

## **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA e SCLEROSI LATERALE PRIMARIA**

### **Codice di esenzione RF0100 e RF0110**

#### **Definizione**

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) e la Sclerosi Laterale primaria (SLP) sono malattie del motoneurone, gruppo di malattie rare (cioè con prevalenza inferiore ai 50 casi ogni 100.000 abitanti), che hanno come denominatore comune una sofferenza selettiva delle cellule della via motoria principale, la Via Piramidale, costituita sostanzialmente da 2 differenti tipi cellulari: il Primo Motoneurone, che dalla corteccia cerebrale discende ai nuclei motori del tronco-encefalo o alle corna anteriori del midollo spinale, e dal Secondo Motoneurone, che da queste strutture si porta alla placca motrice dei muscoli.

La SLA, identificata dal codice di esenzione RF0100, è la principale e più rappresentativa di questo gruppo. Essa si caratterizza per la progressiva contemporanea compromissione dei motoneuroni corticali, bulbari e midollari. Possono essere considerate come sue varianti alcune forme ancor più rare, quali la Flail-leg Syndrome (FL) e la Flail-arm Syndrome (FA).

La SLP, identificata dal codice di esenzione RF0110, si caratterizza invece per la sola compromissione del I motoneurone.

La sensibilità, il controllo sfinterico e la motilità oculare sono generalmente non coinvolte dal processo degenerativo. Occorre anche ricordare che esistono forme ove vi è un possibile coinvolgimento del sistema extrapiramidale o cerebellare. Analogamente ad altre condizioni neurodegenerative, la SLA è considerata una malattia multifattoriale causata da una combinazione di fattori genetici, fattori ambientali e disfunzioni legate all'invecchiamento, responsabili della degenerazione del motoneurone. Come nel caso di molte altre malattie neurodegenerative, la SLA possiede due differenti modalità di presentazione: forma sporadica - sALS (nel 90-95% circa dei casi) e forma ereditaria - fALS (nel 5-10% circa dei casi). Tali forme non possono essere distinte in base alle caratteristiche cliniche o neuropatologiche e una causa genetica può essere presente in entrambe le condizioni. Grazie ai progressi delle tecniche di biologia molecolare attualmente disponibili, l'eziologia genetica di due terzi dei casi familiari (circa il 70%) e di almeno il 10% dei casi sporadici di SLA è ora noto ( *Chiò et al. 2018; Renton et al., 2014; Majounie et al., 2012; Turner et al., 2017* ).

Nell'ultimo decennio sono state documentate disfunzioni cognitive in una percentuale compresa tra il 20 e il 50% dei casi di SLA, che nel 10% circa evolvono in un quadro di franco decadimento cognitivo-comportamentale tipico delle forme di Demenza Frontotemporale. La storia naturale della malattia è soggetta ad una discreta variabilità individuale, per quanto concerne età di esordio, sito di insorgenza dei sintomi, grado di coinvolgimento motorio, progressione. In circa un terzo dei casi la malattia ha esordio solo a livello bulbare e mostra una progressione più rapida rispetto alle forme ad esordio spinale.

L'aspettativa di vita di un soggetto affetto da SLA nel 2/3 dei casi è compresa tra 25 e 52 mesi dall'insorgenza dei sintomi, con una sopravvivenza media di circa 30 mesi. Raggiunge i 60 mesi nel 25% dei casi. Solo nell'8-10% dei casi la sopravvivenza può essere superiore ai 10 anni per un temporaneo arresto della progressione.

### Epidemiologia

La SLA è una malattia rara e si presenta nella popolazione generale con una incidenza stimabile di circa 2-3 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti. Il dato è confermato anche negli studi effettuati sulla popolazione della Regione Lombardia. Il tasso di incidenza tende ad aumentare con il progredire dell'età, raggiungendo il picco massimo nella fascia di età compresa tra 55 e 75 anni. Vi è una minima prevalenza dei maschi rispetto alle femmine, con un rapporto di 1.5:1, che tuttavia tende a ridursi quando l'età supera il limite dei 70 anni. La SLA è diffusa in tutto il mondo in modo apparentemente omogeneo, senza predisposizioni razziali o geografiche, sia per quanto riguarda le forme sporadiche sia per quelle ereditarie. Esistono comunque almeno 3 differenti focolai endemici di malattia, tutti situati nell'area dell'Oceano Pacifico, nei quali l'incidenza è addirittura sino a 50-100 volte più elevata: la penisola di Kii in Giappone, la parte occidentale della Papua Nuova Guinea e l'Isola di Guam.

### ***Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)***

*Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.*

*Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99*

La variabilità clinica della malattia in tutti suoi aspetti motori e non motori è responsabile di una maggiore complessità nella diagnosi e nella successiva gestione clinica. Se escludiamo il piccolo gruppo delle forme geneticamente determinate (fALS), non esistono esami diagnostici specifici per una diagnosi di certezza.

