



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatra

CASO CLINICO
CASE REPORT

Sclerosi laterale amiotrofica (SLA): un caso clinico in età geriatrica

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a case report in an elderly patient

F. BARONI^{***}, M.K. GHISLA['], R. LEONARDI^{**}, V. GRASSI^{***}

[']Fondazione "Ospedale e Casa di Riposo - Nobile Paolo Richiedei" Gussago, Brescia; ^{**}1^a Divisione di Medicina Generale Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia; ^{***}Università di Brescia, Cattedra di Medicina Interna II, Scuola di Specializzazione in Geriatria

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) - previously known as progressive muscular atrophy or progressive bulbar palsy - is a motor neurone disease characterized by degenerative changes most marked in the anterior horn cells of the spinal cord, the motor nuclei of the medulla and the corticospinal tracts. When associated with dementia, SLA usually presents with fronto-temporal degeneration together with motor neurone involvement.

A case of a 74 y.o. woman is presented with a suspected decline in cognitive performances: she had lost her ability to cope in basic and instrumental activities of daily living and complained of dysphagia for liquids, dysphonia, speech disturbances and nocturnal dyspnea. Thorough physical examination including neurological assessment together with radiological and neuropsychological tests allowed a primary suspicion ultimately confirmed by further specialist evaluation.

ALS affects more frequently male subjects between 45 and 75 years of age and leads to death in 2 to 3 years; its aetiology remains obscure. Clinically, progressive wasting of the muscles, especially those of upper limbs and those innervated by medulla, combines with symptoms of spinal tract degeneration. No cognitive or sensory symptoms can be attributed to ALS; patients are conscious and aware during the course of their disease. This paper describes a patient suspected to have cognitive impairment and then recognised to be affected by ALS. Treatment of ALS remains unsatisfactory. During last years, the attitude towards this disease has changed: a pragmatic approach slowly emerged from the previous nihilism so that a better quality of life can be expected in the next years.

Neurologists usually pose the definitive diagnosis: General Practitioners as well as Geriatrics should be instructed to recognize initial neuro-muscular symptoms compatible with ALS in order to obtain early specialist consultation.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) • Cognitive impairment • Quality of life



PACINeditore

■ Corrispondenza: dott. Fiorenzo Baroni, c/o Fondazione "Ospedale e Casa di Riposo Nobile Paolo Richiedei", via Richiedei, 16 25064 Gussago, Brescia - Tel. 030 2528400/405 - E-mail: mkgghisla@libero.it

Introduzione

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) descritta per la prima volta da Charcot è una malattia progressiva che comporta degenerazione del motoneurone superiore e del motoneurone inferiore¹. La prevalenza della SLA a livello mondiale è di circa 4-6 casi su 100.000/anno. L'incidenza è di circa 2 casi su 100.000/anno presentando una lieve variabilità da Paese a Paese ed un graduale incremento per ragioni non ancora del tutto note. In Italia, l'incidenza della SLA risulta compresa tra 0,6 e 1,9 casi per 100.000 abitanti². Un recente studio eseguito su una popolazione ultraottantenne ha evidenziato un'incidenza di 10,2 casi su 100.000 abitanti nel sesso maschile e di 6,1 casi su 100.000 nel sesso femminile³. La diversa incidenza è verosimilmente dovuta alle diverse modalità di rilevazione dei casi più che a una diversa distribuzione. I certificati di morte non sono accurati nella diagnosi di SLA: un recente studio italiano ha confrontato diversi certificati di morte redatti nel Nord e nel Sud d'Italia rilevando che l'accuratezza della compilazione è superiore al Nord rispetto al Sud. Si è osservato che nei certificati di morte la SLA viene diagnosticata come sclerosi multipla, cancro e/o malattie cerebrovascolari come se vi fosse una scarsa conoscenza dei sintomi della malattia da parte dei Medici che redigono i certificati⁴.

La SLA è una malattia invalidante che conduce a morte mediamente entro 36 mesi. Il 20% dei pazienti vive in media 5 anni; il 10% 10 anni. È impossibile prevedere *a priori* la sopravvivenza nel singolo paziente. In più dell'80% dei casi la morte è dovuta a insufficienza respiratoria, aggravata da una superinfezione bronchiale².

