



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA  
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Clinica  
Neurologica

DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE MEDICO-CHIRURGICHE  
DELLA COMUNICAZIONE E DEL COMPORTAMENTO  
Sezione di CLINICA NEUROLOGICA  
Direttore: Prof. Enrico Granieri



# SLA: sclerosi laterale amiotrofica

AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS  
SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE  
AMYOTROPHE LATÉRALE SKLEROSE  
ESCLEROSIS LATÉRAL AMIOTRÓFICA  
AMYOTROFISK LATERALSKLEROS  
筋萎縮性側索硬化症  
AMYOTROFISCHE LATÉRAALSCLEROSE  
SCLEROSI LATÉRALE AMIOTRÓFICA  
MALADIE DE CHARCOT  
DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR  
التصلب الجانبي الضموري  
LOU GEHRIG'S DISEASE  
GALAR ON NEARÓIN LUADRAIGH  
ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

***Jean-Martin Charcot  
was the first to describe***

***ALS***

***in 1874***



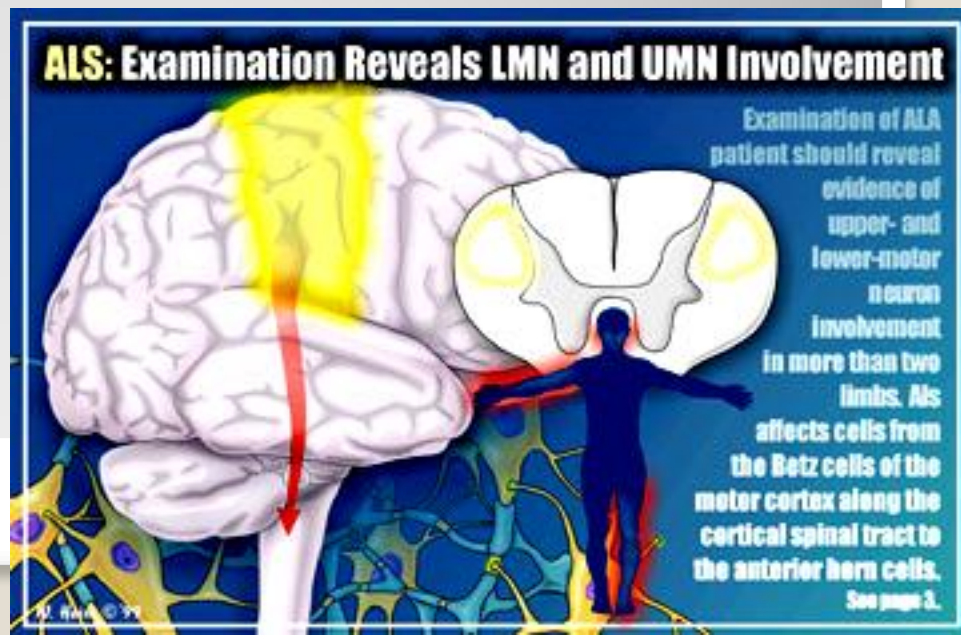
Photo courtesy of the Bibliothèque Charcot,  
Hôpital Salpêtrière, Paris

# SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA

- La SLA è una patologia degenerativa a carico del sistema di moto, che coinvolge sia la componente periferica che centrale (I° e II° motoneurone), in modo esclusivo.

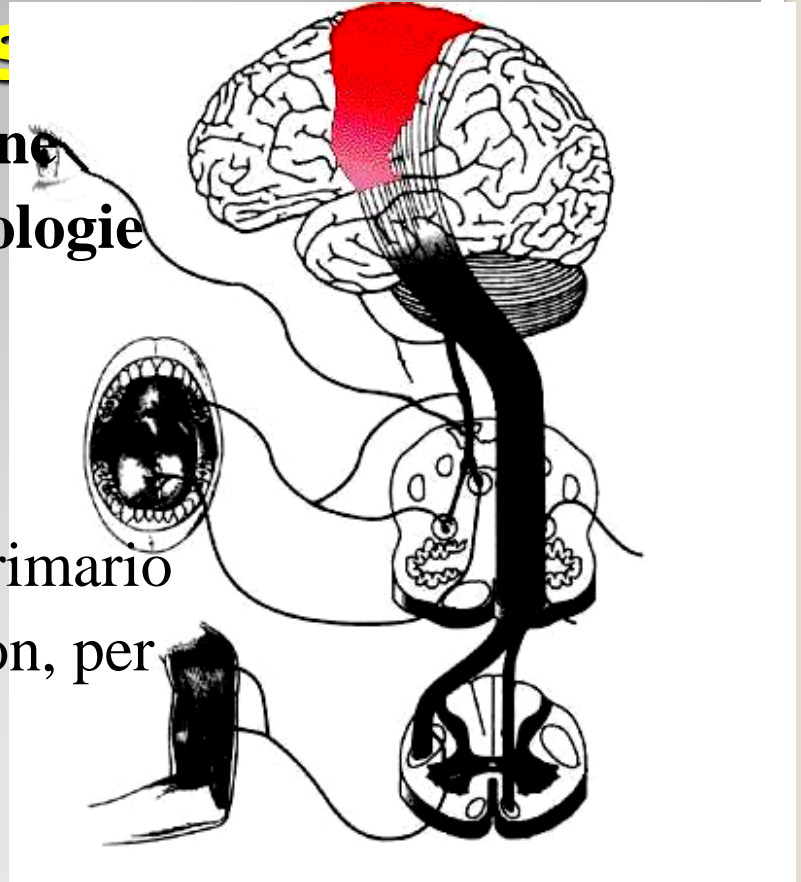
## Malattie del motoneurone

Eziopatogenesi poco compresa, tanto che la sclerosi laterale amiotrofica "classica" viene definita "primaria" o "idiopatica". Solo nel 5-10% è familiare.



# Motor Neuron Disease

- "Motor neuron disease" è un termine generico utilizzato per indicare patologie caratterizzate dalla distruzione di neuroni motori nel midollo spinale, tronco dell'encefalo o entrambe.
- Nel processo degenerativo il danno primario è localizzato inizialmente al perikaryon, per distinguerlo da quello localizzato nell'assone periferico, tipico delle neuropatie.
- Questa ampia categoria include malattie ad esordio infantile, giovanile, adulto e disordini ereditari, sporadici, e acquisiti.





# MALATTIE DEGENERATIVE SYSTEMICHE

Inclusi numerosi processi morbosi, aventi in comune alcuni caratteri distintivi:

- SISTEMATICITÀ DELLE LESIONI
- DEGENERAZIONE PRIMARIA DEI SISTEMI
- EZIOLOGIA IGNOTA
- DECORSO CRONICO PROGRESSIVO.

# MALATTIE DEGENERATIVE SISTEMICHE

Colpiti tutti i neuroni di uno stesso sistema, con identiche proprietà funzionali (e forse identiche caratteristiche chimico-metaboliche), si ritiene che alla base delle malattie degenerative stia una specifica lesione biochimica (enzimatica?) che mette tutto il sistema in una condizione di labilità, di vulnerabilità, di predisposizione alla malattia (**questa tendenza intrinseca alla malattia del sistema neuronico è stata chiamata PATOCLISI da Vogt nel 1927**).

## **La malattia si realizza effettivamente**

a) perché il sistema subisce l'aggressione di agenti patogeni estrinseci aspecifici e variabili da caso a caso, oppure

b) perché a causa della sua labilità il sistema va incontro senza interventi esterni, ad una senescenza precoce (**ABIOTROFIA**)

# Le principali malattie degenerative

## **A. Malattie della corteccia cerebrale (Demenze degenerative)**

1. M. di Alzheimer
2. M. di Pick
3. Altre demenze degenerative

## **B. Malattie dei gangli della base (Malattie degenerative extrapiramidali)**

1. M. di Parkinson e Parkinsonismi atipici
2. M. di Huntington
4. Distonia musculorum deformans

## **C. Atassie ereditarie (Degenerazioni spino-cerebellari)**

1. M. di Friedrich ed altre eredoatassie infantili
2. Eredoatassie tardive

## **D. Malattie del sistema motorio**

1. Sclerosi laterale amiotrofica
2. Amiotrofie spinali
3. Paraparesi spastica familiare

## **E. Malattie dei nervi periferici (Neuropatie degenerative ereditarie)**

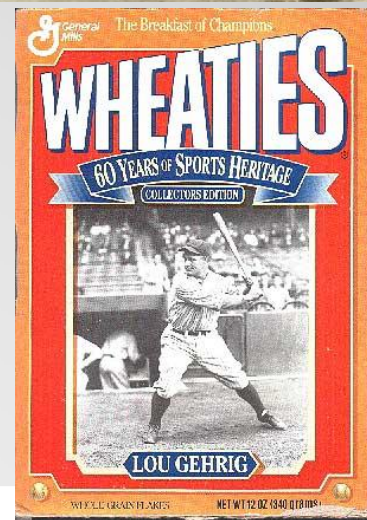
1. M. di Charcot-Marie (amiotrofia peroneale)
2. M. di Déjèrine-Sottas
3. Acropatia ulcero-mutilante familiare



Stephen Hawking



Lou Gehrig





# SLA e calciatori

## Signorini e Borgonovo e altri



Signorini	Genoa		Milan	Borgonovo

Dal punto di vista epidemiologico è utile distinguere tre forme di malattia:

- **SLA sporadica classica,**
- **SLA familiare,**
- **SLA del Pacifico Occidentale.**

Sebbene simili dal punto di vista clinico (Mulder, 1986), queste forme differiscono per distribuzione epidemiologica, patologia e probabilmente patogenesi.



# PRACTICAL CLASSIFICATION OF ALS

---

## *Sporadic ALS*

- Classic ALS
- Progressive muscular atrophy
- Primary lateral sclerosis
- Progressive bulbar palsy

## *Familial ALS*

- Autosomal dominant
  - Superoxide dismutase (*SOD1*) missense mutation
  - *Non-SOD1* types
- Autosomal recessive
  - Chronic juvenile ALS (Tunisia)

## *Western Pacific ALS-Parkinsonism-Dementia Complex*

## *Juvenile ALS with Intracytoplasmic Inclusions*

## *ALS-Like Motor Neuron Diseases with Definable Causes*

- Polyradiculopathy and myelopathy
- Post-polio syndrome
- Motor neuropathy with multifocal conduction block, anti-GM1 antibody, or both
- Motor neuron disease with gammopathy or paraproteinemia
- Heavy metal intoxication
- Hexosaminidase-A deficiency
- Paraneoplastic motor neuronopathy syndrome
- Syringomyelia and syringobulbia

---

**Source:** Adapted from Hudson, AJ: Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical evidence for differences in pathogenesis and etiology. In Hudson, A (ed): Amyotrophic Lateral Sclerosis. University of Toronto Press, Toronto, 1990, pp 108–143.