La diagnosi di SLA si fonda essenzialmente sulla evidenza clinica (a volte supportata dalle indagini neurofisiologiche) di sintomi e segni di una compromissione del I e II neurone di moto variamente combinati fra loro, sull'esclusione di processi patologici concomitanti che possano determinare tale degenerazione e sulla progressione dei sintomi stessi.

I soggetti a cui rivolgere gli accertamenti clinico-strumentali per giungere alla conferma o all'esclusione dell'iniziale sospetto diagnostico, che possono essere richiesti applicando il codice di esenzione R099, sono quelli che presentano:

- riflessi osteo-tendinei iperelicitabili con estensione dell'area riflessogena e/o clono,
- ipertono spastico,
- impaccio nella motilità fine, soprattutto delle mani,
- riflesso cutaneo-plantare con segno di Babinski,
- segno di Hoffman e/o di Mendel-Bechterew,
- assenza dei riflessi addominali superficiali,
- sindrome pseudobulbare, con riso o pianto spastico,
- fascicolazioni muscolari, anche a carico della lingua,
- ipotrofia muscolare localizzata,

- ipostenia (sono quadri caratteristici: la “mano scheletrica”, l’ipotrofia del I interosseo, il piede cadente),
- ipomobilità del velo palatino,
- disfagia,
- ipofonia e/o disartria,
- dispnea, con necessita di dormire con più cuscini,
- calo ponderale da perdita di massa muscolare,
- segni di liberazione frontale,
- note di decadimento con aspetti comportamentali.

### **Criteri diagnostici**

*Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara*

La Sclerosi Laterale Amiotrofica è la forma più aggressiva e frequente tra le Malattie del Motoneurone, definita quale entità nosologica da Jean Martin Charcot nel 1869, che per primo ne descrisse i caratteri distintivi, quali presentazione clinica e correlati anatomico-patologici. Con il termine malattie del motoneurone ci si riferisce in senso più ampio ad un gruppo di patologie accomunate dal coinvolgimento progressivo su base degenerativa del I e/o II neurone di moto.

Tale raggruppamento comprende entità tra loro differenti, quali:

- la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA o ALS), caratterizzata da una compromissione del I e II motoneurone e rapida progressione di malattia,
- la Sclerosi Laterale Primaria (SLP o PLS), con coinvolgimento del solo I neurone di moto,
- l'Atrofia Muscolare Progressiva (PMA), con sofferenza del solo II motoneurone.

Rientrano inoltre in questo gruppo altre forme più rare di Malattie del Motoneurone, quali l'amiotrofiomonielica (RFG050), la neuropatia sensitivo-motoria ad esordio facciale (FOSMN), e l'esteso capitolo delle atrofie muscolari spinali (SMA – RFG050), che non saranno oggetto specifico del presente documento.

Non esiste un test diagnostico specifico per la SLA. La diagnosi si basa su un'accurata raccolta anamnestica e sul riscontro clinico di segni e sintomi di disfunzione progressivamente ingravescente del I e/o del II motoneurone.

In presenza di sospetto clinico per SLA devono essere effettuate indagini strumentali e di laboratorio utili e necessarie per escludere altre patologie che possano mimare la SLA. Per le prestazioni finalizzate alla diagnosi va utilizzato il codice di esenzione R99 per sospetta malattia rara. Gli approfondimenti possono avvenire in regime ambulatoriale, di day hospital o in regime di ricovero ospedaliero per casi selezionati.

### Criteri diagnostici internazionali

I criteri diagnostici clinici di El Escorial revisionati del 2000 costituiscono ad oggi il principale riferimento per la diagnosi di SLA. I criteri clinici-neurofisiologici di Awaji del 2009 implementano la documentazione di segni di II motoneurone tramite esame EMG. I criteri diagnostici rivisitati di El Escorial sono estremamente importanti in ambito di ricerca clinica, in quanto pressoché universalmente utilizzati come criteri di inclusione nelle sperimentazioni cliniche. I segni di disfunzione del I e del II motoneurone devono essere ricercati a livello di 4 differenti distretti anatomici: bulbare, cervicale, toracico e lombo-sacrale. Si sottolinea che per la diagnosi è

necessario dimostrare la progressività dei sintomi nel tempo, su base anamnestica o clinica.

I pazienti con segni clinici di coinvolgimento di I motoneurone o II motoneurone in un solo distretto (forme sospette secondo i criteri di El Escorial, non menzionati nei criteri di EEC revised) devono in ogni caso essere monitorati nel tempo in quanto il quadro clinico potrebbe modificarsi e portare successivamente alla diagnosi di SLA.

Esistono inoltre alcuni ben definiti fenotipi ristretti di SLA, che per loro definizione non rientrano nei criteri di El Escorial, caratterizzati dall'interessamento selettivo di precisi distretti corporei (paralisi bulbare progressiva, sindrome flail arm e sindrome flailleg) o esclusivamente del II motoneurone (atrofia muscolare progressiva).

