentare la sopravvivenza per molti anni, può essere ben tollerata e accettata dai pazienti e dai loro *caregivers* e talora può migliorare la qualità della vita; tuttavia in altri casi può avere un impatto emozionale e sociale devastante sui pazienti e i loro *caregivers* [17].

Nutrizione

La disfagia, spesso, è sintomo conclamato, con di solito prevalente compromissione per i liquidi, ma talora è subdola, ed è sospettabile quando siano riferiti episodi di soffocamento durante il pasto, calo ponderale, scialorrea, o siano evidenti segni di ipofunzione del velo palatino e della lingua; oltre alla valutazione clinica sono importanti metodiche strumentali quali la laringoscopia con prove al blu di metilene e la videofluorografia.

La gestione della disfagia inizialmente si basa su una coordinazione tra dietologi e foniatristi, che forniscono norme dietetiche e tecniche di deglutizione facilitata, anche attraverso una presa in carico logopedica [18,19]. A seconda della gravità del quadro clinico verranno consigliati integratori e addensanti dei liquidi o bevande gelificate, fino alla necessità di una nutrizione

Sintomi correlati a debolezza dei muscoli respiratori	Almeno uno dei seguenti: <ul style="list-style-type: none"> • dispnea • ortopnea • sonno disturbato, non a seguito di dolore • cefalea al risveglio • riduzione della concentrazione • perdita di appetito • eccessiva sonnolenza diurna (punteggio ESS > 9)
Segni di debolezza dei muscoli respiratori	<ul style="list-style-type: none"> • FVC < 80% o SNP < 40 cmH₂O • Presenza di almeno uno dei seguenti fattori: <ul style="list-style-type: none"> • significativa desaturazione notturna misurata mediante ossimetria • pCO₂ > 6,5 Kpa all'emogasanalisi arteriosa eseguita al risveglio

enterale, che può essere eseguita mediante tre metodiche: la gastrostomia endoscopica percutanea (PEG), la gastrostomia radiologica percutanea (PRG/RIG) e il sondino nasogastrico (SNG).

Sono stati proposti alcuni criteri di indicazione alla nutrizione enterale, elencati nella Tabella V. La PEG è la metodica più utilizzata, migliora lo stato nutrizionale, la qualità della vita e la sopravvivenza e riduce il rischio di polmonite da aspirazione

- Disfagia sintomatica con frequenti episodi di soffocamento
- Perdita di peso superiore al 10% rispetto al peso in buona salute
- Indice di massa corporea inferiore a 18,5
- Disidratazione
- Aumento della durata dei pasti o interruzione prematura del pasto a causa di episodi di soffocamento o eccessiva fatica del paziente

[19,20]. La PEG ha dei rischi nei pazienti con iniziale insufficienza respiratoria poiché richiede una blanda sedazione; le linee guida consigliano di eseguire la PEG prima che la VC scenda al di sotto del 50% del predetto e il peso scenda al di sotto del 10% del peso in buona salute [18,20,21]; tuttavia l'uso della ventilazione non invasiva consente l'esecuzione della PEG anche in soggetti con insufficienza respiratoria relativamente grave [22].

Le ultime linee guida consigliano il posizionamento della PRG/RIG, poiché non è necessaria la sedazione ed è eseguibile in pazienti con insufficienza respiratoria e che presentano condizioni generali scadenti [23,24]; tuttavia la PRG/RIG non è disponibile in tutti i centri.

Il SNG è meno invasivo, ma presenta numerosi svantaggi che ne limitano l'uso, in particolare problematiche di decubito [23].

Tabella IV

Criteri per l'indicazione alla ventilazione non invasiva. Modificata da [14]

ESS = Epworth Sleepiness Score

Tabella V

Criteri per l'indicazione alla nutrizione enterale. Modificata da [28]

Comunicazione

Eccetto i rari casi con demenza fronto-temporale, i pazienti con SLA non sviluppano disturbi del linguaggio, ma possono perdere la possibilità di comunicare, in particolare per la comparsa di disartria. Questo evento nella sua progressione ha un impatto devastante sulla qualità della vita dei pazienti e dei loro *caregivers*, peggiorando significativamente anche la cura e l'assistenza [25].