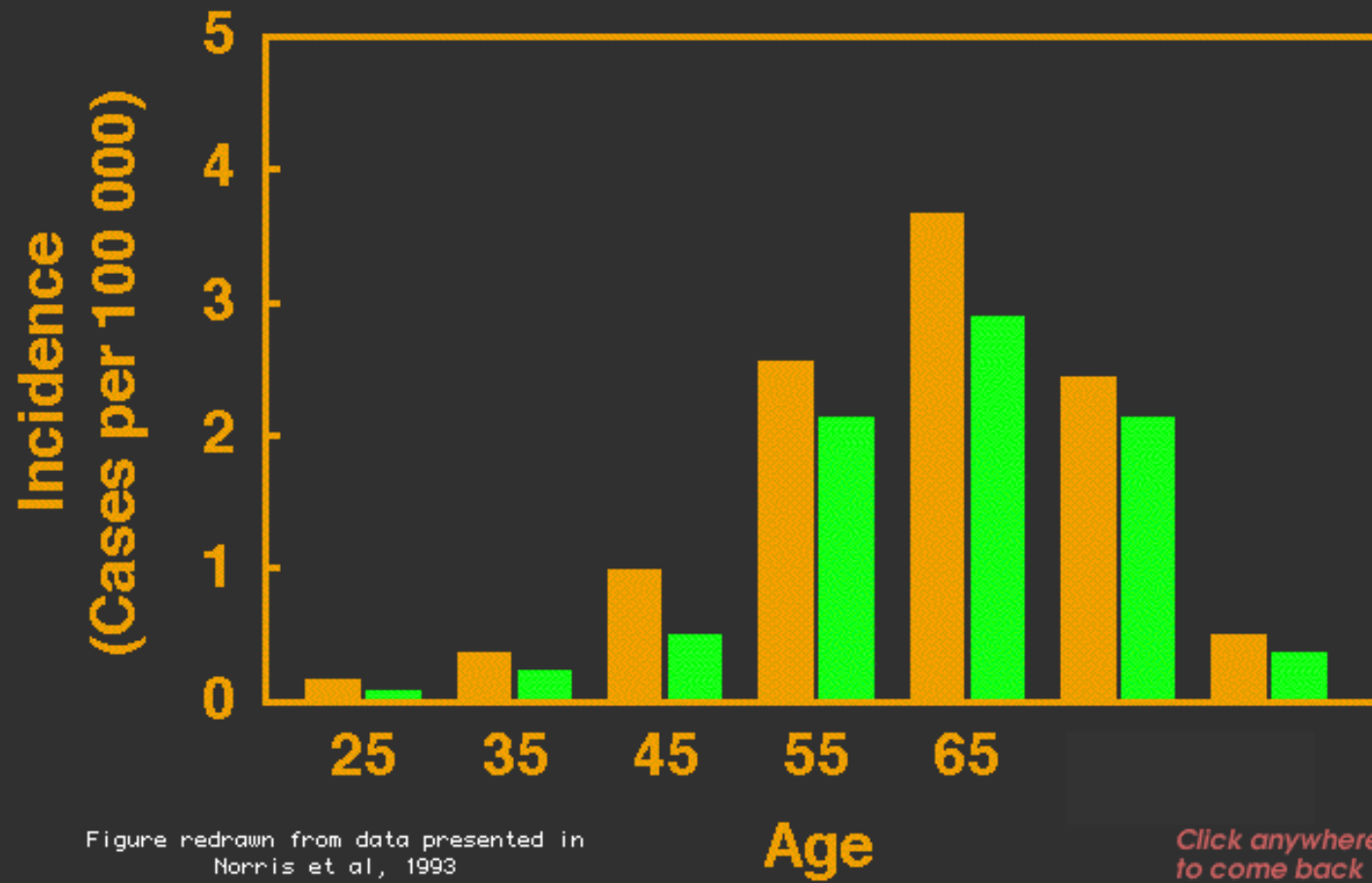


Tabella 1. Tasso di incidenza della SLA per le classi di età fra 45 e 75, aggiustato sulla popolazione USA del 1990, negli studi prospettici basati sulla metodica di registro.

Area	Anni	Popolazione	Incidenza 45-75 (IC 95%)	Rapporto M:F
Scozia	1989	5.035.515	5,2 (4,1-6,4)	1,8:1
Irlanda	1995-1997	3.626.087	6,0 (5,1-6,9)	1,3:1
Washington State	1990-1995	2.589.164	5,5 (4,7-6,4)	1,1:1
Piemonte	1995-1996	4.418.503	5,4 (4,6-6,3)	1,3:1
Puglia	1998-1999	4.086.613	4,2 (2,6-5,7)	1,6:1
Lombardia	1998-2002	4.947.554	4,2 (3,4-5,1)	1,3:1



This graph shows the relationship between incidence and age of onset of ALS. The yellow bars represent males and the green bars females. Peak incidence occurs in the sixth decade, and decreases thereafter. At all ages, incidence is higher in males than in females.



**Tabella 2. Sintesi degli studi caso controllo che hanno valutato il rapporto fra SLA e attività sportiva.**

<b>Studio</b>	<b>N° casi/ controlli</b>	<b>Tipo di controlli</b>	<b>OR (i.c. 95%)</b>	<b>Definizione di sport</b>
Veldink et al, 2005	219/254	Amici dei casi	1,0 (0,6-1,5)	Attività fisica e sport quantificati secondo il Com- pendium of Phy- sical Activities
Scarmeas et al, 2002	279/152	Soggetti con altre malattie neurologiche	1,89 (1,05-3,40)	Atleti universitari
Longstreth et al, 1998	174/349	Soggetti casuali individuati per numero di tele- fono o numero di Medicaid	1,52 (1,03-2,25)	Partecipazione a sport organizzati durante la scuola superiore
Gunnarsson et al, 1992	108/496	Controlli di popolazione	0,7 (0,3-1,6)	Attività sportiva/ esercizio fisico
Armon et al, 1991	74/201	Coniugi, amici e soggetti con altre malattie neurologiche	1,34 (0,75-1,65)	Include anche attività lavorativa pesante
Grégoire e Serratrice, 1991	35/35	Soggetti sani	1,91 (1,04-2,90)	Attività sportiva regolare nell'età adulta
Savettieri et al, 1991	46/92	Soggetti sani	1,20 (0,1-20,9)	Attività sportiva agonistica
Provinciali e Giovagnoli, 1990	77/80	Soggetti con malattie neuro- logiche e non neurologiche	N.c.	Attività sportiva
Pierce-Ruhland e Patten, 1981	80/78	Amici suggeriti dai pazienti	1,03 (0,34-1,72)	Soggetti attivi in atti- vità sportive



**Tabella 3. Distribuzione delle cause di morte fra i calciatori italiani e corrispondente SPMR (da Vanacore e Belli, 2006, modificata).**

<b>Causa di morte</b>	<b>Osservati</b>	<b>Attesi</b>	<b>SPMR</b>	<b>IC 95%</b>
Tumori maligni	126	112,78	1,11	0,97-1,28
AIDS	10	6,08	1,65	0,93-2,91
SLA	8	0,69	11,58	6,72-19,98
Malattie cardiovascolari	77	93,02	0,83	0,69-1,00
Malattie respiratorie	4	12,65	0,32	0,13-0,78
Malattie apparato digerente	22	28,89	0,76	0,51-1,13
Malattie vie urinarie	2	3,04	0,66	0,17-2,59
Cause traumatiche	71	65,46	1,09	0,90-1,30

**Tabella 4. SMR per SLA per classi d'età.**

<b>Classi d'età</b>	<b>Casi attesi</b>	<b>Casi osservati</b>	<b>SMR</b>	<b>IC 95%</b>
15-49	0,53	4	7,5	2,0-19,2
50-69	0,24	1	4,2	0,1-23,4

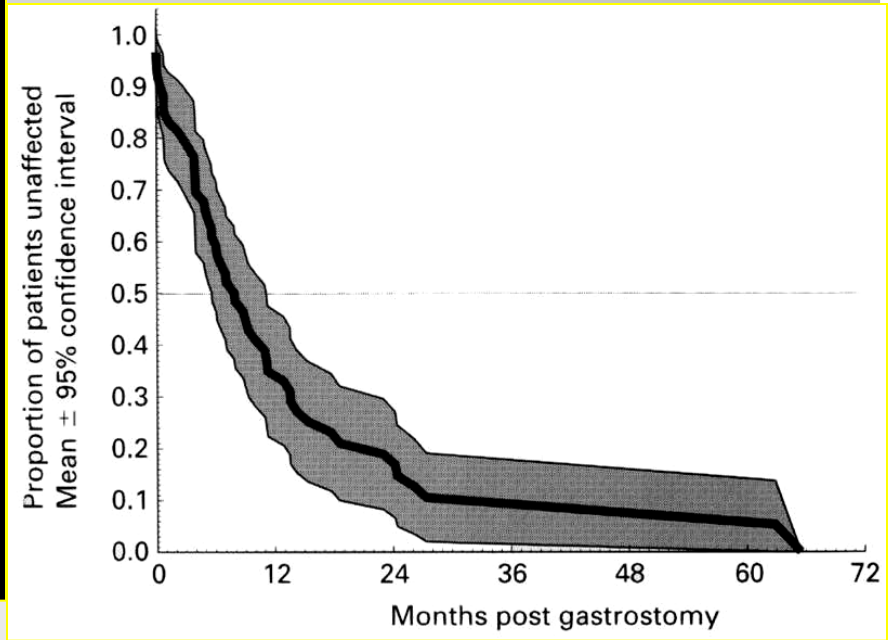
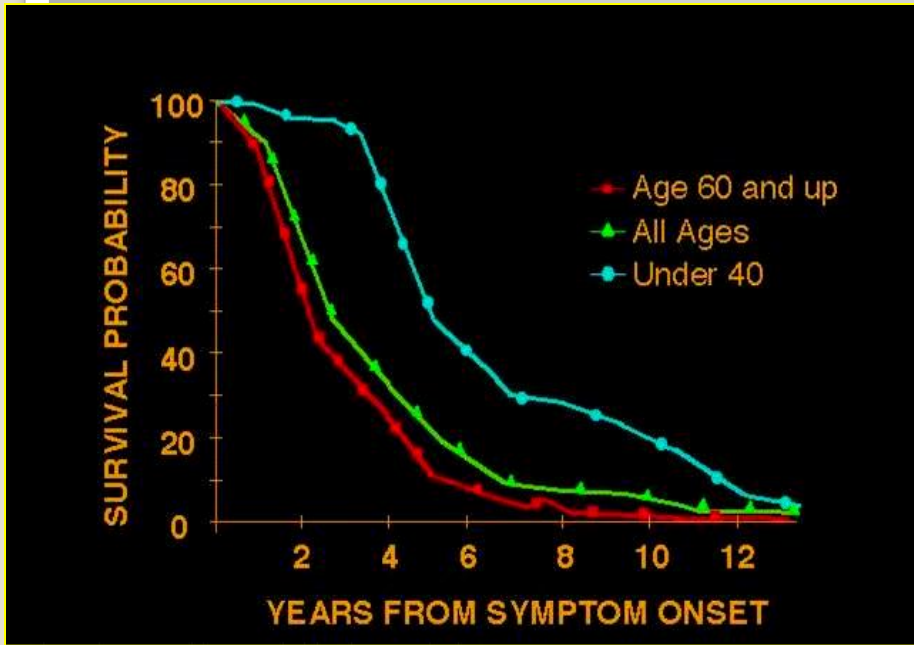
**Tabella 5. SMR per SLA per ruolo di gioco.**