Nel 2019 è stato proposto un nuovo set di criteri diagnostici, denominati criteri di Gold Coast. Tali criteri, maggiormente inclusivi, rendono possibile la diagnosi di SLA in presenza di disturbo motorio progressivo e disfunzione del I e del II motoneurone in almeno 1 distretto (anche separati) o del solo II motoneurone in 2 distretti, previa esclusione di cause alternative; la disfunzione del II motoneurone può essere dimostrata clinicamente o elettrofisiologicamente. Non sono previste categorie di probabilità.

Per l'elenco dei criteri, vedi (vedi Appendice I).

## ELEMENTI CLINICI

I sintomi d'esordio riguardano spesso gli arti (esordio spinale, 70-75% circa) o il distretto bulbare (esordio bulbare, 25% circa). E' molto raro l'esordio respiratorio, legato a disfunzione della muscolatura respiratoria, con dispnea da sforzo, ortopnea e/o sintomi di ipoventilazione notturna (sonnolenza diurna, cefalea mattutina). Anche un rapido e marcato calo ponderale, se associato a segni e sintomi sopracitati, può essere suggestivo della diagnosi. La SLA si può inoltre associare, fin dall'esordio, ad alterazioni cognitive e comportamentali fino a determinare in un 15% dei casi un quadro di franca demenza fronto-temporale.

Una volta formulato il sospetto clinico di SLA, si consiglia di segnalare il paziente ad un Presidio specializzato per la conferma diagnostica, la stadiazione di malattia e la presa in carico.

Vedi Appendice II.

## DATI LABORATORISTICI

Sono da considerarsi di routine emocromo con formula, creatinfosfochinasi, funzionalità epato-renale, elettroforesi proteica, immunoelettroforesi ematica ed urinaria, funzionalità tiroidea, elettroliti, vitamina B12, folati, sierologia HBV e HCV. Ulteriori esami possono aiutare ad escludere alcune diagnosi differenziali in casi specifici (Ab anti-AChR e anti-MusK, Ab anti-GM1, ANA, ANCA, anticorpi onconeurali, sierologia anti-HIV e HTLV). Il dosaggio ematico dei neurofilamenti leggeri, recentemente validati in letteratura come marker di degenerazione assonale, non è ancora da considerarsi di routine in ambito clinico; la letteratura più recente ne suggerisce tuttavia un'utilità nella diagnosi differenziale e nell'inquadramento prognostico.

## ELEMENTI STRUMENTALI

### Esami neurofisiologici

Lo studio della conduzione nervosa può mostrare una ridotta ampiezza dei potenziali d'azione motori, in assenza di franco rallentamento delle velocità di conduzione. Le conduzioni nervose sensitive sono generalmente inalterate. Di grande importanza nella diagnosi differenziale è il rilevamento di assenza di blocchi di conduzione. L'esame ad ago è indispensabile per confermare la disfunzione del II motoneurone ed escludere diagnosi alternative. Solitamente nelle regioni affette si evidenziano:

- denervazione attiva (fibrillazione e positive sharpwaves/Jasper) o fascicolazioni,
- denervazione cronica con potenziali di unità motoria di durata e ampiezza aumentate, con morfologia polifasica, ridotto reclutamento di unità motorie con elevata frequenza di scarica nello sforzo massimale. La stimolazione magnetica delle vie motorie può essere utile nell'evidenziare in fase preclinica il coinvolgimento del I motoneurone dimostrando un'alterazione delle risposte cortico-spinali.

### Neuroimaging

Gli esami neuroradiologici e in particolare la risonanza magnetica (RM) dell'encefalo e del rachide risultano frequentemente indispensabili per escludere patologie che possono mimare la SLA. Inoltre, alcuni riscontri quali l'atrofia della corteccia motoria e fronto-temporale (specie nelle forme associate a demenza), l'iperintensità dei fasci cortico-spinali nelle sequenze T2-pesate e l'ipointensità della corteccia motoria nelle sequenze di suscettibilità possono supportare il sospetto diagnostico di SLA. In casi selezionati, la RM del plesso cervicale o lombo-sacrale, può essere utile nell'escludere diagnosi differenziali di natura infiammatoria, infiltrativa o traumatica. L'imaging di medicina nucleare (18FDG-PET cerebrale) può essere utile nell'evidenziare ipometabolismo a carico delle aree coinvolte.

### Esame del liquor cefalorachidiano

L'esame del liquor può essere utile per escludere specifiche diagnosi differenziali su base infiammatoria o infettiva. L'esame chimico-fisico del liquor nel paziente SLA è generalmente normale. Il dosaggio liquorale dei neurofilamenti rimane ad oggi un'indagine da eseguirsi in ambito di ricerca;

### Valutazione neuropsicologica

Tale valutazione ha l'obiettivo di definire possibili alterazioni cognitive e comportamentali che possono associarsi alla SLA. La Edinburgh Cognitive Assessment Scale (ECAS) è una metodica di screening creata appositamente per la valutazione dei pazienti con SLA che analizza vari domini cognitivi specifici (linguaggio, fluenza, funzioni esecutive) e non specifici (memoria, abilità visuo-spaziali). La valutazione comportamentale si avvale anche dell'intervista con il caregiver e va ad indagare la presenza di alterazioni quali apatia, disinibizione, iperoralità, scarsa empatia e perseverazione.

