



*journal club 19 novembre 2004 - caso clinico*

# ***Sclerosi Laterale Amiotrofica*** ***e*** ***Demenza fronto-temporale***

***Paolo Maria Stofler***

*Centro Medico Richiedei, Palazzolo sull'Oglio  
Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia*

# *Caso clinico*

**X. Y.** anni 73, G

## **Anamnesi sociale:**

5 anni di scolarità; ristoratore-mediatore immobiliare, coniugato, 4 figli.

## **Anamnesi patologica remota:**

Non patologie di rilievo in età giovane-adulta.

1950 ricovero per empiema polmonare (evacuato).

1962 brucellosi.

1967 politrauma da incidente stradale con frattura IX costa sinistra e contusione cranica, bacino ed anca sinistra.

1995 ricovero per: “Infarto miocardio inferiore. Cervicoartrosi. Discopatie C5-6-7”

2002 ricovero per: ”Lombosciatalgia destra con protrusioni discali multiple L3-4, L4-5. Osteoartrosi. Epatopatia HCV. Diabete mellito tipo 2 scompensato”.

Dal 2002 in terapia con finasteride per incontinenza urinaria da adenoma prostatico (manca documentazione clinica).

# *Caso clinico*

## **Anamnesi psicogeriatrica:**

Personalità estrosa ed estroversa, ma riservata: gestiva con grande successo un agriturismo di cui seguiva personalmente tutte le attività: agricoltura, allevamento, cucina, intrattenimento degli ospiti (poesie a memoria). Le numerose conoscenze, gli permettevano di svolgere come hobby, l'attività di intermediario immobiliare.

### **Nel 1996**

Sfruttando sovvenzioni, chiude la stalla e poi l'agriturismo per riduzione del rendimento economico (contemporanea Malattia di Alzheimer della moglie); prosegue a lavorare nei campi come agricoltore.

# *Caso clinico*

## *Nel 1998*

Primi episodi di comportamento francamente patologico, tra i più significativi:

- Racconta al bar fatti privati (incontri extraconiugali) di professionisti di spicco che avevano frequentato il suo ristorante.

- Urla per le strade, rimproverando più volte un amico di non avergli restituito i soldi prestati (uso illecito).

Esegue prima visita medica (contro volontà) dove si consiglia esecuzione di TC encefalo (manca documentazione), ma si rifiuta di assumere la terapia prescritta.

## *Nel 1999*

Inizia ad essere ossessionato dagli investimenti: sposta i soldi di banca in banca pretendendo condizioni improponibili (cambia 10 banche in circa 2 anni), effettua investimenti azzardati (perde soldi) ed ossessiona il cognato di seguire il suo esempio, indicandogli volta per volta il miglior investimento da fare.

Inizia a trascurare l'abbigliamento "va in giro come un barbone" e comincia ad avere piccoli incidenti automobilistici (sempre colpa degli altri).

# *Caso clinico*

## *Nel 2000*

Inizia a non somministrare più la terapia alla moglie, assume la propria in modo errato; completo disinteresse nei confronti dei propri affetti, è come se vivesse in un altro mondo. Inizia ad avere episodi di apatia e passa intere settimane in casa. Il principale caregiver (figlia infermiera) inizia ad occuparsi dei genitori, con notevole difficoltà per via della mancanza di insight di malattia (propria e della moglie) del padre.

## *Nel 2002*

Grave incidente stradale, vengono ritirate definitivamente le chiavi dell'auto e la gestione patrimoniale (sembra però disinteressato). Ricoverato per una lombalgia acuta, scappa dall'ospedale e viene trovato sulla via di casa in pigiama; non si è perso, interrogato risponde che ormai era guarito e tornava a casa.

# *1° ricovero*

## **Motivo di ricovero in IDRG**

Si ricovera per disturbi comportamentali (prevalente disinibizione) associati a manifestazioni di apatia; da alcuni mesi la disinibizione è divenuta “fastidiosa e imbarazzante”.

Il caregiver segnala completa incapacità ad eseguire qualsiasi compito che richieda un minimo di attenzione compresa la cura della propria persona; riferisce inoltre progressivo “impoverimento lessicale”.

## **Esami strumentali recenti:**

TC rachide lombare ('02): ”L3-4 ampia protrusione circonferenziale con effetti compressivi radice omolaterale. Analogo reperto di restringimento dei diametri canalari L4-5 ove il disco è protruso, è inoltre presente ernia paramediana destra espulsa e migrata caudalmente dove determina effetti compressivi sulla cauda e all'emergenza radicolare destra di L5”.

## **Terapia in atto all'ingresso:**

finasteride	1c	Finastid
metformina	1+1c	Glucophage
glibenclamide	1+1+1c	Daonil
insulina-zinco-umana cristallina	8 U	Ultratard

# *1° ricovero*

## **Esame obiettivo all'ingresso:**

- Condizioni generali discrete, stato di coscienza vigile
  - Linguaggio normale, decubito indifferente
  - Varici alle gambe bilateralmente, non edemi declivi.
  - Cifoscoliosi
  - Fegato a 2 centimetri dall'arco costale.
  - Es.neurologico: indenni i nervi cranici. Non segni focali ne di lato. ROT ridotti arti inferiori. Non segni extrapiramidali. Babinski negativo bilateralmente. Sensibilità nella norma.
- Segni di liberazione frontale: Glabellare inestinguibile.

**PA:** 140/70 mmHg (clinostasi) FC 72 bpm  
135/70 mmHg (ortostasi)

**ECG:** ritmo sinusale (FC 68 bpm); intervallo P-Q: 0,18 sec. asse cardiaco +30°. Normale progressione onda R nelle precordiali. ST stirato in D3. Sporadica extrasistolia sopraventricolare.

# *1° ricovero*

## **Sintesi anamnestica:**

- Brucellosi ('62)
- Trauma cranico non commotivo, frattura IX costa sx, contusione bacino e anca da incidente stradale ('67)
- Bronchite cronica, empiema polmonare (toracentesi evacuativa, '50)
- Insufficienza venosa arti inferiori

## **Diagnosi d'ingresso**

- Disturbi comportamentali (disinibizione, apatia) in corso di definizione
- Cardiopatia post-infartuale (inferiore '95)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia combinata
- Epatopatia HCV correlata
- Poliartrosi severa (rachide). Discopatie multiple (C5-6-7, L3-4-5). Ernia espulsa L4-5
- Adenoma prostatico con disturbo della continenza.