<b>Ruolo</b>	<b>Casi attesi</b>	<b>Casi osservati</b>	<b>SMR</b>	<b>IC 95%</b>
Attaccante	0,09	-	-	-
Centrocampista	0,33	4	12,2	3,33-31,2
Difensore	0,24	1	4,15	0,10-23,1
Portiere	0,11	-	-	-

**Tabella 6. SMR per SLA per numero di anni di attività come calciatore professionista.**

<b>Numero di anni</b>	<b>Casi attesi</b>	<b>Casi osservati</b>	<b>SMR</b>	<b>IC 95%</b>
< 6 anni	0,57	2	3,5	0,42-12,71
≥ 6 anni	0,20	3	15,2	3,13-44,38

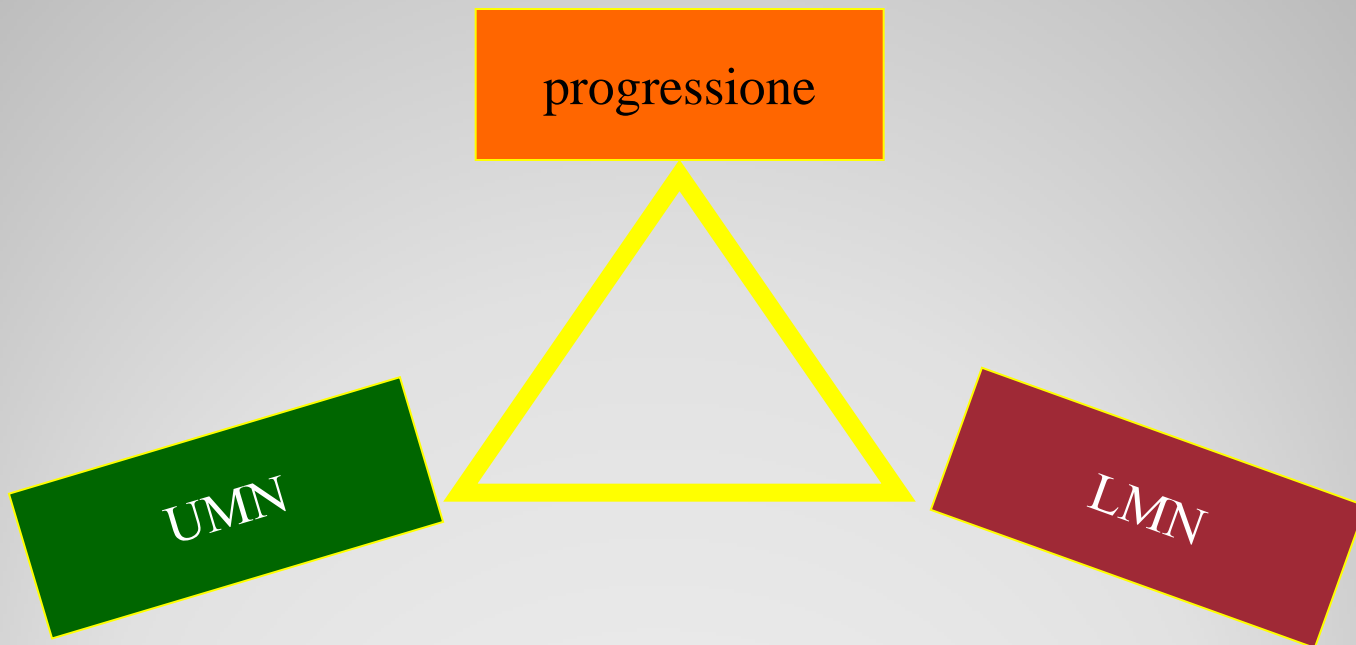




# Sopravvivenza

# SLA clinica: El Escorial criteri '90

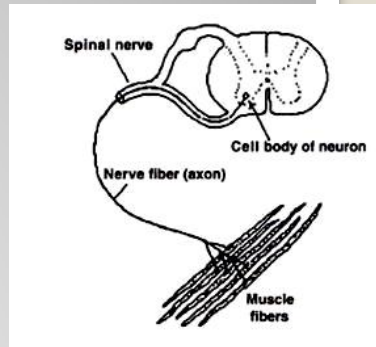
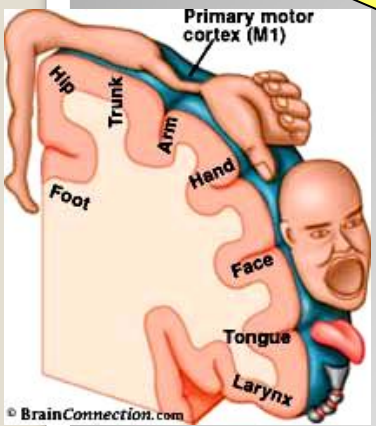
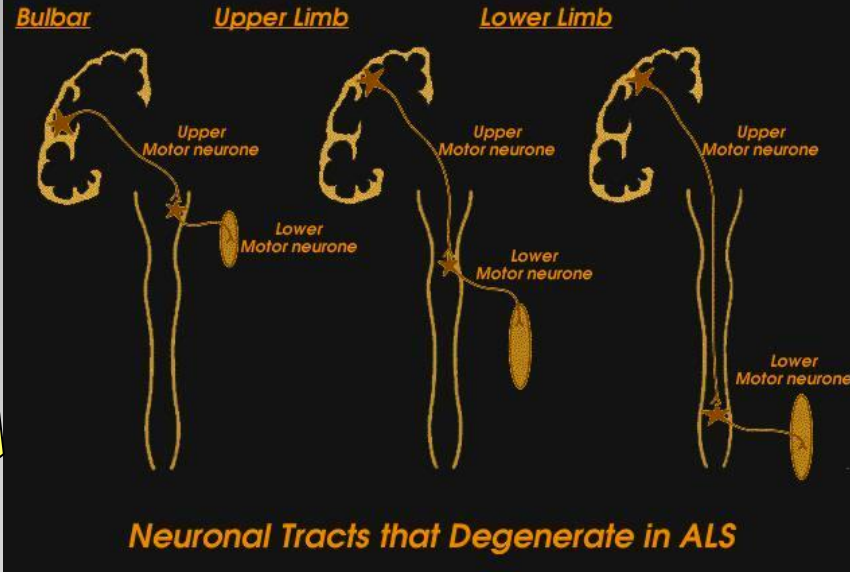
- tali segni devono avere carattere evolutivo e progredire coinvolgendo altri distretti, in 6-12 mesi dall'esordio.



- compromissione clinicamente evidente del I motoneurone

- presenza di segni clinici, elettrofisiologici o neuropatologici di compromissione del II neurone di moto

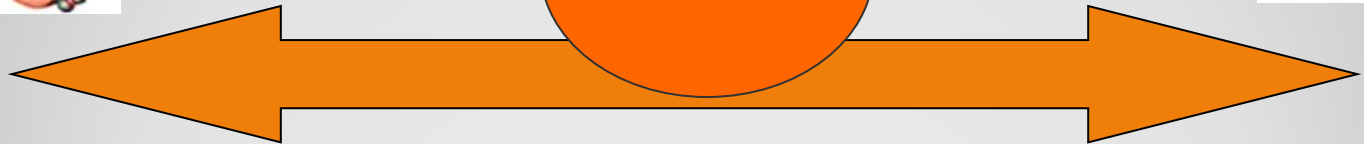
Illustration kindly provided by J.C. Delumeau, Antony, France



**SLA**

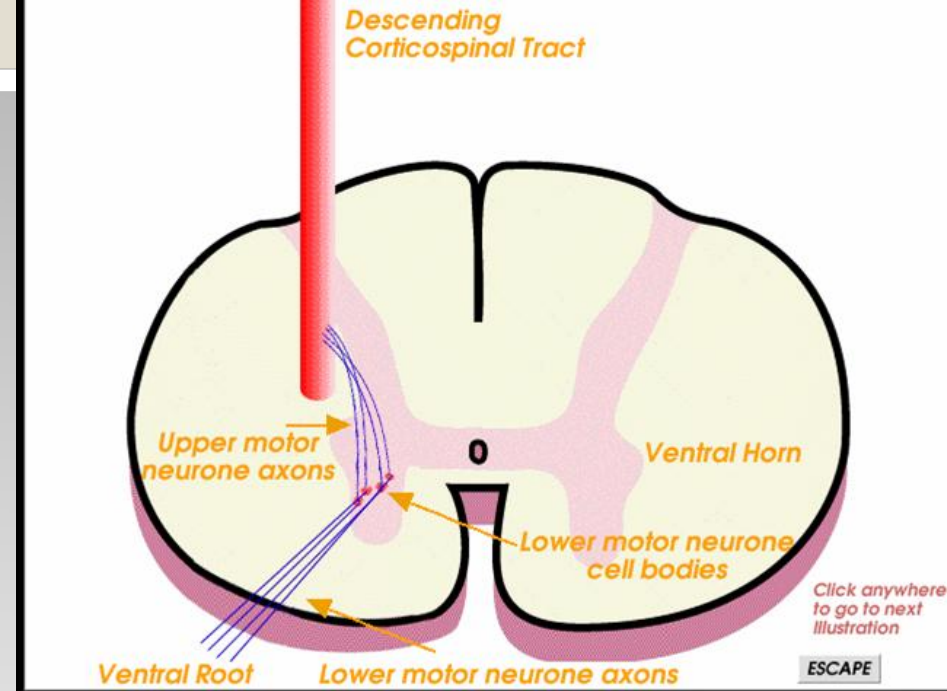
**UMN**

**LMN**

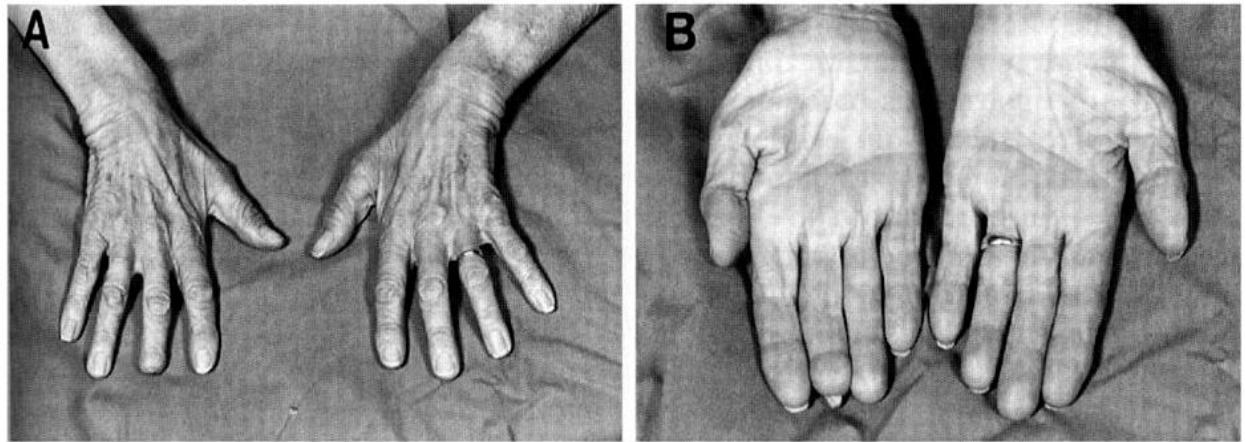


# LOWER MOTOR NEUROPATHY

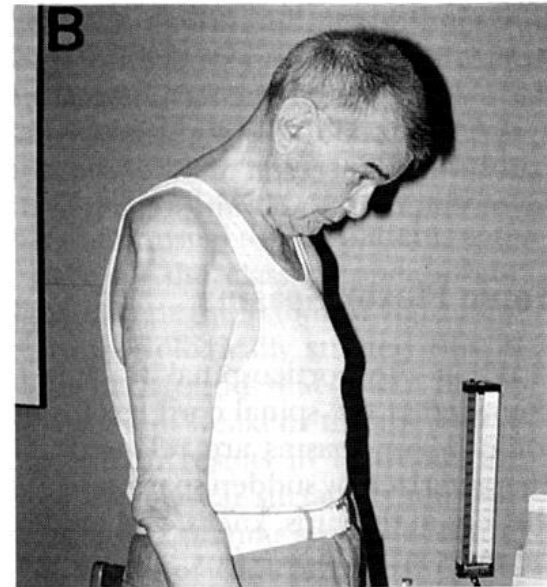
- DEBOLEZZA
- ATROFIA
- FASCICOLAZIONI
- CRAMPI
- Sindrome pseudomiastenica (dovuta alla reinnervazione)