### Prove di funzionalità respiratoria

La spirometria e la saturimetria notturna sono esami semplici e non invasivi che possono essere utilizzati per evidenziare il coinvolgimento respiratorio nella SLA. Il quadro spirometrico è tipicamente quello di un deficit

restrittivo, con riduzione della capacità vitale forzata. A completamento è utile eseguire l'emogasanalisi arteriosa, che può evidenziare un accumulo di anidride carbonica nel sangue in conseguenza del deficit di ventilazione.

### Fibrolaringoscopia

La valutazione laringoscopica, associata a quella logopedica, consente di evidenziare i disturbi della deglutizione e la loro severità. Tipicamente la disfagia neurogena della SLA comporta inizialmente una disfagia per i liquidi. Per questo motivo lo studio Rx della deglutizione, che viene eseguito con pasto baritato semisolido, viene considerato tendenzialmente meno sensibile in questa patologia.

### Esami istologici

La biopsia muscolare può essere utile per escludere diagnosi differenziali specifiche quali la miopatia a corpi inclusi (IBM) o le malattie mitocondriali. La biopsia di nervo sensitivo (nervo surale) o motorio (nervo otturatorio) può anch'essa essere informativa in casi specifici per escludere patologie del II motoneurone su base tossico-metabolica, infiammatoria o genetica.

## ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

L'analisi genetica è potenzialmente utile non solo nei casi di riferita familiarità del motoneurone ma anche nei casi sporadici. L'analisi genetica consente di migliorare la definizione clinica della patologia, aiuta a comprenderne le basi patogenetiche e fornisce indicazioni sulla prognosi. Inoltre sono in corso sperimentazioni cliniche per trattamenti mirati su specifiche alterazioni genetiche. Ad oggi non è tuttavia stato definito quale debba essere l'estensione dell'indagine (a livello di singoli geni, dell'intero esoma o dell'intero genoma), né se sia appropriato sottoporre all'indagine tutti i pazienti. L'analisi genetica è infine utile per escludere alcune diagnosi differenziali in casi specifici (ad es. malattia di Kennedy – codice di esenzione RFG050, malattia di Gaucher – codice di esenzione RCG080, Paraplegie spastiche ereditarie – codice di esenzione RFG040, Atassie spino cerebellari – codice di esenzione RFG040).

Le prime varianti genetiche associate alla SLA sono state descritte da Rosen nel 1993 e riguardavano il gene SOD1 (superossido dismutasi 1) (*Rosen et al., 1993*). Mutazioni in SOD1 contribuiscono a determinare circa il 20% dei casi familiari e circa il 2% dei casi sporadici.

Solo a distanza di 15 anni, nel 2008, è stato identificato un secondo gene implicato nella patogenesi di questa malattia: il gene TARDBP (transactiveresponse DNA-bindingprotein 43) (*Sreedharan et al., 2008*), codificante per l'RNA-bindingprotein TDP-43 e nel 2009 il gene, FUS/TLS, anch'esso codificante per una RNA-bindingprotein (*Kwiatkowski et al., 2009*). Tuttavia la vera rivoluzione nella genetica di questa malattia è avvenuta con l'identificazione della lesione patogenetica nel gene C9orf72. Questa lesione è attualmente la causa più comune di fALS (~40%) e sALS (~7%) (*DeJesus- Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011*). Si tratta di un'espansione patologica di un esanucleotide ripetuto (GGGGCC). È importante sottolineare che questa espansione ripetuta contribuisce anche a determinare circa il 10% dei casi di FTD spiegando così geneticamente gran parte della sovrapposizione tra queste sindromi cliniche e nel continuum fenotipico SLA, SLA-FTD e FTD (*Majounie et al., 2012*). Come risultato di queste importanti scoperte, ci sono diversi sforzi in corso per silenziamento diretto di questi geni mutanti che potrebbe comportare un trattamento terapeutico fino

al 10% di tutti i casi di SLA e per una parte simile di casi di FTD. L'espansione esanucleotidica nel gene C9orf72, ad oggi è la causa genetica più frequente nei casi di SLA, FTD e SLA-FTD e all'interno della stessa famiglia si possono osservare manifestazioni multiple di malattia (*Renton et al., 2011; Majounie et al., 2012; DeJesus-Hernandez et al., 2011*).