## ***Programma diagnostico-terapeutico-riabilitativo:***

- *Valutazione e terapia decadimento cognitivo e disturbi comportamentali*
- *Monitoraggio cardiocircolatorio, glicometabolico ed epatico*

# *1° ricovero*

## **Terapia instaurata all'ingresso:**

Glibenclamide+metformina	1+1+1c	Bieuglucon M
finasteride	1c	Prostide
ticlopidina	1+1c	Ascriptin
KCl	1c	KCl retard

## **Assessment all'ingresso:**

MMSE	22/30	GDS	4/15
BADL (fz. perse):	4/6	Barthel:	55/100
IADL (fz. perse):	4/5		
Tinetti tot:	28/28	PPT:	20/28

## Esami di laboratorio all'ingresso:

GB	(4-10)	4.8	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Formula leucocitaria			
GR	(4.5-5.9)	4.9	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	N	(40-75)	50	%
Hb	(14-18)	15.4	g/dl	E	(0-4)	1	%
Hct	(40-52)	45	%	B	(0-1)	0	%
MCV	(82-96)	93	fl	L	(19-44)	40	%
PLT	(150-450)	<b>141</b>	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	M	(2-8)	9	%
PCR	(<0.5)	0.1	U/dl				
VES	(1-8)	11	mm	Bil.totale	(0.1-1.0)	0.6	mg/dl
Glicemia	(65-110)	<b>110</b>	mg/dl	AST	(1-45)	<b>91</b>	U/l
Azotemia	(18-50)	27	mg/dl	ALT	(1-45)	<b>151</b>	U/l
Creatinina	(0.6-1.2)	0.6	mg/dl	gamma-GT	(1-50)	<b>234</b>	U/l
Colesterolo	(130-240)	<b>146</b>	mg/dl	ALP	(100-300)	<b>350</b>	U/l
Trigliceridi	(40-165)	<b>171</b>	mg/dl	CES	(4.3-13.0)	6.300	U/l
HDL	(35-85)	<b>32</b>	mg/dl				
Proteine totali	(6-8)	7	g/dl	Sodio	(134-146)	143	mmol/l
albumina	(55-68)	<b>54</b> (3.8)	%(g/dl)	Potassio	(3.7-5.4)	<b>3.5</b>	mmol/l
alfa 1	(1.5-5)	2.5	%	Cloro	(95-110)	107	mmol/l
alfa 2	(7-12)	10.1	%	Ferro	(75-170)	146	ug/dl
beta	(9-13)	7.8	%	TIBC	(200-360)	228	ug/dl
gamma	(12-20)	<b>25.6</b>	%	Ferritina	(18-300)	163	g/ml
				Hb glicata	(<7%)	<b>8</b>	%
Esame urine:	nella norma			Ormoni tiroidei:	nella norma		

# *1° ricovero*

## **Decorso clinico:**

- All'ingresso non appare significativamente depresso, prevale la disinibizione che si manifesta soprattutto nei confronti del personale, e con aggressività verbale verso la figlia.

Si associa una certa inerzia e mancanza di iniziativa: senza alcuno stimolo passa quasi tutto il tempo nella sua stanza, anche da solo. La proposta di una qualsiasi attività (es. televisione) viene accettata senza opporsi, quasi passivamente.

- Inizia Olanzapina 2.5 mg, ben tollerata (aumentata a 5 mg) e lorazepam 1mg per insonnia.

- L'atteggiamento ostile nei confronti della figlia si riduce ma non molto, si risolve l'insonnia. I disturbi comportamentali, nucleo della patologia, restano sostanzialmente invariati.

## **Assessment dimissione:**

MMSE	23/30 (22/30)	GDS	5/15 (4/15)
Tinetti tot:	28/28 (28/28)	PPT:	20/28 (20/28)

## *1° ricovero*

**TC encefalo (senza mdc)**: marcata atrofia corticale fronto-temporale che si associa ad idrocefalo ex-vacuo dei ventricoli laterali. Modica ipodensità della sostanza periventricolare più evidente a carico dei lobi frontali.

**Ecografia addominale**: fegato di volume aumentato con ipertrofia IV segmento; margini arrotondati; ecostruttura stipata ed iperecogena da epatopatia cronica con steatosi. All'ilo epatico linfonodo reattivo 2 cm. Nella norma i restanti reperti.

Anti HCV: **positivo**; anti HBc IgG: **positivo**; anti HBe: **positivo**

anti HBs titolo: **63.1 U/L**; HBs Ag: **negativo**; HBe Ag: **negativo**.

# *1° ricovero*

**Durata degenza: 12 gg**

## **Diagnosi di dimissione**

- Demenza fronto-temporale
- Cardiopatia post-infartuale (inferiore '95)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia ipoglicemizzante orale
- Epatopatia HCV correlata. Immunità per HBV
- Poliartrosi severa (rachide). Discopatie multiple (C5-6-7, L3-4-5). Ernia espulsa L4-5
- Ipertrofia prostatica con disturbo della continenza

## **Terapia di dimissione**

Olanzapina	1 c	Zyprexa 5
Lorazepam	1 c	Tavor 1
Glibenclamide+metformina	1 +1+1c	Bieuglucon M
Ticlopidina	1 +1c	Opteron
Spironolattone	1 c	Aldactone 100
Finasteride	1 c	Prostide

•*Consigliata rivalutazione urologica per definire la genesi dell'incontinenza*

# Demenza fronto-temporale: livelli descrittivi

*Clinico*

Demenza fronto-temporale (FTD)

*Anatomopatologico*

Atrofia fronto-temporale

*Istologico*

Gliosi (Frontal Lobe Degeneration-type)

Microvacuolizzazione

Motor Neuron Disease-type

# Demenza fronto-temporale: nosografia

I quadri istopatologici corrispondenti all'attuale classificazione clinica sono diversi:

- Casi con degenerazione microvacuolare e gliosi

Presentazione clinica della demenza frontotemporale:

- 1) Disturbi comportamentali
- 2) Disturbi del linguaggio
  - Afasia progressiva primaria
  - Demenza semantica

dei criteri diagnostici di base

# Demenza fronto-temporale: diagnosi “alterazioni comportamentali”

- Disinibizione, impulsività, perseverazione\*
- Inerzia, mancanza di spontaneità
- Perdita di consapevolezza sociale
- Perdita di insight
- Scarsa cura della propria persona
- Rigidità mentale e inflessibilità\*
- Logorrea
- Stereotipie e rituali\*

(\* Assenti nel caso introduttivo)

# Demenza fronto-temporale: diagnosi “sottotipi”

---

Disinibita

Irrequietezza, iperattività senza scopo  
Gioialità esagerata  
Profonda alterazione della condotta sociale  
Disturbi comportamentali predominanti  
rispetto ai disturbi cognitivi

Apatica

Inerzia, mancanza di spontaneità  
Perdita di iniziativa, indifferenza accentuata  
Rigidità mentale e perseverazione  
Incontinenza precoce

Stereotipica

Stereotipie comportamentali pronunciate  
Tratti compulsivi e ritualistici

# Demenza fronto-temporale: criteri diagnostici

- 1) Development of behavioral or cognitive deficits manifested by either:
  - a) early and progressive **change in personality**, characterized by difficulty in modulating behavior, often resulting in inappropriate responses or activities or
  - b) early and progressive **change in language**, characterized by problems with expression of language or severe naming difficulty and problems with word meaning
- 2) Deficits outlined in 1a or 1b cause **significant impairment in social or occupational functioning** and represent a significant decline from a previous level of functioning
- 3) Course is characterized by a **gradual onset** and continuing decline function
- 4) Deficits outlined in 1a or 1b are **not due to other nervous system** conditions (cerebrovascular disease), **systemic condition** (hypothyroidism), or substance-induced conditions.
- 5) Deficits do **not occur exclusively during a delirium**.
- 6) Disturbance **is not better accounted for by a psychiatric** diagnosis (depression)

# **Demenza fronto-temporale: terapia**

Lebert F.

Presse Med. 2003

*Serotonin reuptake inhibitors in depression of Alzheimer's disease and other dementias*

Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A.

Eur Neurol. 2003

*Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study.*

Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2004

*Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone.*

Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ.

Psychopharmacology (Berl). 2004

*Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial.*

## *2° ricovero (5 mesi dopo)*

Dopo il 1° ricovero stazionarietà clinica.