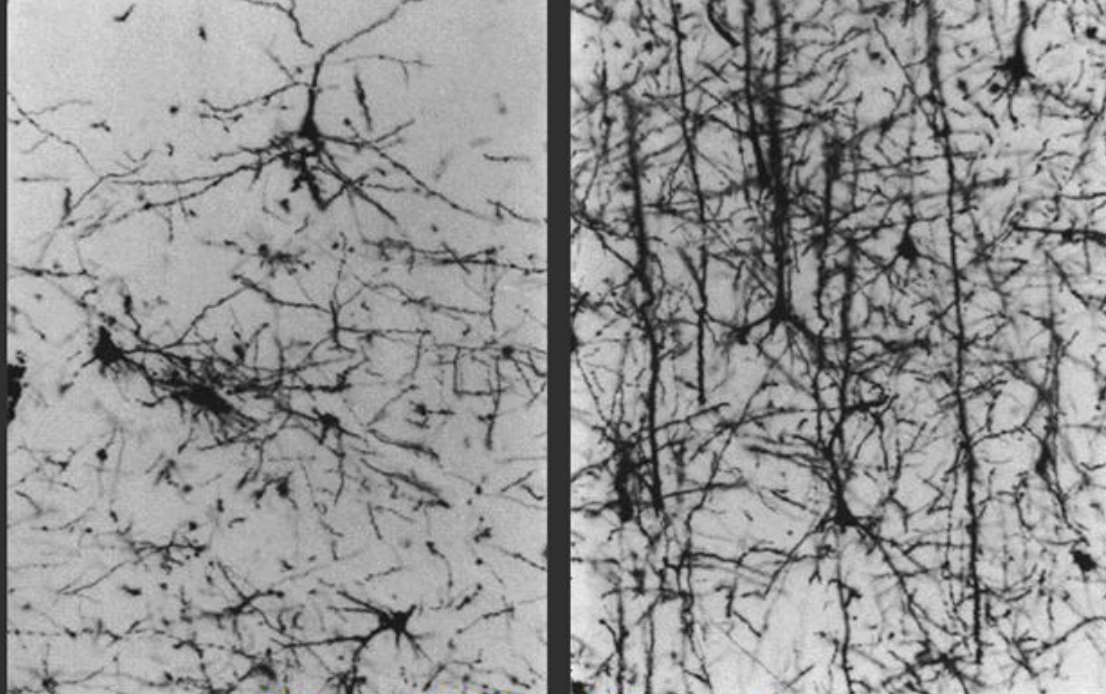




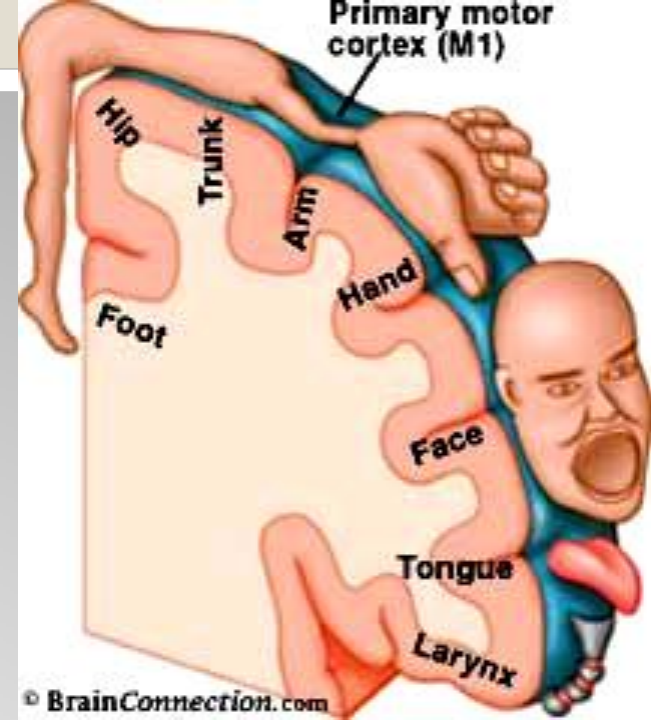
**Figure 4-2.** (A) Marked intrinsic hand muscle atrophy is seen, particularly in the interosseous muscles. (B) The palm of the hand shows that the thenar eminence is markedly atrophied because of atrophy of the abductor pollicis brevis.



**Figure 4-1.** (A) A typical posture shown in an 1888 textbook by William Gowers is the most revealing of this difficult problem. The head tends to fall forward because the neck extensor and thoracic paraspinal muscles are weak. (From Kuncl, RW, et al.: Assessment of thoracic paraspinal muscles in the diagnosis of ALS. *Muscle Nerve* 11:485, 1988. © 1988. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.) (B) Marked head droop in a 65-year-old man with ALS who first developed progressive weakness in both upper extremities. Head droop causes neck pain and marked functional impairment.



**Dendritic Atrophy**



- DEBOLEZZA
- SPASTICITA'
- RISPOSTA PLANTARE IN ESTENSIONE
- RIFLESSI PROFONDI IPERECITABILI
- **SEGNI AFFETTIVI** (Segni pseudobulbari: riso e pianto spastico)

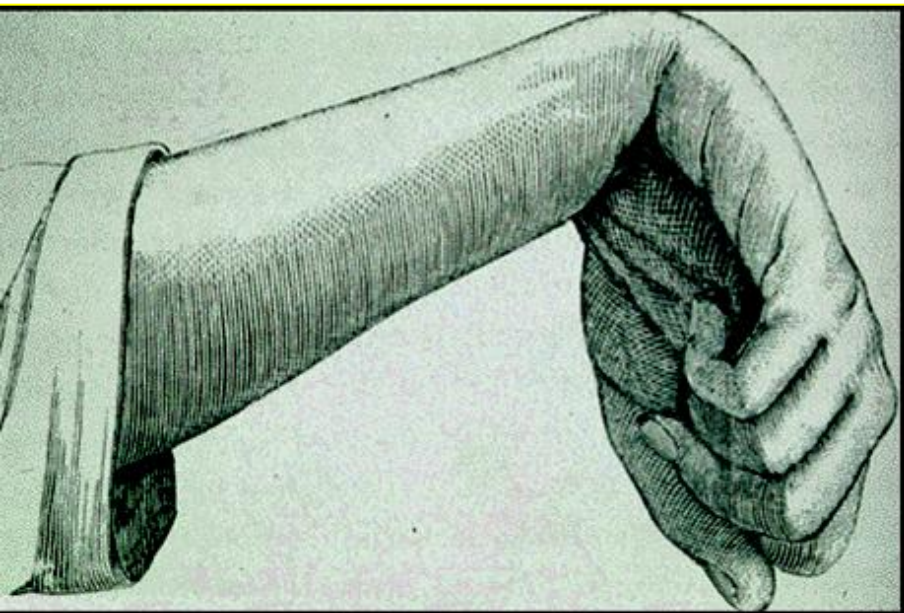
## UMN





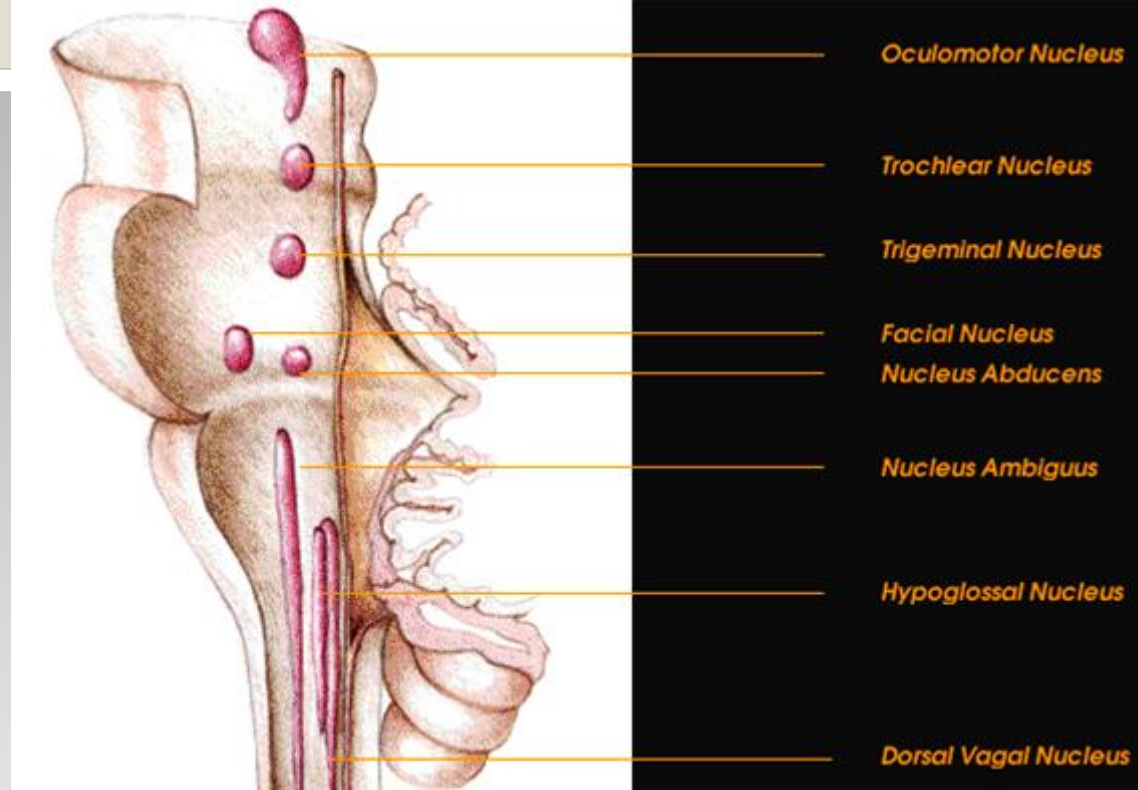
Fig. 57. — Ricerca del *segno di Babinski* in un caso di emiplegia sinistra.

In questa figura si trova rappresentato il piede sinistro (lato emiplegico). Si vede che il riflesso plantare dato dall'eccitazione della pianta del piede produce un'estensione delle dita: è in questo movimento di estensione che consiste il *segno di Babinski* (*cliché della Gazette des hôpitaux*. Fotografia dal vero).