Oltre a questi 4 geni principali, sono stati identificati più di 30 geni associati alla SLA. Alcuni sono inequivocabilmente implicati nella sua patogenesi e quindi considerati causali, altri hanno un ruolo di fattore di suscettibilità alla malattia o di modificatore del fenotipo clinico (*Taylor et al., 2016*). Nonostante il loro ruolo minore, tali geni continuano a fornire preziose informazioni sulla patogenesi della SLA. Ad esempio, è noto che il prodotto del fattore di rischio TBK1 interagisce con il prodotto del gene OPTN, consolidando ulteriormente il ruolo dell'autofagia e dell'omeostasi proteica nella malattia (*Cirulli et al., 2015; Freischmidt et al., 2015; Maruyama et al., 2010; Morton et al., 2008*). Allo stesso modo, il fattore di rischio NEK1, è un noto partner di legame di C21orf2, un fattore di rischio per la SLA trovato attraverso studi di associazione sull'intero genoma (GWAS) (*Cirulli et al., 2015; Kenna et al., 2016; Malovannaya et al., 2011; van Rheenen et al., 2016*). L'interazione di queste due proteine è necessaria per un'efficiente riparazione del danno del DNA (*Fang et al., 2015*), una via che si è dimostrata molto rilevante come fattore che contribuisce alla patogenesi della SLA e di altre malattie neurodegenerative (*Coppedè e Migliore, 2015; Lopez-Gonzalez et al., 2016; Madabhushi et al., 2014; Wang et al., 2013*).

Le informazioni fornite dalla scoperta di ogni singolo nuovo gene SLA contribuiscono ad aumentare le conoscenze collettive e forniscono una comprensione più completa dei percorsi d'interazione sottostanti la degenerazione del motoneurone.

Ad esempio, l'identificazione dei geni della SLA ha rivelato almeno tre percorsi che si ritiene contribuiscano allo sviluppo della malattia:

- 1) metabolismo dell'RNA (basato sull'osservazione delle mutazioni in C9orf72, TDP-43, FUS, HNRNPA1 e MATR3);
- 2) omeostasi proteica (UBQLN2, VCP, OPTN, VAPB);
- 3) dinamica del citoscheletro (PFN1, TUBA4A, DCTN1, KIF5A) (*Chiò et al., 2018; Robberecht e Eykens, 2015; Taylor et al., 2016*).

Comprendere i meccanismi che portano alla patogenesi della malattia permetterà di identificare i bersagli per un intervento terapeutico che può essere applicabile a tutte le forme di SLA.

Si allega tabella con elenco di geni noti (Appendice III).

#### I test genetici nella SLA e l'impatto sui pazienti e sui familiari a rischio

Non esiste una procedura standard per i test genetici nei pazienti con SLA. Tuttavia, i risultati ottenuti con studi genetici su grandi casistiche di pazienti affetti dalla malattia ha permesso di definire le percentuali di pazienti che hanno una forma geneticamente determinata in casi fALS e sALS facilitando la costruzione di una flow chart diagnostico-molecolare.

In ogni caso dovrebbero essere presi in considerazione diversi fattori quali il tipo di progressione di malattia, la presenza/assenza di un disturbo cognitivo, la storia familiare, l'etnia. Le informazioni sulla storia familiare sono indispensabili per guidare l'approccio ai test genetici e per fornire un'adeguata consulenza genetica pre e post-test. Si deve perciò sempre elaborare un approfondito albero genealogico, ottenendo le informazioni di almeno

tre generazioni, che esplori la possibile presenza di casi di SLA, degenerazione frontotemporale, altre demenze, parkinsonismo, disturbi del movimento, degenerazione cerebellare, disturbi psichiatrici e suicidio. L'anamnesi familiare dovrebbe essere rivista per l'evidenza di trasmissione autosomica dominante del tratto fenotipico, sebbene la penetranza incompleta, le informazioni sull'anamnesi familiare imprecise o incomplete, le diagnosi errate, la morte prematura e altri fattori possano oscurare uno schema chiaro di ereditarietà (Roggenbuck et al., 2017).

Tutti i pazienti con SLA, FTD o SLA-FTD sia familiare che sporadica dovrebbero essere sottoposti al test genetico per l'identificazione dell'espansione patogenetica nel gene C9orf72. Infatti la frequenza di tale espansione nella malattia sporadica (circa il 10% nella SLA), le implicazioni per la valutazione del rischio nei parenti e trial clinici mirati giustificano questo approccio (Turner et al., 2017, Roggenbuck et al., 2017). Ad esempio studi recenti hanno dimostrato che limitare l'offerta di analisi genetica di C9orf72 a pazienti con una storia familiare positiva di SLA significherebbe perdere il 50% di portatori di espansione patologica (Umoh et al., 2016).

E' fondamentale anche lo studio dei geni SOD1, FUS, e TARDBP in tutti i casi di SLA perché globalmente (insieme allo studio di C9ORF72) questi quattro geni spiegherebbero circa il 60% dei casi fALS e circa il 10% dei sALS, (Renton et al., 2014; Taylor et al., 2016).

Ai pazienti con SLA, FTD o SLA-FTD e una storia familiare positiva e/o con un esordio giovanile della malattia dovrebbe essere offerta, come secondo passo, l'analisi molecolare mediante un pannello di geni target. Pazienti con SLA, FTD o SLA-FTD negativi per espansione C9orf72 e al pannello multigenico potrebbero essere indirizzati ad un professionista in ambito genetico per discutere ulteriori approfondimenti di terzo livello (WES o WGS) in ambito diagnostico o a scopo di ricerca.