### **Motivo del 2° ricovero**

Lombosciatalgia bilaterale acuta (prevalente destra) con cadute ricorrenti.

### **Anamnesi patologica prossima**

Da circa 1 mese intenso dolore lombare e agli arti inferiori, continuo, con momenti di riduzione non in relazione a periodi o attività. Tale sintomatologia lo costringe a letto per gran parte della giornata.

N.3 cadute nell'ultimo mese, alcune delle quali precedute da una “scossa” ad entrambe le gambe. Una di queste è avvenuta, in assenza di testimoni, nelle campagne circostanti dove è stato trovato a terra. Il caregiver riferisce che ultimamente torna a casa spesso con piccoli esiti traumatici (graffi, ematomi).

## 2° ricovero

### Esame obiettivo all'ingresso:

- Lesione lacero-contusa periorbitaria sinistra
- Riduzione ampiezza polsi pedidi bilateralmente
- Troclea arti superiori. Lasegue destro +
- Deambulazione possibile con andatura normale.

**PA:** 135/80 mmHg (clinostasi) FC 64 bpm  
140/80 mmHg (ortostasi)

**ECG:** ritmo sinusale (FC 70 bpm); sovrapponibile al precedente.

### Assessment all'ingresso:

MMSE	23/30	GDS	1/15 (5/15)
BADL (fz. perse):	4/6	Barthel:	50/100 (55/100)
IADL (fz. perse):	4/5		
Tinetti tot:	24/28 (28/28)	PPT:	20/28
PNI:	37	BMI:	25 Kg/m <sup>2</sup>

## 2° ricovero

### **Diagnosi d'ingresso**

- Cadute ricorrenti ndd (sincopi?)
- Lombosciatalgia acuta prevalente dx. Poliartrosi severa (rachide). Discopatie multiple (C5-6-7, L3-4-5). Ernia espulsa L4-5
- Parkinsonismo iatrogeno
- Demenza fronto-temporale
- Cardiopatia post-infartuale (inferiore '95)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia ipoglicemizzante orale
- Epatopatia HCV correlata. Immunità per HBV
- Ipertrofia prostatica con disturbo della minzione
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza

### ***Programma diagnostico-terapeutico-riabilitativo:***

- *Valutazione eziologia cadute ed eventuale FKT motoria*
- *Terapia antalgica*
- *Rivalutazione terapia demenza fronto-temporale*
- *Monitoraggio compenso cardiocircolatorio e glicometabolico*

## Esami di laboratorio all'ingresso:

GB	(4-10)	6.4	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Formula leucocitaria			
GR	(4.5-5.9)	4.6	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	N	(40-75)	56	%
Hb	(14-18)	14.5	g/dl	E	(0-4)	2	%
Hct	(40-52)	42	%	B	(0-1)	1	%
MCV	(82-96)	91	fl	L	(19-44)	32	%
PLT	(150-450)	229	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	M	(2-8)	9	%
PCR	(<0.5)	0.04	U/dl				
VES	(1-8)	<b>32</b>	mm	Bil.totale	(0.1-1.0)	0.4	mg/dl
Glicemia	(65-110)	94	mg/dl	AST	(1-45)	64	U/l
Azotemia	(18-50)	36	mg/dl	ALT	(1-45)	<b>95</b>	U/l
Creatinina	(0.6-1.2)	0.6	mg/dl	gamma-GT	(1-50)	<b>101</b>	U/l
Colesterolo	(130-240)	<b>122</b>	mg/dl	ALP	(100-300)	282	U/l
Trigliceridi	(40-165)	133	mg/dl	CES	(4.3-13.0)	5.2	U/l
HDL	(35-85)	<b>34</b>	mg/dl				
Proteine totali	(6-8)	7.2	g/dl	Sodio	(134-146)	143	mmol/l
albumina	(55-68)	<b>49</b> (3.5)	%(g/dl)	Potassio	(3.7-5.4)	<b>3.5</b>	mmol/l
alfa 1	(1.5-5)	3.1	%	Cloro	(95-110)	106	mmol/l
alfa 2	(7-12)	<b>12.2</b>	%	Ferro	(75-170)	110	ug/dl
beta	(9-13)	8.7	%	TIBC	(200-360)	214	ug/dl
gamma	(12-20)	<b>27</b>	%	Ferritina	(18-300)	<b>856</b>	g/ml
				Hb glicata	(<7%)	6.8	%
Esame urine:	nella norma			Ormoni tiroidei:	nella norma		

## *2° ricovero*

**RX emicostato sx:** Non si riconoscono rime di frattura costali.

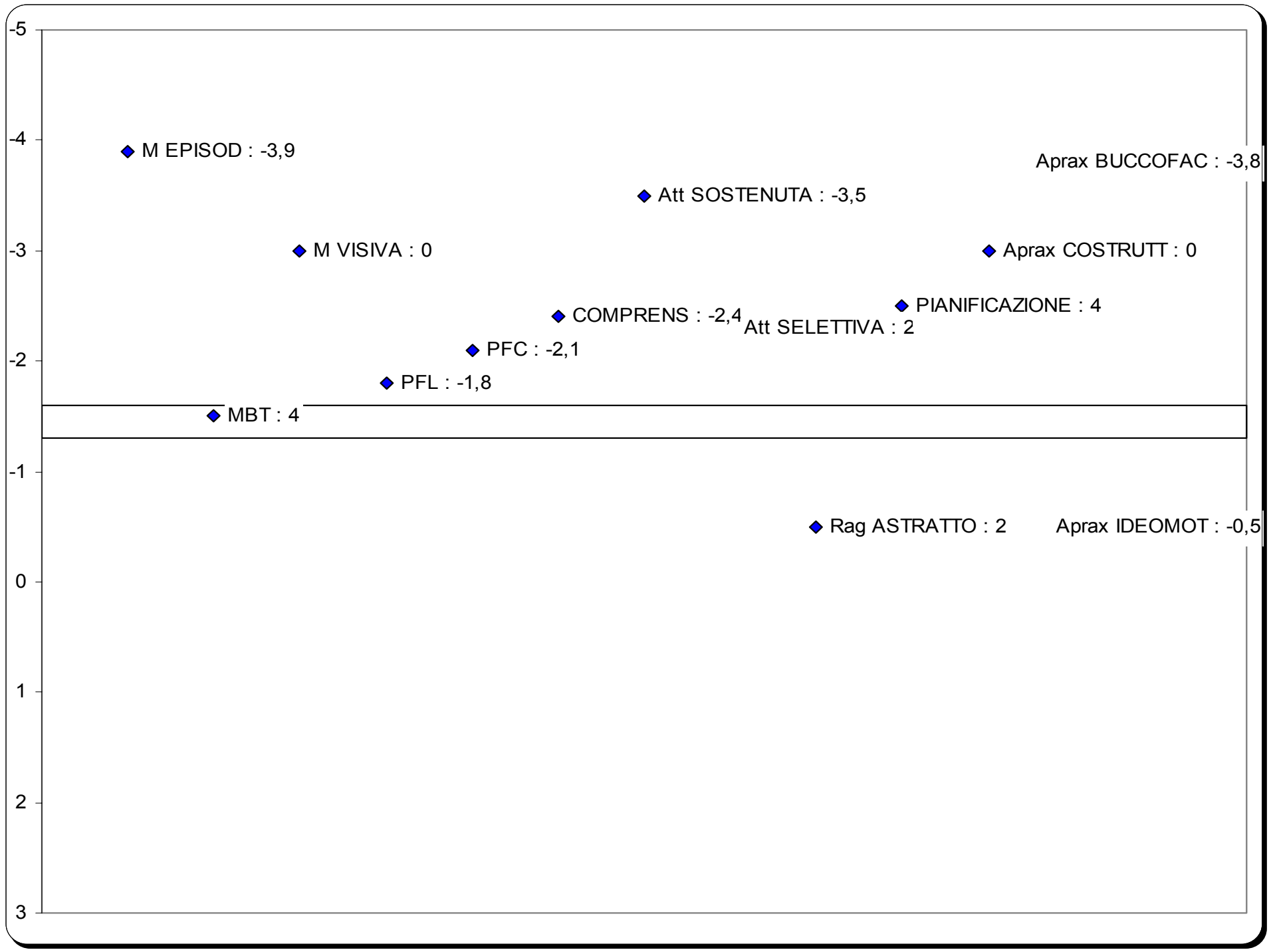
**ECG dinamico 24h:** ritmo sinusale (FC:56-124 bpm). Conduzione AV nella norma. 552 extrasistoli V polimorfe (42 coppie). Sporadica extrasistolia SV talora ripetitiva (max 3 battiti). Non alterazioni tratto ST.