# SEGNI BULBARI

- DISARTRIA
- DISFAGIA
- FACIES IPOMIMICA
- LINGUA ATROFICA E FASCICOLANTE



**Sindrome bulbare e pseudobulbare**

# SLA clinica: esordio

Prima che compaia un deficit stenico clinico: il numero di cellule nelle corna anteriore si sia dimezzato (Bromberg, 1998)

Sintomi precoci: a volte poco specifici: affaticamento, fascicolazioni e crampi.

Comparsa di atrofia e deficit di forza in un distretto muscolare ben definito: le mani, in modo asimmetrico.

Si aggiunge eventualmente mancanza di coordinazione, di lentezza nell'esecuzione dei movimenti fini alla mano, o lievi difficoltà al cammino, andatura a volte vacillante, con cadute frequenti, sensazione di irrigidimento delle gambe, facile affaticabilità.

Se l'esordio è bulbare, possono comparire inizialmente disturbi anche transitori dell'articolazione verbale, disfonia, episodi di disfagia.



# **SLA clinica: progressione**

Atrofia e paresi progrediscono, interessando altri distretti

Fino ad interessare tutta la muscolatura scheletrica

Vengono risparmiati:

muscoli oculari estrinseci

muscolatura sfinteriale

A volte il decorso è continuo, a volte con progressione “a gradini”.

**Fra gli elementi che condizionano il decorso c'è**

**l'interessamento dei muscoli respiratori e la**

**disfagia (cachessia da SLA, polmonite *ab***

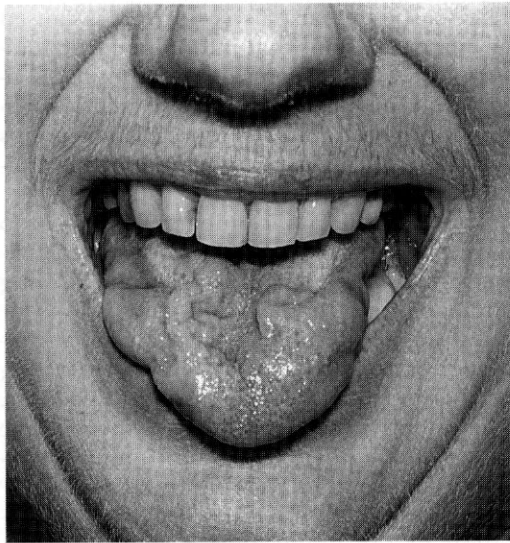
***ingestis*)**

# SLA clinica: misdiagnosi

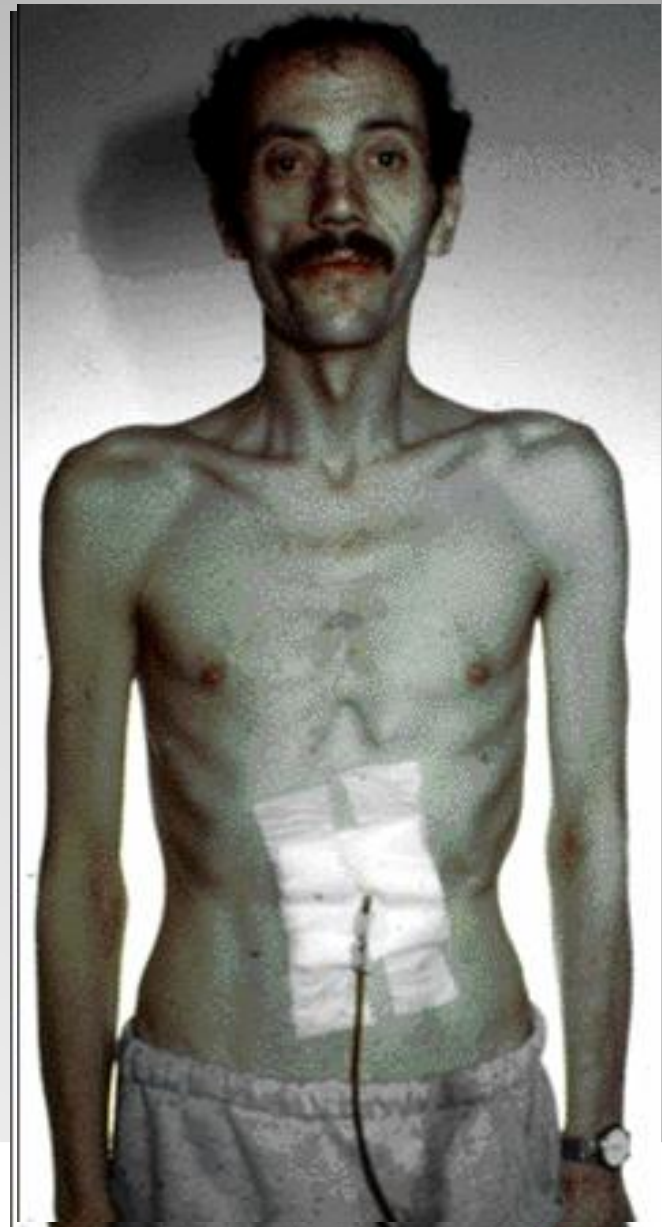
Diagnosi risulta corretta nel 95% dei casi (Rowland, 98)

Ma in fase precoce gli errori si hanno nel 27% dei casi  
(Belsh, 96)

L'errata diagnosi in fase precoce ha importanti conseguenze emozionali per il paziente, interferisce nella relazione medico-paziente e ritarda l'inizio delle terapie (Belsh, 90; 96)



**Figure 4-3.** Advanced tongue atrophy is evident in this patient.



# SLA clinica: misdiagnosi... qualche dato (Belsh, 96 mediante questionario e-mail)

Table 3  
Obtaining a correct diagnosis

Time, 1st symptom until contact with doctor:	5.9 ± 6.5 months
Time, 1st symptom until diagnosis of ALS:	12.3 ± 10.1 months
Number of physicians seen prior to diagnosis of ALS: (38% of patients saw 4 or more physicians)	3.7 ± 3.9

19 mesi per i  
sgg con  
misdiag

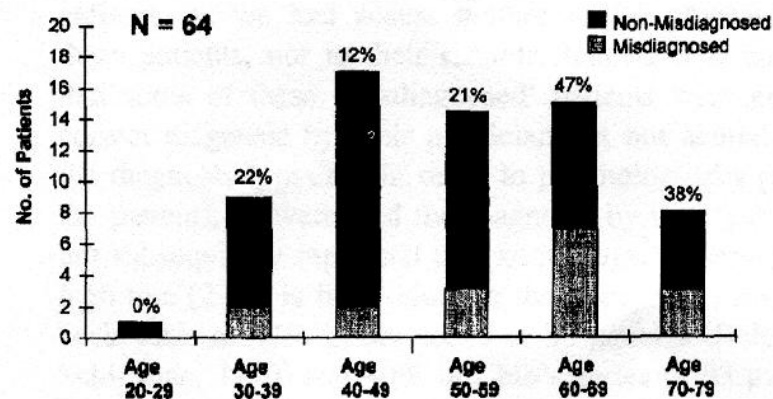


Fig. 5. Relationship of patient age to rate (in percentages) of initial misdiagnosis of ALS.

Table 6  
Unnecessary treatments for 17 misdiagnosed patients

Surgery	5 *
Medication	8
Rehabilitation (PT/OT/ST)	7
Psychiatric	1
Other (acupuncture)	1

\* 2 with lumbar spinal surgery, 1 with carotid endarterectomy

Il 57% dei soggetti con iniziale misdiagnosi abbandona il trial terapeutico, contro il 28% dei soggetti con diagnosi iniziale corretta



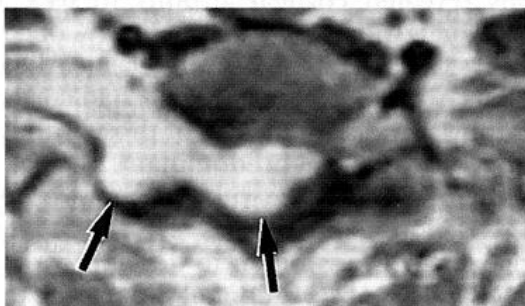
# SLA clinica: diagnosi differenziale

*Rowland, 98*

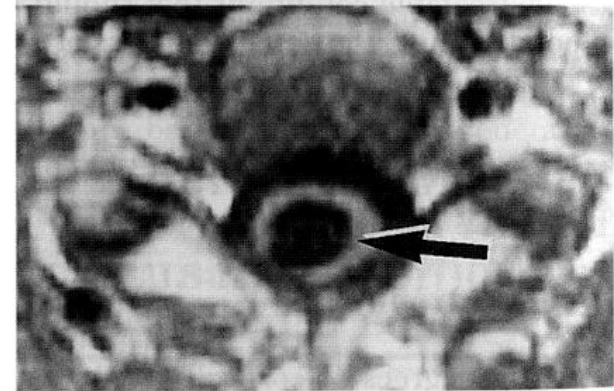
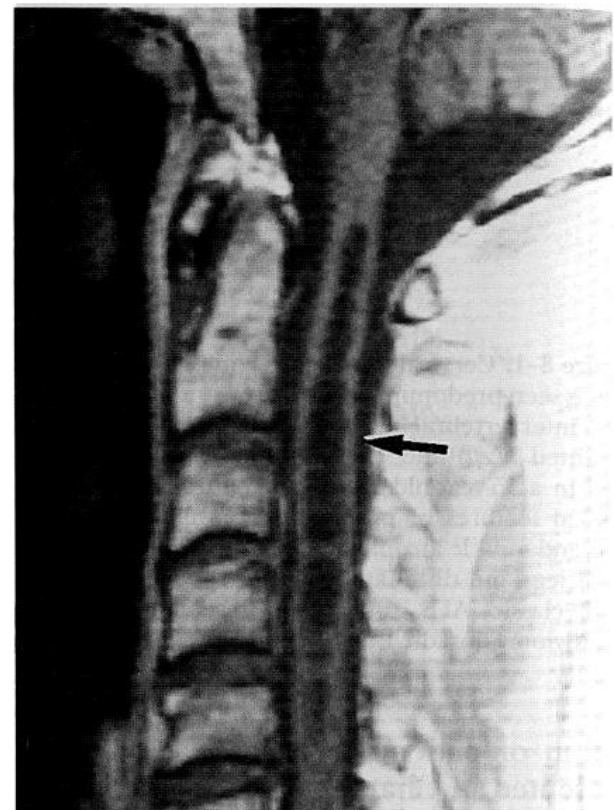
- Mielopatie/Tunnel Carpale: m. frequenti come d.iniziali. (il 5% di pz con SLA hanno avuto un intervento di discectomia in fase iniziale della malattia (Rowland, 98))
- Patologie rare scambiate per SLA: è difficile porre il sospetto diagnostico (deficit esoaminodasi, atrofia monomelica - s.Hirayama -, inclusion body myositis...)
- Patologie anche molto rare e difficilmente simulanti la SLA: m. di Lyme, intossicazione da metalli pesanti.