Sebbene l'età media di insorgenza sia la quinta decade, la SLA può iniziare in ogni momento dell'età adulta, dai 20 ai 90 anni. Nella maggioranza dei casi si tratta di una malattia sporadica ma esistono anche delle forme familiari⁵. Esistono forme di SLA associate a demenza (SLA-D) in cui si evidenzia una degenerazione fronto-temporale con interessamento del motoneurone. Il deficit cognitivo emerge nelle prove neuropsicologiche di fluenza verbale e non verbale, nella critica, giudizio e ragionamento astratto, nella memoria verbale e visiva^{6,7}.

Si distinguono tre forme cliniche: SLA tipica o comune, SLA bulbare e forma pseudo-polineuropatica a carico degli arti inferiori. È importante sottolineare che la maggioranza dei malati affetti da SLA tipica sviluppano successivamente segni bulbari e

viceversa malati di forma bulbare sviluppano successivamente segni localizzati agli arti⁸.

La *SLA tipica o comune* rappresenta il 45-50% dei casi e si manifesta con esordio insidioso e progressivo che colpisce le estremità distali superiori con riduzione di forza associata ad atrofia (mano "a scimmia") e successivamente una mano simile a quella visibile nella distrofia di Aran-Duchenne. Negli stadi iniziali sono presenti crampi muscolari in tutti i distretti corporei più intensi alle mani; in fase avanzata l'atrofia interessa anche agli avambracci e a volte i muscoli della spalla e degli arti inferiori; talora unilaterale, diventa comunque molto rapidamente bilaterale⁸.

La *SLA bulbare* rappresenta il 25% dei casi; alla paralisi progressiva labio-glosso-faringea, espressione del danno dei nuclei del tronco, si associa in più della metà dei casi una sindrome pseudobulbare (riso e pianto spastici) dovuta a lesioni bilaterali delle vie genicolate. Il danno secondario della muscolatura degli arti superiori, inferiori e del tronco è quasi costante⁸.

La *SLA pseudo-polineuropatica* rappresenta il 30% dei casi; è caratterizzata da un deficit distale degli arti inferiori che si accompagna molto spesso, paradossalmente, ad un'abolizione dei riflessi achillei.

La diagnosi di SLA richiede l'assenza di disturbi oggettivi della sensibilità, assenza di disturbi sfinterici e positività degli esami di neurofisiologia clinica, soprattutto della EMG⁸. La diagnosi di SLA viene formulata secondo i criteri di El Escorial, revisionati nel 1998, che tengono conto del danno progressivo del motoneurone: essi, pur nella loro complessità, rappresentano lo strumento più utilizzato per l'inquadramento diagnostico del paziente⁹ (Tab. I). La progressione della malattia è caratterizzato da grave disabilità motoria (si è "prigionieri del proprio corpo"); disturbi del linguaggio (non si può più comunicare e vengono emessi solo suoni gutturali); disturbi della deglutizione (anche bere è potenzialmente pericoloso); disturbi della respirazione fino alla paralisi del respiro e alla morte.

Caso clinico

E.B., una donna di 74 anni, pensionata, casalinga, con un titolo di studio elementare, vedova da ventitré anni, con familiarità per neoplasie, è stata inviata al nostro ambulatorio per valutazione delle *performances* cognitive e timiche lamentando, fra l'altro, un rallentamento della marcia; al termine della visita la diagnosi differenziale era fra una

Tab. I. Criteri “El Escorial” per la diagnosi di SLA ⁹.

I livelli di certezza diagnostica richiedono la presenza di segni clinici di perdita del primo motoneurone (PMN) e del secondo motoneurone (SMN) nelle seguenti modalità regionali (le regioni considerate sono quelle bulbare, cervicale, toracica, lombosacrale):

SLA definita

Segni del PMN e del SMN nella regione bulbare e almeno due regioni spinali, o segni del PMN e del SMN in tre regioni spinali

SLA probabile

Segni del PMN e del SMN in almeno due regioni (alcuni segni del PMN devono essere rostrali ai segni del SMN)

SLA possibile

Segni del PMN e del SMN in una sola regione, o segni del solo PMN in almeno due regioni, o segni del SMN rostrali ai segni del PMN

SLA sospetta

Segni del SMN in almeno 2 regioni

pseudo-demenza depressiva e un decadimento cognitivo di natura da determinare.