**Ecocolordoppler TSA:** ispessimento intimale diffuso. Placche fibrocalcifiche non emodinamiche alle biforcazioni carotidee.

**Ecocolor Doppler arti inferiori:** “DX polso periferico ridotto. SX polso periferico presente e valido. Vasi perfettamente vascolarizzati nell’asse femoro popliteo bilateralmente”.

**EEG:** discreta organizzazione del tracciato; presenza di attività lenta irritativa frontale destra.

**Valutazione neuropsicologica:** declino cognitivo caratterizzato dalla compromissione di tutte le principali aree indagate (memoria, linguaggio, attenzione, abilità visuospatiali e prassia).



## 2° ricovero

### Diagnosi di dimissione

- *Lombalgia cronica riacutizzata da spondiloartrosi e protrusioni discali (compressione radice L3-5 ed ernia espulsa L4-5)*
- *Instabilità posturale con cadute ricorrenti*
- *Parkinsonismo verosimilmente iatrogeno*
- Demenza fronto-temporale
- Cardiopatia post-infartuale (inferiore '95)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica
- Epatopatia HCV correlata. Immunità per HBV
- Ipertrofia prostatica con disturbo della minzione
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza

### Terapia di dimissione

Insulina umana	4 +14+10 U	Humulin R 30/70
Ticlopidina	1+1c	Opteron
Finasteride	1 c	Prostide
<i>Citalopram</i>	<i>1 c</i>	<i>Elopram 20</i>
KCl	1 c	KCL retard

## *3° ricovero (15 mesi dopo)*

Dalla dimissione dall'IDRG:

1/'03 ricovero per: "Sindrome seno carotideo cardioinibitoria e sincopale, trattata con impianto di PM- DDD"

7/'03 "sostituzione cristallino per cataratta destra".

### **Motivo del ricovero**

Progressivo peggioramento funzionale.

### **Anamnesi patologica prossima**

Riferisce peggioramento progressivo forza arti inferiori con grave limitazione alla deambulazione (50 metri) che deve essere interrotta per esaurimento muscolare e dispnea.

Anche dopo l'impianto PM le cadute continuano ad avvenire.

Il caregiver aggiunge che le sue uscite di casa si sono fortemente ridimensionate: non percorre più chilometri a piedi, ma rimane sempre nelle vicinanze di casa, chiede sempre più spesso passaggi in auto a conoscenti anche per piccoli spostamenti.

## 3° ricovero

### Esame obiettivo all'ingresso:

- Condizioni generali discrete, stato di coscienza vigile, stato mentale depresso

- Es. neurologico:

indenni nervi cranici.

Non segni di lato. ROT ridotti arti inferiori, accentuati ai superiori.

Babinski negativo bilateralmente. Glabella e muso +.

Troclea e rigidità agli arti superiori bilateralmente.

Ipo-atrofia muscoli interossei mani. Fascicolazioni spontanee lingua e 4 arti

Sensibilità nella norma.

Deambulazione possibile, cautelata a base lievemente allargata.

Non ipotensione ortostatica

**ECG:** ritmo sinusale (FC 72 bpm); sovrapponibile al precedente.

### Assessment all'ingresso:

MMSE	17/30 (23/30)	GDS	6/15 (8/15)
BADL (fz. perse)	5/6 (4/6)	Barthel	40/100 (55/100)
IADL (fz. perse)	5/5 (5/5)		
Tinetti tot:	22/28 (27/28)	PPT	12/28 (20/28)
PNI:	49	BMI:	25 Kg/m <sup>2</sup>

## *3° ricovero*

### **Diagnosi d'ingresso**

- Disturbo dell'equilibrio e della marcia con cadute ricorrenti, secondario a:
  - Sospetta sclerosi laterale amiotrofica
  - Parkinsonismo
  - Lombalgia cronica da spondiloartrosi e protrusioni discali (compressione radice L3-5 ed ernia espulsa L4-5)
- Demenza fronto-temporale
- Cardiopatia post-infartuale (inferiore '95). PM permanente per sindrome seno carotideo ('03)
- Diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica
- Epatopatia HCV correlata. Immunità per HBV
- Ipertrofia prostatica con disturbo della minzione
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza

### ***Programma diagnostico-terapeutico-riabilitativo:***

- *Rivalutazione diagnostica disturbo equilibrio e della marcia. FKT motoria*
- *Monitoraggio compenso cardiocircolatorio e glicometabolico*
- *Controllo funzione epatica*

## Esami di laboratorio all'ingresso:

GB	(4-10)	5.1	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Formula leucocitaria			
GR	(4.5-5.9)	4.5	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	N	(40-75)	51	%
Hb	(14-18)	14.4	g/dl	E	(0-4)	2	%
Hct	(40-52)	42	%	B	(0-1)	1	%
MCV	(82-96)	93	fl	L	(19-44)	36	%
PLT	(150-450)	174	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	M	(2-8)	10	%
PCR	(<0.5)	<b>1.2</b>	U/dl				
VES	(1-8)	<b>16</b>	mm	Bil.totale	(0.1-1.0)	0.4	mg/dl
Glicemia	(65-110)	89	mg/dl	AST	(1-45)	<b>81</b>	U/l
Azotemia	(18-50)	34	mg/dl	ALT	(1-45)	<b>138</b>	U/l
Creatinina	(0.6-1.2)	0.7	mg/dl	gamma-GT	(1-50)	<b>122</b>	U/l
Colesterolo	(130-240)	151	mg/dl	ALP	(100-300)	236	U/l
Trigliceridi	(40-165)	110	mg/dl	CES	(4.3-13.0)	6.8	U/l
HDL	(35-85)	59	mg/dl				
Proteine totali	(6-8)	6.7	g/dl	Sodio	(134-146)	141	mmol/l
albumina	(55-68)	<b>50 (3.4)</b>	%(g/dl)	Potassio	(3.7-5.4)	<b>3.7</b>	mmol/l
alfa 1	(1.5-5)	2.9	%	Cloro	(95-110)	106	mmol/l
alfa 2	(7-12)	11.1	%	Ferro	(75-170)	118	ug/dl
beta	(9-13)	8.5	%	TIBC	(200-360)	<b>197</b>	ug/dl
gamma	(12-20)	<b>27.4</b>	%	Ferritina	(18-300)	<b>977</b>	g/ml
				Hb glicata	(<7%)	6.4	%
Esame urine:		nella norma		Ormoni tiroidei:		nella norma	