# SLA diagnosi differenziale

- Lesioni cervicali
- Neuropatia motoria con anticorpi antiganglioside con o senza blocchi di conduzione (responsive a terapia!!)
- Sindrome Kennedy. X linked (2% pazienti con diagnosi di SLA)
- Amiotrofia monomielica (amiotrofia focale benigna)
- Deficit Hexosaminidase (d.d con SLA giovanile aut. rec.)
- Sdr crampi-fascicolazione benigne (Denny-Brown, 48)
- Atrofia muscolare spinale distale (forma spinale di Charcot-Marie-Tooth)
- Sindrome retroviral-associated (HIV, HTLV-I)
- Sindrome motoneuronale post-irradiazione
- Linfomi e altre neoplasie
- Poliradicolonevrite demielinizzante infiammatoria cronica atipica
- **Multiple motor mononeuropathy** variant of Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

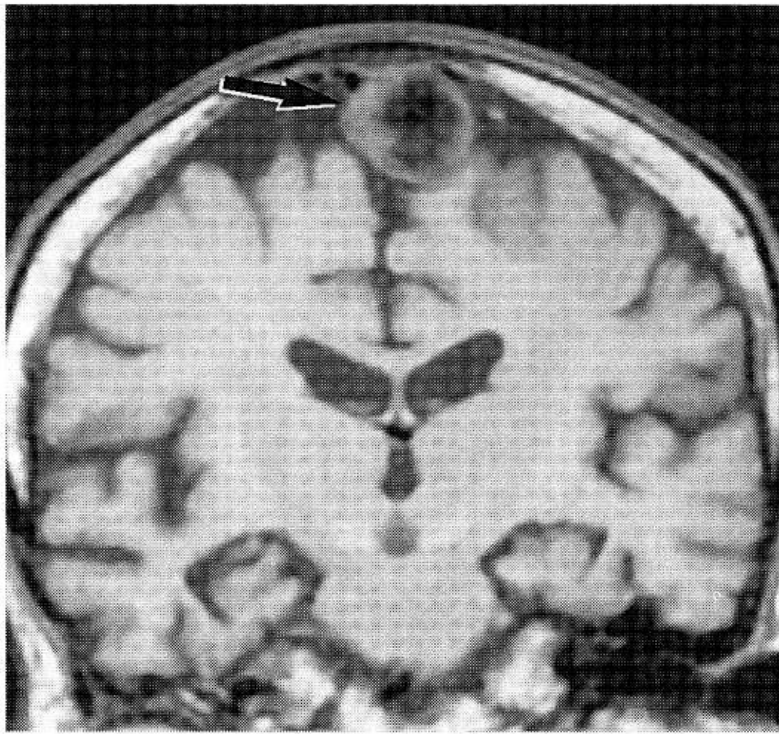


**Figure 8-2.** Atrophy and weakness of intrinsic hand muscles unilaterally and progressive leg spasticity in a 65-year-old man is found to result from a gadolinium-enhancing tumor compressing the spinal cord at the C7–C8 level, as seen by sagittal T1-weighted MRI (arrow at top). A transverse view at this level reveals a “dumb-bell-shaped” intradural neurinoma of the nerve root invading the spinal canal (arrows at bottom) to severely compress the spinal cord.

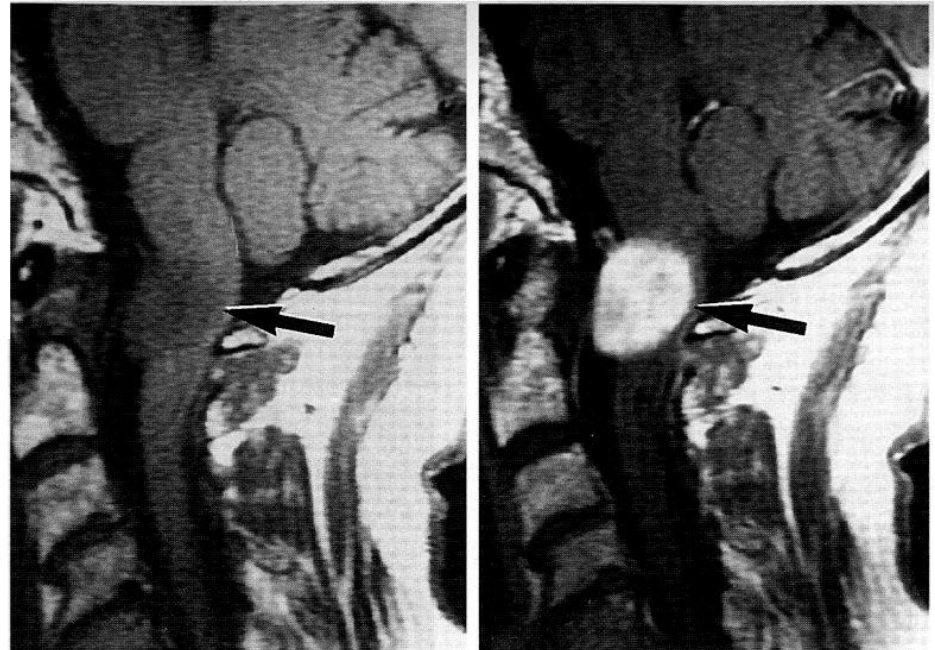


**Figure 8-3.** Syringomyelia of the cervical spinal cord (arrows) in a 49-year-old woman, revealed with T1-weighted MRI in the sagittal (*Top*) and coronal (*Bottom*) planes. This patient had weakness and atrophy of intrinsic hand muscles initially thought to represent lower motor neuron-predominant ALS.





**Figure 8-6.** A gadolinium-enhancing meningeoma arising from the falx cerebri is seen on coronal MRI (arrow) compressing the parasagittal motor cortex of a 60-year-old woman who had progressive leg weakness mimicking ALS.

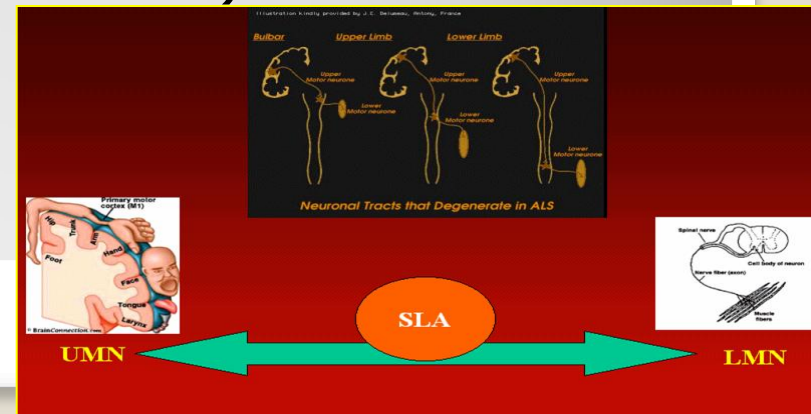


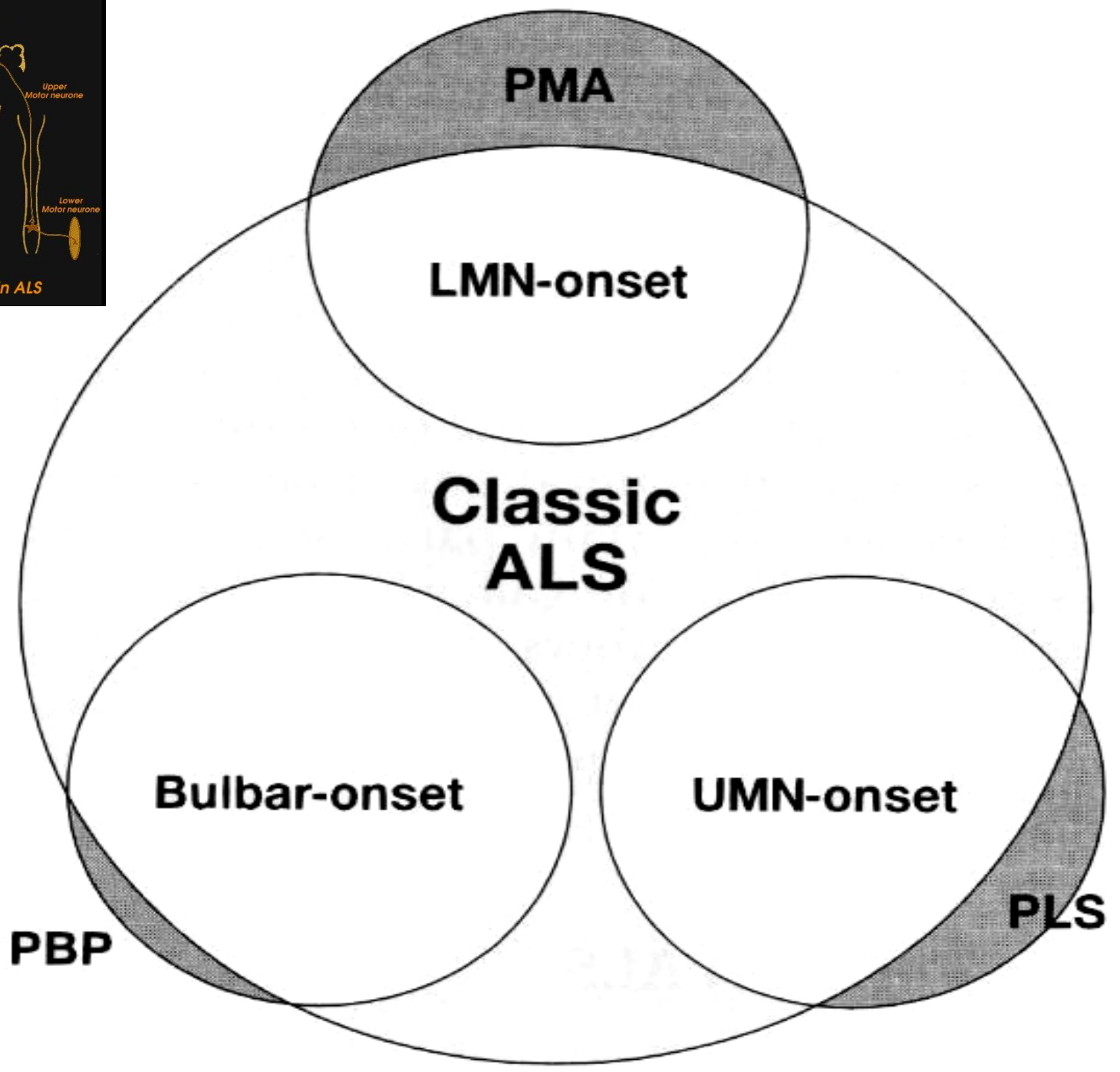
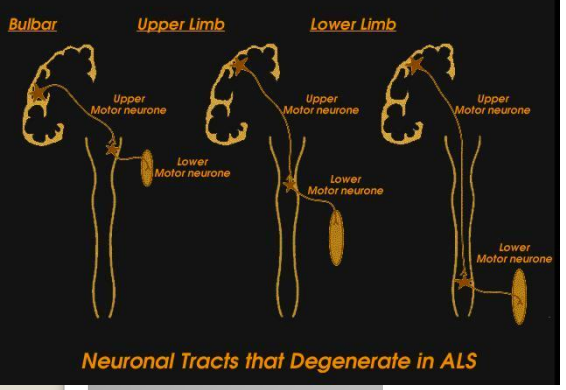
**Figure 8-4.** A meningeoma of the foramen magnum (arrow) in a 63-year-old woman, seen with sagittal MRI before (*Left*) and after (*Right*) gadolinium enhancement, compresses the cervicomedullary junction to produce spasticity and weakness of the arms and legs.