Attualmente sono disponibili un'ampia varietà di pannelli multigenici commerciali o disegnati in house. Questi pannelli multigenici, spesso indicati come pannelli NGS (Next Generation Sequencing), utilizzano una tecnologia di sequenziamento parallela e massiva per ottenere l'analisi di alcune decine sino a centinaia di geni contemporaneamente. Nei pannelli multigenici vengono spesso identificate varianti di significato incerto (VUS). L'interpretazione della VUS è particolarmente difficile nella SLA perché i familiari a rischio sia affetti che non affetti spesso non sono disponibili per le analisi di segregazione. Sebbene il carico di varianti rare possa svolgere un ruolo nel rischio di malattia, la presenza di VUS deve essere affrontata con cautela in ambito clinico (Crook et al., 2019). Molte persone colpite da questa malattia desiderano sapere perché hanno sviluppato la loro condizione, indipendentemente dalla loro storia familiare (Turner et al., 2017, Wagner et al., 2017, Roggenbuck et al., 2017). Inoltre, sempre più persone con una malattia geneticamente determinata possono essere candidate per terapie personalizzate.

La diagnosi genetica ha anche implicazioni significative per i membri della famiglia, consentendo una valutazione del rischio specifico e offrendo l'opportunità di sottoporsi a test presintomatici. I test presintomatici possono essere offerti ai parenti maggiorenni di primo grado di pazienti affetti da SLA con mutazioni accertate. Gli individui a rischio potrebbero voler conoscere il loro stato genetico per pianificare molti aspetti della loro vita: ridurre l'incertezza, pianificare il futuro, fare scelte di salute o stile di vita e prendere decisioni sulla pianificazione familiare anche e soprattutto in termini riproduttivi. Sebbene l'iter diagnostico molecolare dovrebbe essere offerto a ogni persona con SLA o FTD, la decisione di accettarla rimane personale e alcuni soggetti potrebbero avere difficoltà con questa decisione. Per questo motivo la figura del genetista medico

risulta determinante in questo percorso. La consulenza genetica pre-test aiuterà le persone ad anticipare l'impatto dei test genetici nel loro contesto personale e familiare. Coloro che sono cognitivamente compromessi dovrebbero essere accompagnati da un tutore legale o da un delegato sanitario.

Dovrebbero essere sottolineati i limiti dei test genetici:

- un risultato negativo non esclude una base genetica o un contributo alla condizione;
- il test può non essere informativo se viene identificata una variante di significato incerto;
- i risultati positivi non consentono una previsione uniforme della penetranza o del decorso della malattia.

I pazienti che non sono pronti a sottoporsi a test genetici possono prendere in considerazione il servizio che alcuni laboratori offrono di archiviazione del loro materiale biologico (DNA, cellule, biopsia ecc.) in unbiorepository (Roggenbuck *et al.*, 2017, Roggenbuck *et al.*, 2020). Le linee guida pubblicate per i test genetici presintomatici nella SLA sono state adattate da protocolli già esistenti per la malattia di Huntington (cidice di esenzione RF0080) e la malattia di Alzheimer (Chiò *et al.*, 2014; Goldman *et al.*, 2011; Andersen *et al.*, 2012). Questi percorsi includono consulenza genetica pre-test, valutazione neurologica e cognitiva di base, valutazione psicologica, presenza di una persona di supporto e consulenza genetica post-test. Si suggerisce sempre un intervallo di tempo minimo di alcune settimane tra la consulenza genetica iniziale e la decisione di sottoporsi a test per concedere un tempo sufficiente agli individui per assimilare le informazioni e prendere una decisione quanto più possibile responsabile. Il test non dovrebbe essere eseguito in persone con condizioni psichiatriche attive, abuso di sostanze in corso, tendenze suicidarie o senza sistemi di supporto sociale (Benatar *et al.*, 2016). Le motivazioni per cui un soggetto richiede il test presintomatico dovrebbero essere esplorate durante la consulenza genetica e dovrebbero essere enfatizzati i limiti del test in quanto un risultato positivo del test non risolve l'incertezza relativa alla penetranza o all'eterogeneità clinica. Va altresì definito che non sarà possibile prevedere l'età di esordio, la progressione di malattia e persino l'effettiva comparsa della malattia.

Si allega, a titolo di esempio, un possibile modello di consenso informato (Appendice IV).

#### Indicazioni al test genetico per non affetti

Prima di procedere con una richiesta di test genetico, è necessario un approfondimento delle implicazioni familiari associate al test e l'acquisizione del consenso scritto all'esecuzione del test specifico. Hanno accesso alla diagnosi presintomatica, i soggetti a rischio, appartenenti a famiglie nelle quali sia stata identificata una mutazione in un gene coinvolto nella patogenesi della SLA. Per l'esecuzione del test genetico per diagnosi presintomatica, è necessario attenersi alle procedure previste dalle linee guida internazionali per le malattie genetiche ad esordio tardivo (vedi sezione specifica in questo PDTA), comprendenti almeno un incontro di consulenza genetica nella quale vengono chiarite le modalità di trasmissione della malattia e la specificità del test. E' sempre necessario acquisire il consenso informato specifico per il test.