## *3° ricovero*

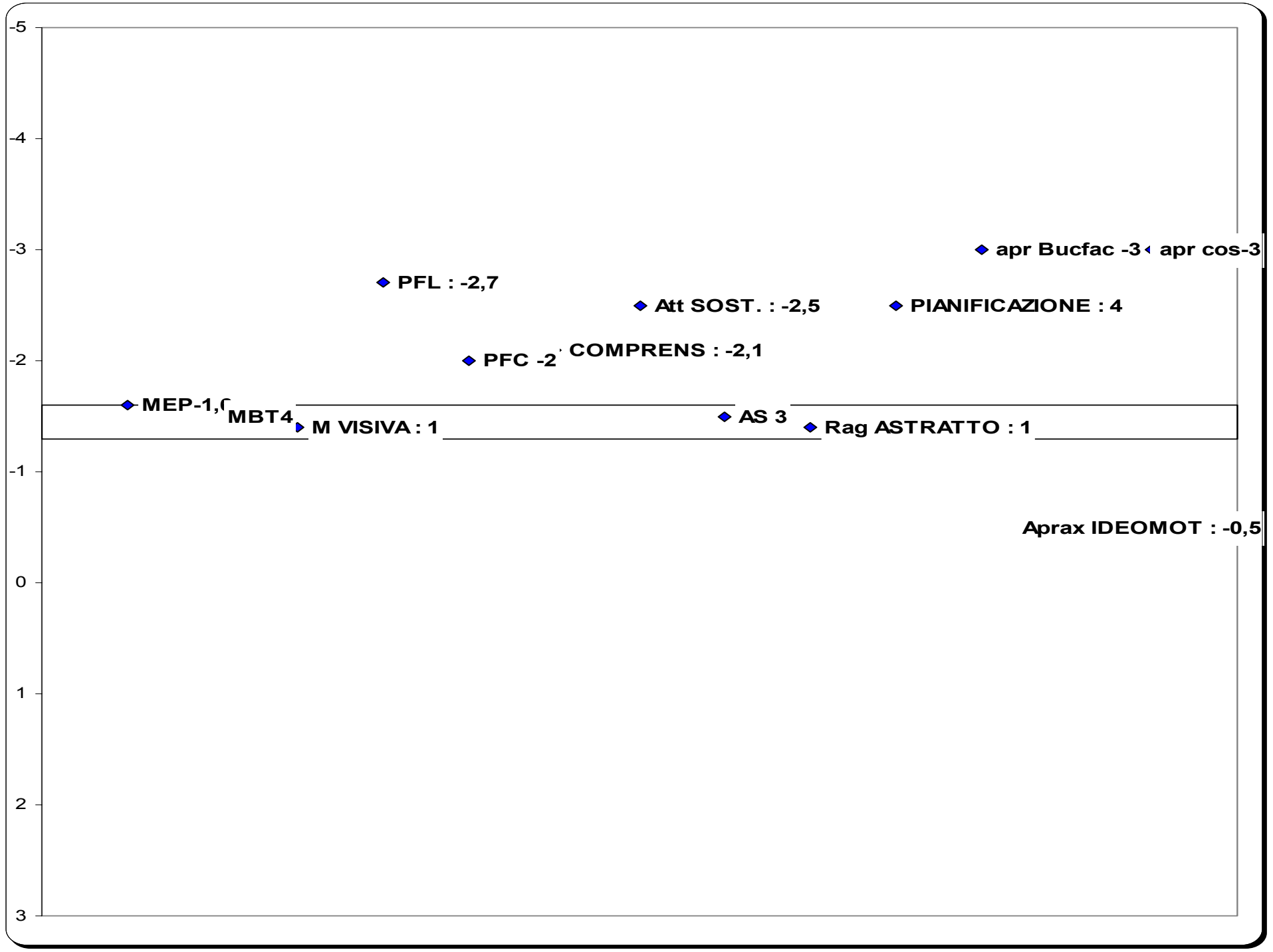
**EMG**: ridotta ampiezza potenziale motorio nervo mediano dx con associato incremento latenza distale motoria; nei limiti di norma i restanti parametri di conduzione nervosa esaminati.

Segni di sofferenza neurogena periferica cronica nei muscoli degli arti superiori e di sfumata entità nella lingua.

***Conclusioni: neuropatia e/o neuronopatia motoria ad espressione agli arti superiori ed in parte nel distretto bulbare.***

### **Valutazione neuropsicologica:**

declino cognitivo caratterizzato da deficit di memoria episodica, deficit linguaggio (comprensione, produzione verbale per lettera e categoria) deficit attenzione sostenuta, compromissione abilità organizzazione e pianificazione visuospatiale, aprassia costruttiva e buccofacciale. Rispetto a precedente valutazione sostanziale stazionarietà del quadro neuropsicologico.



## 3° ricovero

### Diagnosi di dimissione

- Sclerosi laterale amiotrofica associata a parkinsonismo e demenza fronto-temporale*
- Lombalgia cronica da spondiloartrosi e protrusioni discali (compressione radice L3-5 ed ernia espulsa L4-5)
- Disturbo dell'equilibrio e della marcia secondario
- Cardiopatía post-infartuale (inferiore '95). Pace maker permanente per sindrome seno carotideo
- Diabete mellito tipo 2 in terapia insulinica
- Epatopatia HCV correlata. Immunità per HBV
- Ipertrofia prostatica
- Incontinenza urinaria cronica da urgenza

### Terapia di dimissione

<b>Verapamil</b>	<b>1 +1c</b>	<b>Isoptin 80</b>
Ticlopidina	1 +1c	Opteron
Insulina umana	4+14+10 U	Humulin R-30/70
Finasteride	1 c	Prostide
Citalopram	1 c	Elopram 20

# Sclerosi laterale amiotrofica: diagnosi

**La diagnosi è clinica (corretta nel 95% dei casi).**

Amiotrofia: indica l'interessamento del II motoneurone:

- Atrofia muscolare
- Debolezza
- Fascicolazioni

Sclerosi laterale: indica l'elevata consistenza alla palpazione delle colonne laterali del midollo spinale (gliosi secondaria alla degenerazione del fascio corticospinale) per interessamento del I motoneurone:

- Iperreflessia riflessi osteoarticolari
- Mioclono
- Segno di Babinski e/o Hoffmann

# Sclerosi laterale amiotrofica: diagnosi

**Non esistono test diagnostici specifici.**

Esami strumentali utili:

- Elettromiografia: quadro di denervazione ad almeno 3 arti
- Risonanza Magnetica Nucleare: può mostrare un aumento di segnale del tratto corticospinale

Solo in centri specializzati:

- Stimolazione magnetica corteccia motoria: valuta conduzione tratto cortico-spinale
- Spettroscopia con risonanza magnetica: misura il numero di motoneuroni sopravvissuti

# **Sclerosi laterale amiotrofica: prognosi**

- Età
- Sesso femminile
- Insorgenza bulbare
- Breve tempo tra insorgenza dei sintomi e diagnosi
- Gravità dei sintomi