All'ingresso in Reparto è stata raccolta l'anamnesi patologica remota che comprendeva: ipertensione arteriosa grado 1 stadio II (rischio cardiovascolare medio, OMS 1999) trattata con calcio-antagonista e sartanico; diabete mellito tipo 2 in terapia con ipoglicemizzante orale; broncopneumopatia cronica ostruttiva; facotomia chirurgica bilaterale. I familiari riferivano la presenza da circa otto mesi di rallentamento ideomotorio, parziale dipendenza nelle attività basali e strumentali della vita quotidiana, eloquio rallentato, disfonia, dispnea (saltuariamente notturna), disfagia ai liquidi e crampi muscolari ai quattro arti. La paziente descriveva la propria condizione come una pesantezza generalizzata di tutte le membra del corpo che riusciva a spostare con molta fatica (“... sono come un corpo rinchiuso in uno scafandro ...”). Notava eloquio rallentato (“... ho la lingua impastata ...”); eseguiva con lentezza le attività domestiche necessitando di frequenti pause; avvertiva saltuari ed inspiegabili cedimenti degli arti inferiori con secondarie cadute a terra; durante i pasti presentava accessi di tosse; aveva dispnea notturna ed era costretta a riposare seduta in poltrona. L'*insight* della propria condizione determinava un tono dell'umore marcatamente deflesso e la percezione di una pessima qualità della vita.

Per tale motivo il Medico di Medicina Generale le aveva fatto eseguire: visita cardiologica (normalità); visita pneumologica (negativa con spirometria ai limiti inferiori della norma); visita neurologica (obiettività neurologica nei limiti di norma eccetto che per disfonia, ROT ipoevocabili agli arti

inferiori) con orientamento diagnostico di polineuropatia diabetica; visita otorinolaringoiatria (nella norma con ecografia della tiroide normale); dosaggio degli anticorpi anti-muscolo liscio (positività a basso titolo) e anti-muscolo striato (negativi).

La valutazione geriatrica multidimensionale mostrava all'ingresso: *Mini Mental State Examination* ^{10 11}, MMSE, (corretto per età e scolarità): 23,7/30 (lieve decadimento); *Geriatric Depression Scale* ¹², GDS: 25/30 (stato depressivo grave); *Basic Activities of Daily Living* ¹³, BADL: 2 funzioni perse su 6 (parziale dipendenza); indice di Barthel ^{14 15}: 60/100 (severa dipendenza); *Instrumental Activities of Daily Living* ¹⁶, IADL: 4 funzioni perse su 8 (totale dipendenza); scala di valutazione dell'equilibrio e dell'andatura di Tinetti ¹⁷: 14/28 (deambulazione incerta con medio rischio di cadute), *Short Form del Medical Outcome Study* (MOS o SF-36): scadente qualità della vita ¹⁸. L'esame obiettivo all'ingresso evidenziava: obesità; facies amimica; ipovisus; cute ipoelastica, disidratata con presenza di discromie; decubito semiortopnoico; respirazione superficiale, diaframmatica; riduzione del murmure vescicolare su tutto l'ambito polmonare. L'esame neurologico mostrava: rallentamento ideomotorio; disartria paralitica; ipofonia; disfagia per i liquidi; ptosi palpebrale destra; fascicolazioni alla lingua, all'avambraccio sinistro e all'arto inferiore destro; atrofia muscolare ai quattro arti; ipotrofia delle eminenze tenar ed ipotenar e dei muscoli interossei; ipostenia prossimale e distale agli arti superiori e inferiori; deficit di coordinazione; segno di Babinski positivo a destra; riflessi da stiramento muscolare assenti ai 4 arti;

presenza dei riflessi patologici del muso e palmo-mentoniero; non deficit sensitivi.

La valutazione neuropsicologica dimostrava la normalità dell'orientamento temporo-spaziale; della memoria immediata, episodica e a lungo termine, proposizionale e procedurale; della comprensione

di ordini verbali e non verbali semplici; della critica, del giudizio e del ragionamento astratto; dell'attenzione. Risultava *borderline* la fluenza verbale per categorie fonemiche e semantiche. Erano presenti discalculia, lievi deficit della prassia bucco-linguo-facciale e costruttiva (Fig. 1).