I protocolli di uso corrente prevedono l'esclusione dal test predittivo dei minori o di soggetti a rischio di suicidio. Il test genetico non può essere richiesto da familiari o terze parti (assicurazioni, datori di lavoro ecc.). Il risultato del test genetico deve essere consegnato solo all'interessato o al suo tutore legale, dallo specialista che prende in carico il paziente (neurologo o genetista medico).

### Linee Guida Internazionali e modalità di esecuzione del test genetico predittivo

In relazione ai problemi psicologici, medici, etici e legali connessi al test presintomatico per le malattie genetiche ad esordio tardivo, ad oggi in assenza di linee di condotta specifiche per la SLA, possono essere considerate le Linee-Guida Internazionali emanate nel 1990 e aggiornate nel 1994 da una commissione congiunta di scienziati (Research Group on Huntington Disease - World Federation of Neurology) e di famiglie (International Huntington Association) a tutela delle persone a rischio. Le linee guida prevedono che il percorso per l'esecuzione e la comunicazione di un test genetico predittivo comprenda un'articolazione di specialisti e di incontri secondo un protocollo generale, le cui modalità di applicazione devono venire approvate dal Comitato Etico dell'Ente. Il risultato resta a disposizione del soggetto senza obbligo di ritiro. Il soggetto può ritirarsi spontaneamente dall'iter in qualsiasi fase.

Un'interpretazione applicativa possibile delle indicazioni delle Linee Guida può essere esemplificata nel protocollo seguente.

Percorso per test genetico predittivo con incontri individuali:

- 1° incontro con neurologo e genetista (valutazione di ingresso con consenso all'iter; anamnesi familiare con albero genealogico, descrizione della malattia, delle modalità di trasmissione e del rischio riproduttivo; visita neurologica);
- 2° incontro con psicologo o psichiatra (valutazione psicologica/psichiatrica in 1-3 sedute);
- 3° incontro con neurologo e genetista (consenso informato al test, descrizione dell'informatività del test genetico e del meccanismo molecolare della malattia, prelievo ematico);
- 4° incontro con neurologo e psicologo o psichiatra per i casi considerati problematici (restituzione del risultato e relative implicazioni).

NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: "[L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara](#)"*

### **Criteria Terapeutici**

*Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: "[Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici](#)".*

*Si ricorda inoltre che l'utilizzo di farmaci off-label, oltre che nel rispetto delle disposizioni specifiche, potrà avvenire solo nei casi in cui siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:*

- 1) il paziente non può essere trattato utilmente con medicinali già approvati;*
- 2) assunzione di responsabilità da parte del medico prescrittore;*
- 3) acquisizione del consenso informato da parte del paziente o del legale rappresentante.*

### TERAPIE MEDICHE

#### Terapie modificanti il decorso della malattia

##### *Riluzolo*

Al momento attuale esiste un unico trattamento farmacologico in grado di rallentare il declino funzionale e la

progressione di malattia con un effetto seppur limitato sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Si tratta del riluzolo, farmaco che inibisce l'azione eccitotossica del neurotrasmettitore glutammato il quale rappresenta uno dei meccanismi patogenetici ipotizzati nello sviluppo di malattia. Il farmaco esplicherebbe il suo effetto attraverso diversi meccanismi: inibizione del rilascio presinaptico del glutammato, inibizione competitiva del suo recettore post-sinaptico NMDA e blocco nella forma inattiva di canali voltaggio-dipendenti del sodio. Il farmaco è stato testato su pazienti tra i 18 e i 75 anni, con diagnosi di SLA certa o probabile e con Capacità Vitale Forzata (CVF) > 60%. Non vi sono evidenze scientifiche di efficacia in altre malattie del motoneurone, quali sclerosi laterale primaria (SLP) e atrofia muscolare progressiva. In base a una meta-analisi Cochrane del 2012 di classe I che ha analizzato 4 clinical trials randomizzati controllati, il riluzolo presenta un modesto beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al placebo (un aumento del 9% della probabilità di sopravvivenza annuale, che si traduce in un aumento assoluto di sopravvivenza di tre mesi - aumento della sopravvivenza mediana da 11.8 a 14.8 mesi). Studi di coorte basati su registri (classe III) dimostrerebbero un aumento più significativo della sopravvivenza mediana (dai 7 ai 12 mesi). I dati che riguardano un possibile maggiore effetto del farmaco in un preciso stadio di malattia (iniziale piuttosto che avanzato), risultano controversi. L'esperienza clinica ormai consolidata nell'utilizzo del riluzolo dimostra che il farmaco è generalmente ben tollerato al dosaggio raccomandato di 50 mg in due somministrazioni giornaliere. Gli effetti collaterali più comuni sono astenia, dispepsia, vertigini, generalmente minimizzati da un incremento graduale del dosaggio del farmaco fino alla dose target. È comune un rialzo delle transaminasi (fino al 50% di raddoppio dei valori di normalità) generalmente asintomatico. Eccezionalmente sono riportate reazioni anafilattoidi, angioedema, marcata neutropenia, grave anemia. Un controllo della funzionalità epatica e dell'emocromo è raccomandato ogni mese per i primi tre mesi di terapia e quindi ogni tre mesi. Il trattamento va sospeso qualora le transaminasi aumentino oltre 5 volte il valore di normalità. Sono disponibili due forme farmaceutiche del riluzolo: compressa o sospensione orale, quest'ultima appositamente formulata per pazienti disfagici o per somministrazione attraverso gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) o sondino naso-gastrico (SNG). La prescrizione del riluzolo deve essere effettuata da un neurologo esperto nella gestione del paziente SLA e l'erogazione avviene direttamente da parte del Presidio RMR.