**del Aguila MA, *Neurology*. 2003**

# **Sclerosi laterale amiotrofica: incidenza**

- Guam (1980 to 1989) 7.5/100,000/year
- Rochester (USA, 1952 to 1991) 2.3/100,000/year
- Hokkaido (Japan, 1980 to 1989) 0.6/100,000/year

**Okumura H. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2003**

- Scotland (1989-98 over 80-men) 10.2/100,000/year
- Scotland (1989-98 over 80-women) 6.1/100,000/year
- Median survival 1.7 years less than younger patients

***The Scottish Motor Neurone Disease Register. Forbes RB; Age Ageing 2004***

**TABLE 1. CLASSIFICATION OF HEREDITARY MOTOR NEURON DISEASES.\***

Disease†	Main Mode of Inheritance	Clinical Features‡		Location	Prognosis/therapy	Features
		UMN signs	LMN signs			
<b>Spinal muscular atrophy</b>						
Type 1 (Werdnig-Hoffmann disease)	Autosomal recessive (rarely X-linked)	None	+++	5q11.2–13.3	Survival motor neuron	Onset between birth and 6 mo of age; death before the age of 2 yr
Type 2 (intermediate)	Autosomal recessive	None	+++	5q11.2–13.3	Survival motor neuron	Onset before 1 yr of age; children never able to stand; death after the age of 2 yr
Type 3 (Wohlfart-Kugelberg-Welander disease)	Autosomal recessive or autosomal dominant	None	+++	5q11.2–13.3	Survival motor neuron	Onset in childhood or adolescence; outcome
<b>Familial ALS</b>						
ALS	Autosomal dominant		++ +++	21q22.1	SOD 1	ALS alone
ALS with frontotemporal dementia	Autosomal dominant		++ +++	9q21–22	Unknown	ALS; dementia
ALS with frontotemporal dementia and parkinsonism	Autosomal dominant		++ +	17q21	Tau	Dementia; parkinsonism; amyotrophy
ALS	X-linked		++ +++	Xp11–Xq12	Unknown	ALS alone
Juvenile type 1	Autosomal recessive		+ ++	15q15–22	Unknown	ALS alone
Juvenile type 2	Autosomal recessive		+ +	Unknown	Unknown	ALS alone
Juvenile type 3	Autosomal recessive		+++ +	2q33	Unknown	ALS alone
Juvenile	Autosomal dominant		++ ++	9q34	Unknown	ALS alone; onset before the age of the 25 yr
<b>Sporadic ALS</b>	None		++ +++	None	Unknown	ALS alone
<b>Intermediate type of juvenile</b>	Autosomal recessive Autosomal dominant	+++ + ++	+ ++ (rare bullseye)	2q33 9q34	Unknown Unknown	ALS alone ALS alone; onset before the age of the 25 yr
<b>Spinal ALS</b>	None	+++	+++	None	Unknown	ALS alone
<b>Hereditary spastic paraplegia§</b>	Autosomal dominant, autosomal recessive, or X-linked	+++	None	>15 loci	Paraplegin, cellular adhesion molecules, proteolipin protein, spastin, others unknown	Spastic paraparesis

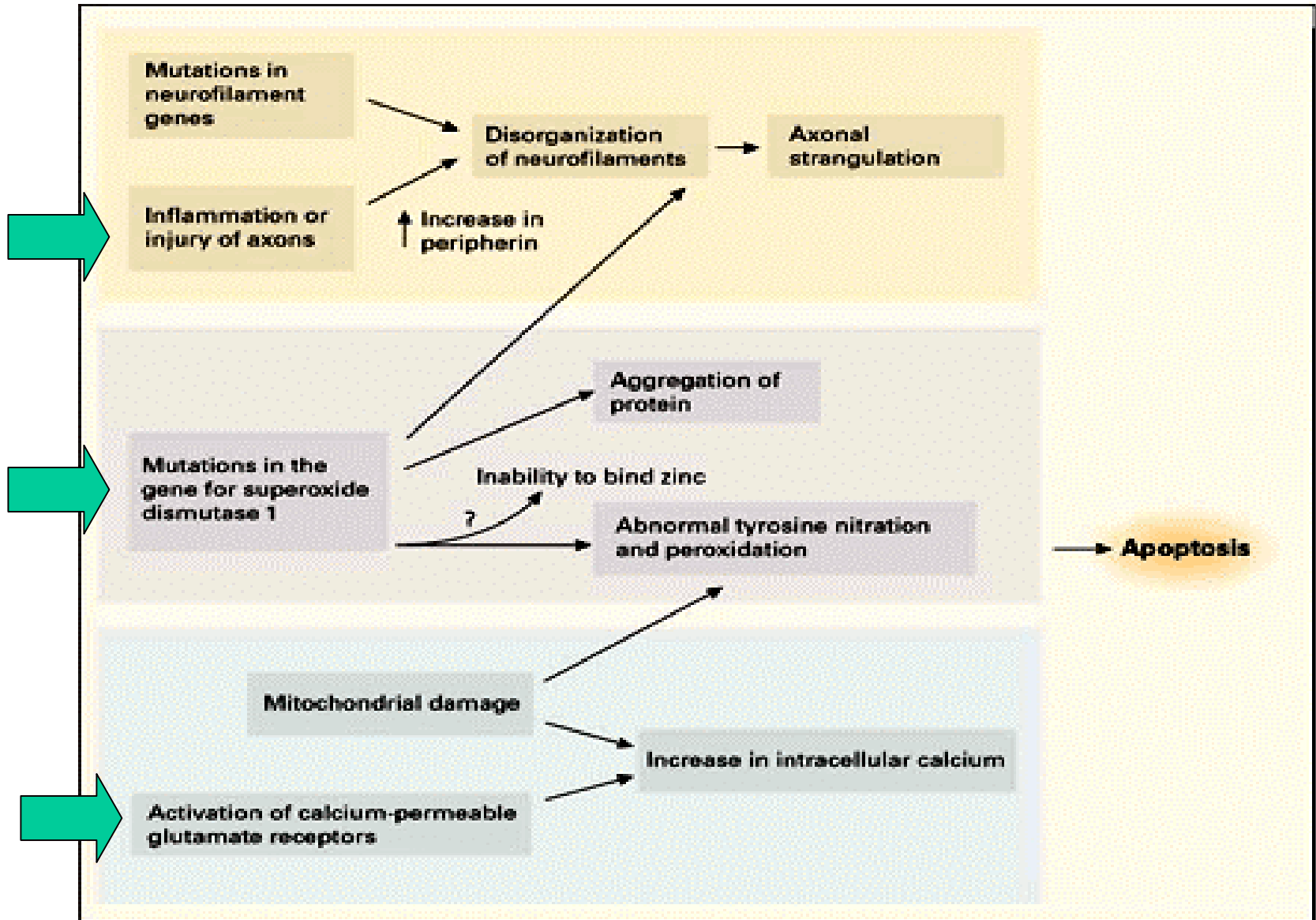
\*Data have been modified from Cole and Siddique.<sup>18</sup>

†Alternative terms for disease are given in parentheses.

‡UMN denotes upper motor neuron, and LMN lower motor neuron. The frequency and prominence of each sign are indicated by the number of plus signs: low (one plus sign), intermediate (two plus signs), and high (three plus signs).

§Some forms of hereditary spastic paraplegia may be subcortical in origin, as occurs in demyelinating disease (e.g., proteolipin protein is responsible).