Fig. 1. Progressione nel tempo dei disturbi della grafia



Durante la degenza la paziente è stata studiata mediante esami ematochimici (normali tranne che per ipercolesterolemia e iperglicemia); emogasanalisi (ipossiemia lieve, PO_2 70.7 mmHg); radiografia del torace (nella norma); EMG arti superiori e inferiori (sofferenza neurogena in tutta la muscolatura indagata); TC encefalo (atrofia con prevalente interessamento temporo-insulare e iniziale moderata dilatazione dei ventricoli laterali).

Si è quindi formulata diagnosi di SLA di tipo bulbare ed è stata iniziata terapia con riluzolo 50 mg/die. Dopo la dimissione, la paziente è stata ricoverata più volte presso un reparto di Pneumologia per dispnea ingravescente innescata da infezioni batteriche delle alte e basse vie respiratorie. È deceduta a distanza di 45 giorni dalla dimissione dal nostro Reparto.

Discussione

In occasione del 9° Congresso Internazionale sulla SLA svoltosi a Monaco di Baviera nel 2002 sono stati presentati i risultati di una indagine multicentrica condotta su 201 pazienti di 7 nazioni in cui veniva evidenziato che il ritardo medio tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi oscilla tra i 12 e 24 mesi e che oltre un terzo dei pazienti riceve inizialmente una diagnosi errata (mielopatia spondiloartrosica, polineuropatia, ernia discale, canale stretto cervicale o lombare)². Appare evidente che il ritardo fra i primi sintomi e la diagnosi (17,5 mesi) equivale a quasi metà dell'usuale decorso della malattia. Una volta stabilita correttamente la diagnosi è opportuno che vengano eseguite una valu-

tazione pneumologica e una fisiatrica (per predisporre il programma riabilitativo utile ad affrontare i deficit motori e funzionali, soprattutto a carico della muscolatura respiratoria e il deficit della deglutizione)^{2 19}.

Numerose recenti scoperte hanno condotto a differenti ipotesi sull'eziologia della SLA. Nel 1991 è stata identificata un'alterazione sul cromosoma 21 del gene deputato alla produzione dell'enzima superossido-dismutasi 1 (SOD1) responsabile di circa il 15% di SLA familiare. Alcuni studi suggeriscono che la SLA possa essere dovuta all'accumulo neuronale di glutammato che, legandosi ad un recettore superficiale, ne innescherebbe una patologica eccitazione capace di condurre a morte i neuroni coinvolti. Sono stati condotti esperimenti terapeutici mediante sostanze in grado di correggere le vie metaboliche del glutammato o di ridurre la concentrazione di glutammato a livello dello spazio sinaptico. Attualmente l'unico farmaco in commercio specificamente indicato per la SLA è il riluzolo, farmaco bloccante il recettore per l'NMDA (acido N-metil-D-aspartico)^{2 19 20}. Alcuni *trial* clinici hanno indicato un modesto ma significativo prolungamento della sopravvivenza (tre-cinque mesi). Sono in corso nuove sperimentazioni favorite dall'estrema disponibilità dei pazienti – consapevoli dell'inesorabilità della malattia – a sottoporsi ad ogni tentativo terapeutico pur di migliorare la propria qualità di vita. La spinta deontologica e morale di aiuto ai disabili, la riabilitazione delle disfunzioni motorie e il trattamento palliativo dei sintomi restano i principi sui quali impostare l'approccio al malato di SLA in attesa di un trattamento farmacologico e/o genico efficace.

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), conosciuta anche come atrofia muscolare progressiva o paralisi bulbare progressiva, è una malattia del motoneurone caratterizzata da una degenerazione delle cellule delle corna anteriori del midollo spinale, dei nuclei motori del tronco cerebrale e dei tratti corticospinali. Colpisce più frequentemente individui di sesso maschile tra i 45 e i 75 anni di età e conduce a morte in un periodo medio di 2-3 anni; la sua eziologia rimane oscura. Sul piano clinico si associano atrofia progressiva dei muscoli volontari (soprattutto quelli delle estremità superiori e quelli innervati dal tronco) con sintomi e segni di degenerazione dei fasci corticospinali. L'associazione di SLA con demenza è solitamente caratterizzata da una degenerazione frontotemporale e coinvolgimento del motoneurone.