Per la gestione della disartria deve essere garantita la presa in carico logopedica che ha il compito di pianificare gli interventi di comunicazione aumentativa alternativa, ai vari livelli di compromissione, fino alla comparsa dell'anartria: il livelli di intervento passano dai gradi di ausili a bassa tecnologia (tabelle alfabetiche, campanelli), media tecnologia (tastiere alfabetiche), alta tecnologia (computer a comando tattile) e altissima tecnologia (interfacce cervello-computer [BCI], sistemi di *eye tracking*).

Cure di fine vita

Già durante il processo diagnostico deve essere pianificato un approccio palliativo [26], in modo tale che i pazienti e i *caregivers* possano avere a disposizione gli eventuali

strumenti di assistenza multidisciplinare anche a livello domiciliare. Qualora il paziente abbia scelto di non essere sottoposto a manovre rianimatorie, l'obiettivo della palliazione è quello di ottimizzare la qualità della vita del paziente e dei suoi parenti, alleviando le sofferenze fisiche e psicologiche, fornendo supporto psicologico, emozionale e spirituale, consentendo e accompagnando il paziente verso la morte, libero da sofferenze, e supportando la famiglia [27].

Le scelte del paziente in fase terminale sulle possibili alternative di supporto respiratorio per ovviare alla dispnea e al deficit ventilatorio, dovrebbero essere discusse almeno ogni 6 mesi, tenendo conto delle sue inclinazioni spirituali e religiose [6].

I sintomi della dispnea e del dolore possono essere attenuati con l'utilizzo di oppioidi da soli o in combinazione con benzodiazepine per l'ansia da dispnea; lo stato confusionale e l'agitazione psicomotoria dovuta all'ipercapnia necessitano talora neurolettici, in particolare la clorpromazina. Solo in presenza di ipossia sintomatica (ostruzione da focolaio, o pregressa BPCO) è consentito l'uso di ossigenoterapia, per l'effetto inibente sulla frequenza respiratoria, ponendo cautela qualora siano stati somministrati oppioidi.

BIBLIOGRAFIA

1. Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS). Incidence of ALS in Italy. Evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001; 56: 239-44
2. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence-based review with good practice points. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921-38
3. Chiò A. ISIS survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246(Suppl. 3): III1-5
4. Belsh JM, Schiffman PL. Misdiagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2301-5
5. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-9
6. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Arch Neurol* 2000; 57: 109-13
7. Traynor BJ, Codd MB, Corr B et al. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to El Escorial and Airlie House diagnostic criteria. A population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1171-6
8. Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 160 (Suppl.1): S127-S133
9. Ptacek JT, Eberhardt TL. Breaking bad news: a review of the literature. *JAMA* 1996; 276: 496-502

10. Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effects of a multidisciplinary ALS clinic on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1258-61
11. Chiò A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of ALS tertiary centres on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 6-11
12. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V et al. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 585-91
13. Polkey MI, Moxham J. Cough augmentation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003; 61: 1285-7
14. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A et al. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 70: IV32-IV47
15. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinnear W, Oliver D, Leigh N, Ampong MA. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2006; 7: 5-15
16. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140-7
17. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996; 139: 123-8
18. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52: 1311-23
19. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 91-6
20. Mathus-Vliegen LM, Louwse LS, Merkus MP, Tytgat GN, Vianney de Jong JM. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 463-9
21. Chiò A, Finocchiaro E, Meineri P, et al. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Neurology* 1999; 53: 1123
22. Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, McCluskey L. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* 2002; 58: 485-7
23. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 72-83
24. Chiò A, Galletti R, Finocchiaro C et al. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 645-7
25. Cobble M. Language impairment in motor neurone disease. *J Neurol Sci* 1998; 160: S47-52
26. Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001; 19: 829-47
27. Oliver D, Borasio GD, Walsh D (a cura di). Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. Oxford: Oxford University Press, 2000
28. Chiò A, Ghiglione P, Calvo A. Diagnosi e terapia della sclerosi laterale amiotrofica. *La Neurologia Italiana* 2006; 7: 8-16