# Sclerosi laterale amiotrofica: patogenesi



# Sclerosi laterale amiotrofica: terapia

Antagonisti del glutammato	Antiossidanti	Modulatori Immunitari	Fattori neurotropici	Agenti antivirali	Altro
<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Riluzolo</b> *</li> <li>•Lamotrigina +</li> <li>•Destrometorfano+</li> <li>•Gabapentin +</li> <li>•Aminoacidi a cat. ramificata +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vitamina E+</li> <li>•Acetilcisteina+</li> <li>•Selegilina+</li> <li>•Creatina#</li> <li>•Selenio</li> <li>•Co. Q10#</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Gangliosidi+</li> <li>•Interferone</li> <li>•Ciclofosfamide</li> <li>•Plasmaferesi</li> <li>•Ig endovena</li> <li>•Levamisolo+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Brain derived NF+</li> <li>•Glial derived NF+</li> <li>•ILGF1+</li> <li>•Xaliproden#</li> <li>•TRH+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Amantidina +</li> <li>•Tilorone+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Veleno serpente</li> </ul>

\* Beneficio marginale (aumenta sopravvivenza 3-6 mesi) unico approvato FDA.

+ Nessun beneficio nei trial clinici.

# Attualmente in fase di studio.

# Sclerosi laterale amiotrofica: terapia

Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)

Reviewers' conclusions:

Riluzole 100 mg daily is reasonably safe and probably prolongs survival by about two months in patients with amyotrophic lateral sclerosis. More studies are needed, *especially to clarify its effect in older patients (over 75 years), and those with more advanced disease.*

# Sclerosi laterale amiotrofica: terapia

- Ventilazione meccanica: pochi la richiedono<sup>1</sup>
- Suicidio assistito: legale in Oregon, pochi lo richiedono<sup>2</sup>

1 Rowland and Shneider NEJM 2001

2 Ganzini L, NEJM 1998

# Scirosi laterale amiotrofica: sperimentazione terapeutica

## Therapeutic Vaccine for Acute and Chronic Motor Neuron Diseases: Implications for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Angelov DN, Waibel S, Guntinas-Lichius O, et al

*Proc Natl Acad Sci.* 2003;100:4790-4795

Therapeutic **vaccination** with **Copaxone** (glatiramer acetate, Cop-1) protects motor neurons against acute and chronic degenerative conditions. In acute degeneration after facial nerve axotomy, the number of surviving motor neurons was almost two times higher in Cop-1-vaccinated mice than in nonvaccinated mice, or in mice injected with PBS emulsified in complete Freund's adjuvant ( $P < 0.05$ ). **In mice** that express the mutant human gene Cu/Zn superoxide dismutase G93A (SOD1), and therefore simulate the chronic human motor neuron disease amyotrophic lateral sclerosis, Cop-1 vaccination prolonged life span compared to untreated matched controls, from  $211 \pm 7$  days ( $n = 15$ ) to  $263 \pm 8$  days ( $n = 14$ ;  $P < 0.0001$ ). Our studies show that vaccination significantly improved motor activity. In line with the experimentally based concept of protective autoimmunity, these findings suggest that Cop-1 vaccination boosts the local immune response needed to combat destructive self-compounds associated with motor neuron death. Its differential action in CNS autoimmune diseases and neurodegenerative disorders, depending on the regimen used, allows its use as a therapy for either condition. Daily administration of Cop-1 is an approved treatment for multiple sclerosis. The protocol for non-autoimmune neurodegenerative diseases such as **amyotrophic lateral sclerosis, remains to be established by future studies.**

Demenza fronto-temporale  
e  
Sclerosi Laterale Amiotrofica

# **Demenza fronto-temporale: epidemiologia**

Età insorgenza: mediamente 6°-7° decade (35-75 anni)

Prevalenza: 1/3-1/5 degli AD

(6.2% > 65 anni, 20% > 80 anni, 45% > 95 anni)

Sopravvivenza media: M 6 anni F 8 anni

Familiarità:

38-60 % ha una storia familiare di demenza  
spesso la storia suggerisce trasmissione autosomica  
dominante (Cr 17, gene Tau)