Il caso clinico descritto riguarda una donna di 74 anni giunta alla nostra osservazione per rallentamento ideo-motorio con sospetto declino delle

performances cognitive, perdita di autonomia nelle attività strumentali e di base della vita quotidiana, rallentamento dell'eloquio, disfonia, disfagia ai liquidi e dispnea notturna. Gli accertamenti neuropsicologici, strumentali e l'attento esame obiettivo clinico generale e neurologico hanno permesso di porre il sospetto di malattia degenerativa tipo SLA, ipotesi confermata successivamente dagli esami specialistici strumentali neurologici.

Nel corso di questi ultimi anni, l'atteggiamento nei confronti di questa malattia è cambiato: il nichilismo terapeutico ha lasciato spazio ad un approccio pragmatico che fa sperare che la qualità della vita dei pazienti affetti da questa malattia finora incurabile possa presto migliorare.

Poiché la diagnosi definitiva viene posta nella quasi totalità dei casi dai neurologi, è importante ridurre il tempo di latenza con cui il paziente ar-

riva allo specialista sensibilizzando Medici di base, geriatri e internisti a saper riconoscere i disturbi neuromuscolari che possono far sospettare una SLA.

Parole chiave: Sclerosi laterale amiotrofica (SLA)
• Deficit cognitivo • Qualità della vita

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Charcot JM, Joffroy A. *Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésion de la substance grise et des faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière*. Arch Physiol Norm Pathol 1869;2:354-744.
- ² Santomauro D. *Sclerosi Laterale Amiotrofica, tra ricerca e solidarietà*. AISLA.
- ³ Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. *The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over*. Age Ageing 2004;33:131-4.
- ⁴ Ragonese P, Filippini G, Salerni G, Savettieri G. *Accuracy of death certificates for Amyotrophic Lateral Sclerosis varies significantly from North to South of Italy: Implications for mortality studies*. Neuroepidemiology 2004;23:73-7.
- ⁵ Brown RH. *Amyotrophic lateral sclerosis*. London: Martin Duniz 1999.
- ⁶ Yoshida M. *Amyotrophic Lateral Sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum*. Neuropathology 2004;24:87-102.
- ⁷ Abrahams S, Goldstein LH, Lloyd CM, Brooks DJ, Leigh PN. *Cognitive deficits in nondemented amyotrophic lateral sclerosis patients: Neuropsychological investigation*. J Neurol Sci 1995;129(Suppl):54-5.
- ⁸ Cambier J, Masson M, Dehen H. *Neurologia. Ottava Edizione*. Milano: Ed. Masson 1998, pp. 239-242.
- ⁹ Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. *Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airle House Diagnostic Criteria. A population-based study*. Arch Neurol 2000;57:1171-6.
- ¹⁰ Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psych Res 1975;12:189-98.
- ¹¹ Magni E, Binetti G. *Mini-Mental State Examination: a normative study in Italian elderly population*. Eur J Neurol 1996;3:198-202.
- ¹² Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adley M, et al. *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. J Psychiat Res 1983;17:37-49.
- ¹³ Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. *Progress in the development of the index of ADL*. Gerontologist 1970;1:20-30.
- ¹⁴ Mahoney FI, Barthel DW. *Functional Evaluation: the Barthel Index*. Mar St Med J 1965;14:61-5.
- ¹⁵ Shah S, Vanclay F, Cooper B. *Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation*. J Clin Epidemiol 1989;42:703-9.
- ¹⁶ Lawton MP, Brody EM. *Assessment of older people: self-monitoring and instrumental activities of daily living*. Gerontologist 1969;9:179-86.
- ¹⁷ Tinetti ME. *Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients*. J Am Geriatr Soc 1986;34:119-26.
- ¹⁸ Stewart AL, Hays RD, Ware JE. *The MOS Short Form General Health Survey: reliability and validity in a patient population*. Med Care 1998;26:724-32.
- ¹⁹ Fazio C, Loeb C. *Neurologia (terza ed.)*. Roma: SEI 1998;II:991-5.
- ²⁰ Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. *An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzolo*. Arch Neurol 1998;55:526-8.