# Patologie "confine"

- La SLA coinvolge sia UMN che LMN, ma con diversa presentazione e coinvolgimento.
- Vi sono forme degenerative con esclusiva compromissione dei motoneuroni superiori (sclerosi laterale primaria) od inferiori (atrofia muscolare progressiva)
- O con coinvolgimento esclusivo dei motoneuroni bulbari (paralisi bulbare progressiva)

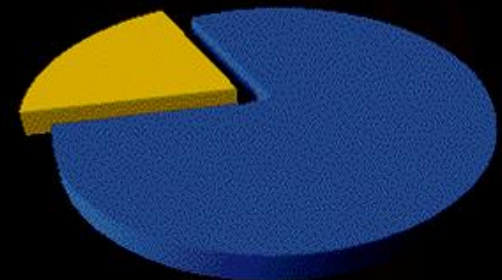




# Forme familiari

- Nel 10% dei casi.
- Di solito trasmissione autosomica dominante
- Età di esordio più bassa
- Mutazione in gene per SOD1 (superossidodismutasi), enzima antiossidante nel 20% circa.

21q  
(Cu,Zn SOD)



Unknown

- SOD1 è un metalloenzima dimerico, codificato da cinque esoni.
- È espresso in numerosi tipi cellulari. Catalizza la dismutazione del radicale superossido ( $O_2^-$ ), attratto nel sito catalitico dal rame contenuto in questo enzima, in perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ), convertito a sua volta in acqua dalla catalasi, e ossigeno molecolare (*Halliwell, 1992*).

**SOD1 (SuperOssidoDismutasi)**



# SLA ipotesi eziopatogenetiche

SLA sporadica: patologia a eziologia sconosciuta e patogenesi non del tutto chiara.

SLA familiare: nel 20% dei casi sembra sostenuta da mutazione del gene per SOD1, ma la patogenesi del danno cellulare non è stata del tutto chiarita.

In altri casi si sono trovate alterazioni genetiche, il cui effetto è tuttavia sconosciuto.

Infine nella maggior parte dei casi familiari non è noto il difetto genetico.

Studi anatomopatologici, biochimici, neurofisiologici etc hanno portato negli ultimi anni a formulare diverse teorie, alcune delle quali possono in parte integrarsi.

# Ipotesi eccitotossica

un eccesso di trasmissione eccitatoria glutamatergica, mediata da ridotto funzionamento dei meccanismi di *clearance* neurotrasmettitoriale sinaptica, sarebbe responsabile di un aumentato uptake di  $Ca^{++}$ , con effetti tossici. (Plaitakis, 1990; Rothstein, 1992).

## NEUROTRANSMITTERS IN THE MOTOR SYSTEM

Neuronal System	Neurotransmitter
EXCITATORY	
Corticocortical association pathways	Glutamate
Corticospinal tract	Glutamate
Excitatory interneuron	Glutamate, aspartate
Primary sensory or afferent, excitatory	Glutamate
Nociceptive small-fiber afferent	Substance P
Lower motor neuron to muscle	Acetylcholine
Lower motor neurons to Renshaw cells	Acetylcholine
INHIBITORY	
Renshaw cells	Glycine, taurine
Primary sensory inhibitory	Glycine, taurine
Inhibitory interneurons	GABA
BRAIN-STEM DESCENDING PATHWAY	
Raphe nuclei	TRH, serotonin, substance P
Locus coeruleus	Norepinephrine

**Abbreviations:** GABA = gamma-aminobutyric acid; TRH = thyrotropin-releasing hormone.

# Ipotesi eccitotossica

I livelli extracellulari di glutamato appaiono elevati in pazienti SLA, in particolare sembrano alterati i meccanismi di trasporto.

La concentrazione del glutammato a livello sinaptico è regolata da trasportatori ad elevata affinità.

Sono stati identificati 3 trasportatori di glu sodio-dip  
neuronal transporter EAAC1

2 astroglial transporters GLT-1 e GLAST.

Nella SLA il difetto appare relativamente specifico per un deficit GLT-1  
(EAAT2)

L'eccesso cronico di glutamato conduce ad una eccessiva eccitabilità,  
attraverso recettori non-NMDA, cui i motoneuroni sono sensibili. (Rothstein,  
95)



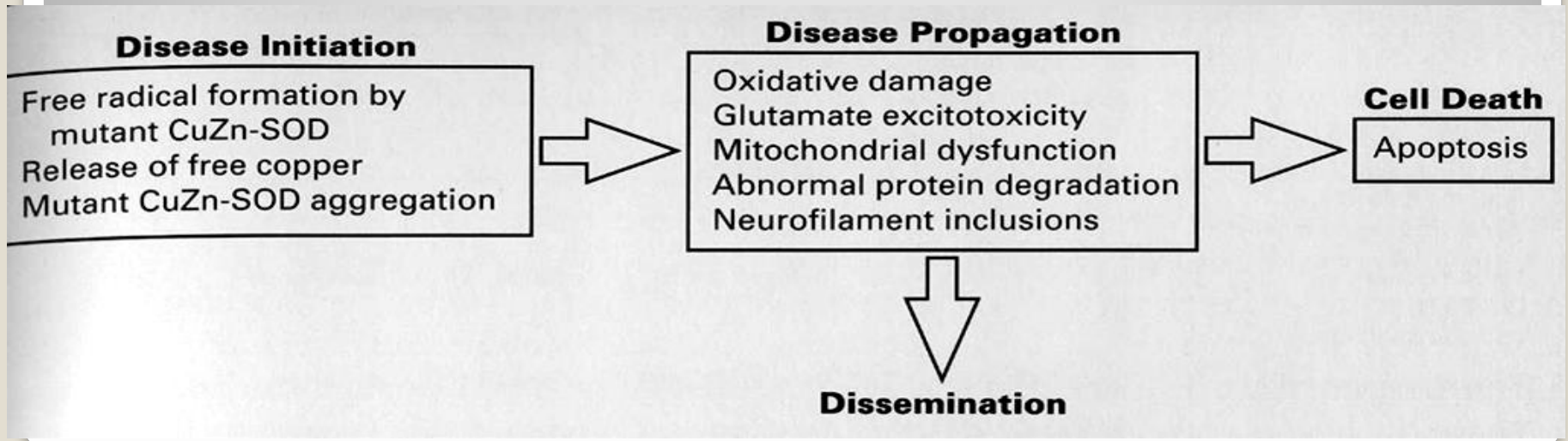
# Ipotesi eccitotossica

Nelle fasi precoci della malattia si può evidenziare un aumento della eccitabilità della corteccia motoria, mediata da alterazioni della trasmissione glutamatergica, studiata ad esempio mediante la stimolazione magnetica transcranica (Eisen, 93; Mills, 97; Eisen, 99; Naka, 00).

Probabilmente anche le popolazioni interneuronali gabaergiche responsabili di meccanismi inibitori “long delays” sono coinvolte (Salerno, 98)

# Stress ossidativo

L'ipotesi dello stress ossidativo e delle azioni tossiche di un enzima anti-ossidante mutato è basata in parte sulle osservazioni nella SLA familiare, nella quale il 20% circa dei pazienti presenta una mutazione nel gene per la superossido-dismutasi (SOD1), e sui modelli animali transgenici con tale mutazione, che sviluppano una forma di SLA (Rosen, 1993; Gurney, 1994). Tale meccanismo peraltro è stato invocato anche in altre patologie neurodegenerative, come il PD.



# ipotesi citoscheletrica

I motoneuroni sono le cellule nervose dotate dell'assone più lungo. Questo necessita di un citoscheletro e di un trasporto assonale molto efficienti.

L'ipotesi citoscheletrica: anomalie cito-scheletriche sarebbero responsabili di un eccessivo accumulo di neurofilamenti, causa della degenerazione neuronale (Lee, 1994). Questo meccanismo appare conseguente alla presenza di SOD1 mutante.

# ipotesi autoimmune

L'ipotesi autoimmune/infiammatoria suggerisce la presenza di un processo infiammatorio (Troost, 1988), con produzione di anticorpi verso un tipo di canali per il calcio nella SLA sporadica (Smith, 1992).

I dati a favore di tali ipotesi sono tuttavia poco convincenti (Brown, 00)

Tuttavia vi sono segnalazioni di aumentati livelli di PGE2 (prostaglandina pro-infiammatoria) nel liquor di soggetti con SLA (Almer, 02), e si rileva anche un aumento dell'm-RNA per COX-2 (cicloossigenasi-2) a livello midollare (Yasojima, 01)



# ipotesi autoimmune

- Le cellule gliali sembrano poter avere un ruolo nella morte neuronale con almeno tre meccanismi (Ridet, 97, Gonzalez-Scarano, 99):
  - Astrociti rilasciano glutammato in vicinanza dei motoneuroni, con un meccanismo Ca mediato.
  - Microglia attivata secerne tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), il quale aumenta la eccitotossicità mediata da AMPA.
  - Microglia attivata rilascia matrix metalloproteases (MMPs), le quali attivano molecole pro-infiammatorie nella matrice extracell.
- Recentemente è stato proposto un ruolo della microglia nel rilascio di fattori che attivano i recettori per glutammato

# ipotesi tossica endogena

Numerosi studi hanno dimostrato la tossicità del LCR di pazienti con MND per neuroni in coltura (Couratier, 93, Terro, 96, Manabe, 99).

Nelle cellule in coltura si osservano un aumento di neurofilamenti fosforilati, come in pazienti con SLA e in topi mutanti SOD1 (Nagaraja, 94).

Ma... quale è il misterioso “TOXIC FACTOR” ?

# ipotesi tossica esogena

L'origine tossica, è supportata da alcune evidenze:

- **Metalli pesanti**: piombo, ma non dà un interessamento selettivo al sis di moto
- **Cicas circinalis**: popolazione Chamorro in Guam
  - Possiede componenti tossiche, con danno mitocondriale
- **Neurolatirismo**: in tempo di carestia i baccelli e la pianta di cicerchia (*Lathyrus sativus*) diventano principale fonte di cibo.
  - Degenerazione UMN e paraparesi spastica.
  - A causa di un costituente tossico, agonista recettori AMPA

# Neurolatirismo: non è una malattia sconfitta

ল্যাথিরিজম একটি মারাত্মক রোগ  
ল্যাথিরিজম মানুষকে  
চিরদিনের জন্য পণ্ডু করে দেয়

খেসারীতে বিষ আছে  
খেসারী খেলে ল্যাথিরিজম হয়

**খেসারী খাবেন না**

- খেসারীর রুটি, চাপড়া, ছাতু, খিচুরী বা সিদ্ধ খাবেন না।
- কামলা খেটে খেসারী নিবেন না
- খেসারীর বদলে অন্য ডাল, গম বা শাকসব্জী আবাদ করুন।
- ল্যাথিরিজম থেকে নিজে বাঁচুন পরিবারকে বাঁচান এবং অপরকেও বাঁচতে সাহায্য করুন



'স্বউন্নয়ন' ঘোড়ামারা, রাজশাহী

বাংলাদেশ স্বাস্থ্য শিক্ষা বুরো এবং পুষ্টি ও খাদ্য বিজ্ঞান ইনস্টিটিউট  
ডাঃ বিঃ সহযোগিতায় পরিকল্পিত

Warning from Bangladesh  
against eating *Lathyrus sativus*



# Apoptosi nella SLA

- L'apoptosi è una morte cellulare programmata e attivata da meccanismi intracellulari degenerativi, che non prevedono fenomeni "infiammatori".
- Vi sono dati a favore di un ruolo pro-apoptotico della SOD1 mutata, ma topi mutanti non mostrano segni istopatologici di apoptosi, nei pazienti SLA i segni di apoptosi sono limitati ed indiretti (Brown, 00).
- Tuttavia cellule neuronali sottoposte a condizioni di "stress ossidativo" mostrano alterazioni apoptotiche.
- Sono necessari quindi altri studi.