Roth ,1978; Mortimer 1983; Gottfries, 1990

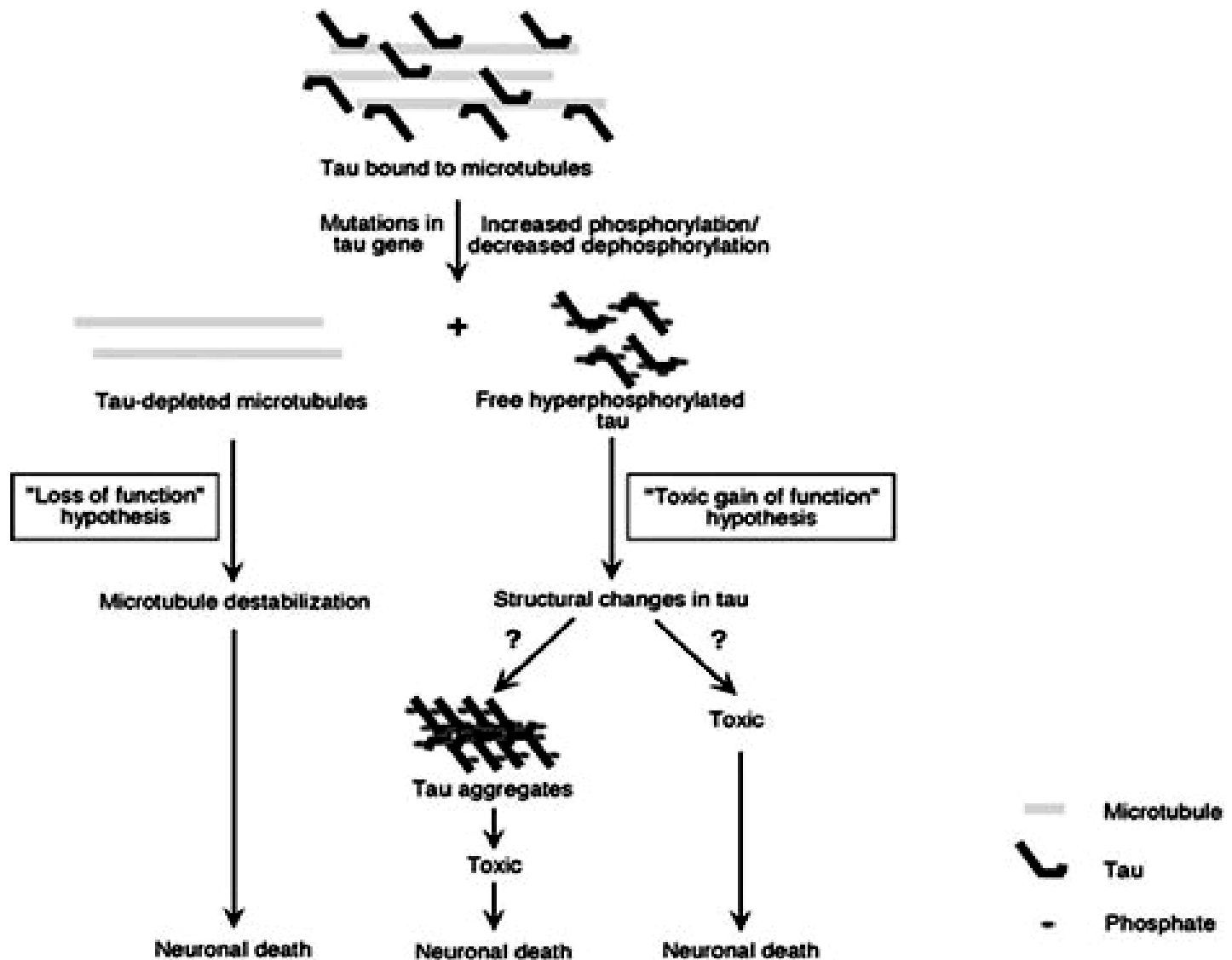
Trabucchi M. Le Demenze 2002

Gustafson, 1993; Miller et al. 1998; Stevens et al. 1998

## Proteina Tau: funzione

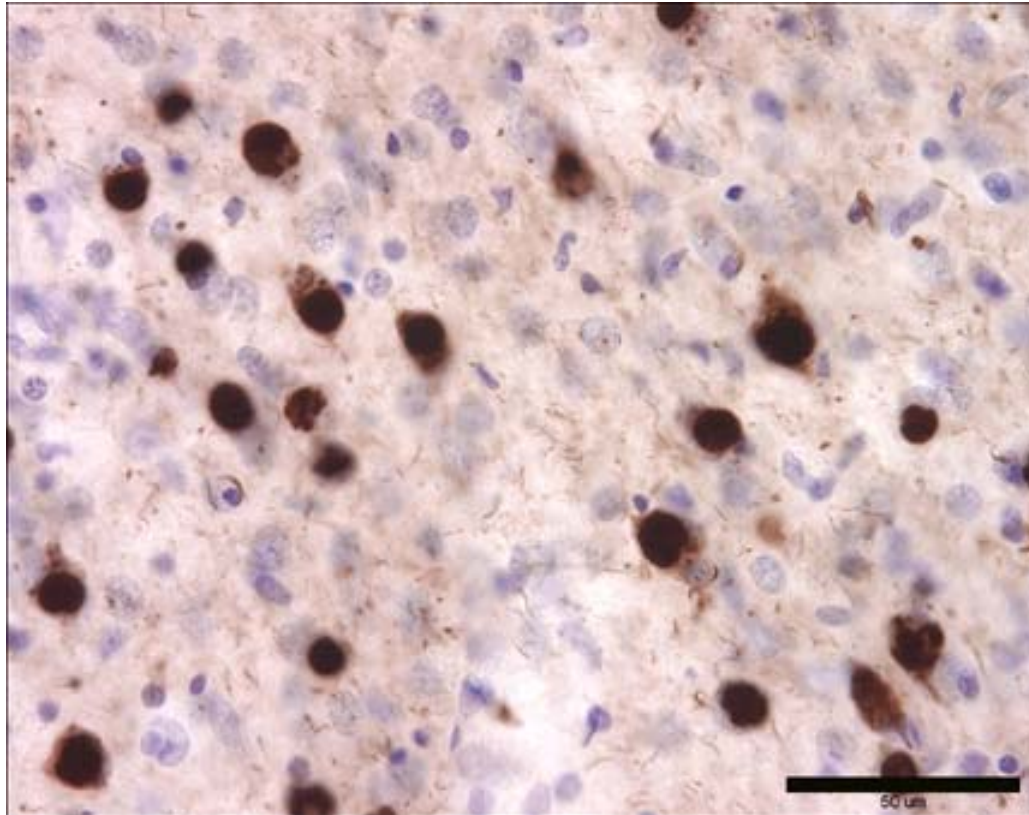
- Proteina fosforilata prodotta da un gene che va incontro a splicing alternativo
- Isoforme proteiche diverse
- Funzione fondamentale nel trasporto assonale
- L'iperfosforilazione ne altera la funzione e la stabilità formando aggregati tossici
- Morte neuronale

# Proteina Tau: fisiopatologia



# Proteina Tau: fisiopatologia

Corpi di Pick sono composti da numerose fibrille tau aggrovigliate in modo disordinato. La proteina Tau è uno dei maggiori componenti ma numerosi altri anticorpi legano i corpi di Pick (ubiquitina, alfa-sinucleina e apolipoproteina E)



Marayama et al. 1990

# TAUPATIE

- Malattia di Pick
- Demenza frontotemporale
- **Demenza frontotemporale + malattia dei motoneuroni**
- Afasia progressiva
- Demenza semantica
- Gliosi progressiva sottocorticale
- Paralisi sopranucleare progressiva
- Degenerazione corticobasale



# Demenza fronto-temporale e sclerosi laterale amiotrofica

## Neuropsychological and scintigraphic aspects of frontotemporal dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis

Rev Neurol (Paris). 2003 May;159(5 Pt 1):529-42.

Vercelletto M, Belliard S, Wiertelowski S, Venisse T, Magne C, Duyckaerts C, Damier P.

Dal 1993 al 2001 15 pazienti (M/F 10/ 5, età media 63 anni):

- Tempo medio tra diagnosi di FTD e comparsa di SLA: 21 mesi
- Tempo medio tra diagnosi di FTD e morte: 38 mesi
- FTD associata a SLA presenta: rapida evoluzione, prevalenza di forme disinibitorie, presenza di afasia con neologismi, e deficit di memoria semantica
- 15% dei pazienti con FTD svilupperà SLA

# Sclerosi laterale amiotrofica: neuropsicologia

<i>Soggetti (n)</i>	<i>Modalità insorgenza</i>	<i>Test neuropsicologici</i>	<i>Riferimento</i>
8	4 bulbare 4 arti	5 anormali con: perseverazione, deficit giudizio, memoria, shifting	J Neurol Sci 1994
13	5 bulbare 8 arti	Tutti con deficit: generare parole, memoria, percezione visiva	Neurology 1999
23	Solo bulbare	11 anormali con: deficit di memoria, giudizio, ridotta produzione verbale e disturbi comportamento	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000

# Sclerosi laterale amiotrofica e Demenza fronto-temporale

	ALS – FTD n=23	ALS – No FTD n=21
<i>Età media</i>	68	59
<i>Sesso M/F</i>	14/9	13/8
<i>Familiarità</i>	2 Parkinson 4 SLA 6 Demenza	3 Parkinson 1 SLA

•50% (23/44) dei soggetti con SLA studiati presentavano clinica compatibile con FTD. 60 % almeno un'anomalia neuropsicologica.

•3 maggiori sottotipi FTD sono tutti rappresentati in proporzione sovrapponibile a quella che compare negli studi forme sporadiche

## SLA e FTD: conclusioni

- Diagnosi di FTD o SLA con estrema attenzione
- Elevato grado di sovrapposizione reciproco, ancora maggiore se si considerano le forme subcliniche.
- Utile valutare:
  - aspetto neuropsicologico nei pazienti con SLA (word generation test)
  - aspetto neuromotorio nei pazienti con FTD (clinica+EMG)

## SLA e FTD: conclusioni

Associazione comporta una prognosi peggiore rispetto alla sopravvivenza e alla qualità di vita:

- Rischio di caduta e compromissione motoria
- Nutrizione-comunicazione
- Disturbi comportamentali e depressione (SSRI, trazodone)
- Alta probabilità di forme familiari (informare i parenti ?)
- Validità legale alcune scelte (testamento, suicidio assistito, ventilazione assistita)