# I mitocondri nella SLA

- Vi sono alcuni studi che suggeriscono la presenza di alterazioni mitocondriali nei pazienti SLA, con conseguenze sia nella cascata di eventi legati alla eccitotossicità, che nella attivazione di meccanismi apoptotici (Beal, 00).
- Mutazioni ereditarie o acquisite del DNA mitocondriale Possono giocare un ruolo importante (Vielhaber, 00).

# SLA: patogenesi?

- Sono molte le osservazioni che identificano difetti che possono concorrere alla morte neuronale nella SLA.
- Verosimilmente la patogenesi del danno è legata a diversi meccanismi, che possono essere coesistenti o diversi in forme di SLA simili solo clinicamente.
- Vista l'efficacia del **riluzolo** è facile pensare che sia coinvolto sempre un danno eccito-tossico.
- Tuttavia non è chiaro il fattore eziologico nelle SLA sporadiche e non è chiaro il motivo della elevata selettività della degenerazione moto-neuronale

# SLA: esclusivamente sistema motorio?

- Il sistema nervoso autonomo può essere compromesso nella SLA:
- nel 40 % dei pazienti vengono descritte anomalie delle risposte simpatico cutanee segmentarie, non associate ad altre patologie, (Dettmers, 1993),
- anche se successivi studi hanno riscontrato una percentuale assai minore di anomalie, prevalenti agli arti inferiori e nei pazienti maggiormente compromessi (Miscio, 1998).



# SLA: esclusivamente sistema motorio?

- Uno studio condotto su 40 pazienti mediante MIGB-SPECT cardiaca e valutando la variabilità della frequenza cardiaca, ha riscontrato in circa il 40% dei pazienti un lieve o moderato coinvolgimento del sistema autonomo cardiaco, in particolare una denervazione post-gangliare del simpatico adrenergico, espressa soprattutto da una ridotta captazione di radioisotopo nel cuore (Druschky, 1999).

# SLA: esclusivamente sistema motorio?

- Anche il controllo parasimpatico cardiaco, studiato attraverso la variabilità dell' intervallo R-R, appare coinvolto, anche se modestamente (Pisano, 1995).
- Utilizzando l'elettrooculografia sono state riportate modeste anomalie, caratterizzate soprattutto da una riduzione della velocità dei movimenti saccadici, tali anomalie risultano evolutive seguendo longitudinalmente i singoli pazienti (Palmowski, 1995).
- **Questi dati avvalorano l'ipotesi che nella SLA vi sia un coinvolgimento preferenziale, ma non esclusivo del sistema motorio.**

S.L.A.

## **Meccanismi "morte neuronale"**

### **Cause Primarie**

- alterazione MN
- alterazione glia

**NFG**

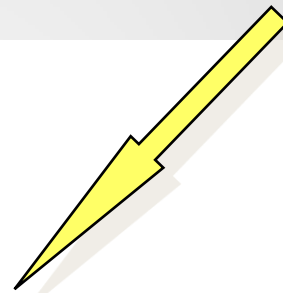
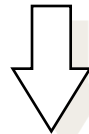
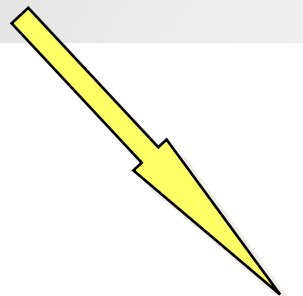
### **Cause Secondarie**

- effetto aspecifico
- da "cellule distanti"

**Farmaci**

**APOPTOSI**

**MORTE MOTONEURONE**



- **Terapia sintomatica**
  - **Terapia medica**
    - Inibitori colinesterasici per sdr miastenica
    - Baclofen per spasticità
    - Anticolinergici per scialorrea
    - Morfina
    - antidepressivi
  - **Fisioterapia**
  - **Aiuti meccanici ed elettronici**
  - **PEG**
  - **Sostegno psicologico**
  - **Assistenza ventilatoria**

- **Terapia “causale”**
  - **RILUZOLO**

**TERAPIA**

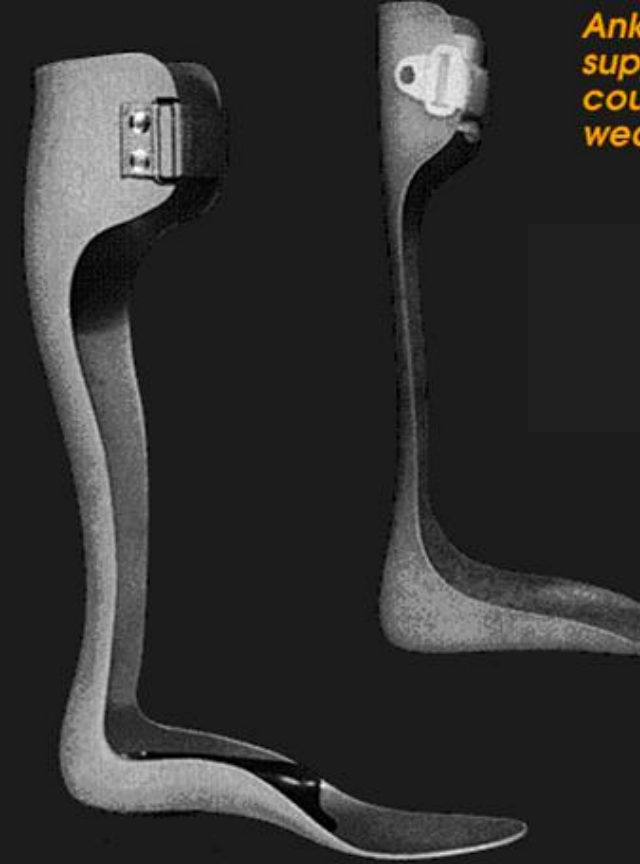




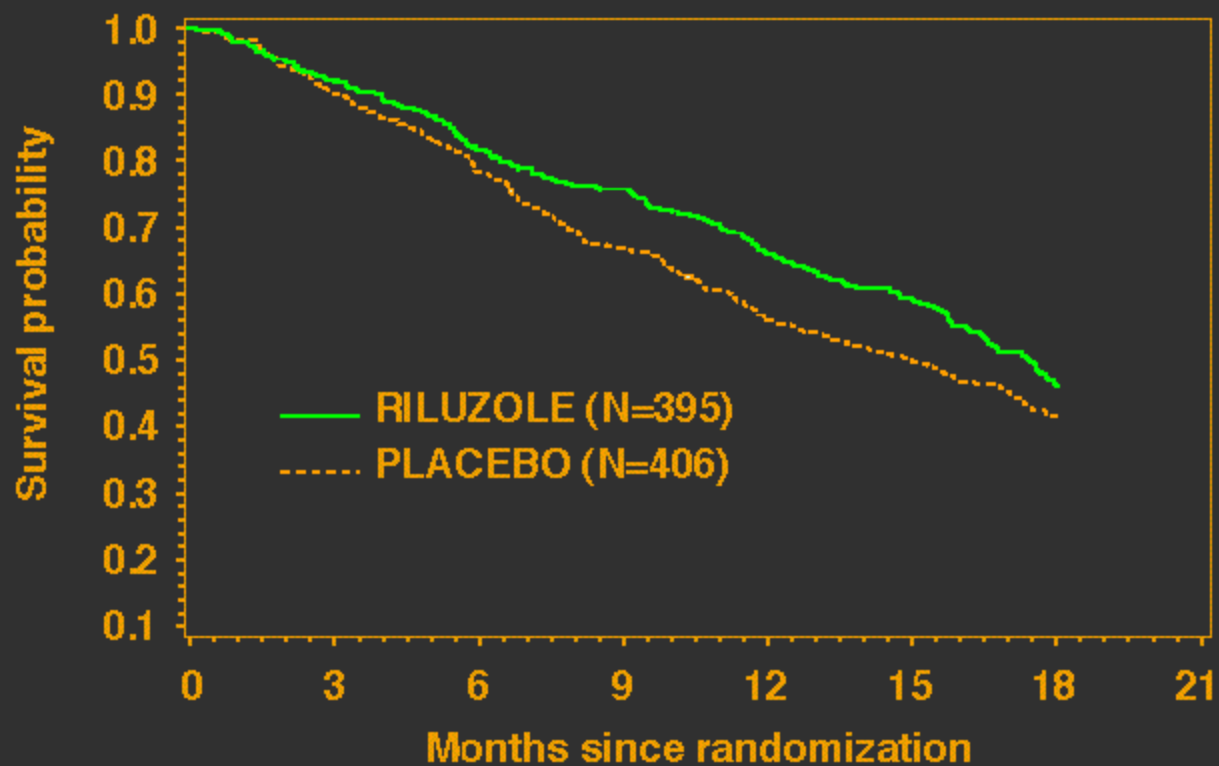
TERAPIA PARENTERALE PEG

TRACHEOSTOMA ?

*Ankle and foot  
supports to  
counteract  
weakness in legs*



Kaplan-Meier survival curves for patients receiving riluzole (100 mg/day) or placebo. Data are pooled from Studies 216, 301 and 302.



Unpublished data on file at Rhône Poulenc Rorer, Antony, France

# Laboratory tests in the diagnosis

Table 6  
Laboratory tests in the diagnosis of ALS

General health survey:	Blood counts, erythrocyte sedimentation rate; urinalysis; serological test for syphilis; chest film
Confirm diagnosis ALS:	EMG to show denervation in three limbs, tongue
Exclude unlikely causes:	MRI of brain, cervical spinal cord Lyme antibodies Blood and urine for heavy metals (?)
Exclude inclusion body myositis (weak finger flexors: wasted quadriceps):	Quantitative electromyography; muscle biopsy for rimmed vacuoles, amyloid stains
Exclude motor neuropathy:	Peripheral nerve conduction studies in all patients, with or without upper motor neuron signs Motor nerve biopsy if no upper motor neuron signs
Exclude common carcinomas:	Rectal and prostate examination Prostate specific antigen (men) Breast examination and mammogram (women) Bronchoscopy, biopsy any lesion found in chest film
Possible lymphoproliferative disease:	Serum protein immunofixation electrophoresis; quantitative immunoglobulins; Anti-MAG, anti-GM1; anti-Hu Bone marrow biopsy if monoclonal protein found; other biopsy if lymphoma found CSF examination
Possible familial ALS, Kennedy syndrome:	DNA analysis



# Motor Neuron Disease