### Terapie in corso di sperimentazione

Intensa risulta a livello internazionale e italiano la ricerca di trattamenti in grado di modificare il decorso della SLA. Numerosi sono i trials preclinici e clinici in varie fasi di sperimentazione in corso, per il cui elenco completo si rimanda al sito web <https://clinicaltrials.gov/>

### *ASO e Tofersen*

Particolarmente promettente è la sperimentazione clinica in forme di malattia geneticamente determinate che riguarda le terapie molecolari e in particolare l'utilizzo degli ASO (oligonucleotidi antisenso), brevi sequenze nucleotidiche capaci di silenziare l'espressione di geni patologici, agendo a livello dell'mRNA mutato. Sulla base del successo del trattamento con nusinersen nell'atrofia muscolare spinale (SMA), sono stati condotti studi nella SLA associata a espansione di una sequenza esonucleotidica nel gene C9orf72. Tale espansione è associata alla maggior parte delle SLA familiari (circa il 40%) e al 5% delle forme sporadiche. Si è concluso

uno studio di fase I che purtroppo ha fallito nel dimostrare l'efficacia di ASO per i pazienti con mutazione C9ORF72, anzi aggravando il decorso di malattia. E' in corso uno studio clinico sperimentale di fase III su ASO in pazienti con mutazione nel gene FUS. I risultati piu' significativi sono stati ottenuti con l'oligonucleotide antisenso Tofersen nella SLA associata alla mutazione del gene SOD1.

Studi di fase I e II hanno dimostrato una riduzione della quantità di proteina SOD mutata (che attraverso un meccanismo di gain of function esercita un'azione tossica sul motoneurone) e dei neurofilamenti (importante biomarker di neurodegenerazione) nei pazienti trattati con Tofersen per via intratecale, associata ad un beneficio clinico in termini di rallentamento della progressione della malattia valutata con scala ALSFRS-R e della compromissione respiratoria misurata con CVF.

I risultati clinici di fase III (studio VALOR) non hanno raggiunto significatività statistica pur suggerendo un effetto positivo se Tofersen viene utilizzato in fase precoce di malattia. Successivamente allo studio VALOR, l'88% dei partecipanti (95 pazienti) sono entrati nell'estensione open label dello studio (OLE), tutt'ora in corso. Dopo 52 settimane di trattamento il peggioramento clinico nei pazienti che avevano iniziato da subito il trattamento con Tofersen (early-start cohort) rispetto a quelli che l'avevano iniziato a 28 settimane (delayed-start cohort) è significativamente inferiore (3.5 punti di differenza alla ALS FRS). Anche la capacità vitale forzata e la forza con dinamometro si riducevano meno nei pazienti trattati precocemente.

Dei 104 partecipanti allo studio, il 7% ha presentato eventi avversi seri: mieliti, meningiti asettiche, radicolopatie lombari, ipertensione intracranica, papilledema. Alla luce dell'evidenza di un maggiore effetto di Tofersen somministrato precocemente e' partito lo studio ATLAS che sta reclutando portatori presintomatici di varianti SOD1 associate a alta o completa penetranza e rapida progressione di malattia, che hanno evidenza di elevata attività di malattia (elevata concentrazione di neurofilamenti a livello del siero) per valutare se la terapia con Tofersen possa ritardare la comparsa di SLA clinicamente manifesta.

Ad oggi il trattamento con Tofersen è possibile attraverso il programma di accesso anticipato per uso compassionevole ( regolamentato dal D.M. 7 settembre 2017 "Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica", in base al quale in caso di malattie è previsto l'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica per il quale siano disponibili studi clinici almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e scheda di somministrazione; in tal caso la possibilità di ottenere un beneficio dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale). Ogni richiesta va sottoposta alla valutazione del competente Comitato Etico. La richiesta di medicinali, per i quali siano disponibili solo studi clinici di fase I, è presentata all'azienda farmaceutica dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare.

### Terapie sintomatiche

La SLA si caratterizza per un ampio corteo sintomatologico, che si estende ben oltre il deficit motorio e che riguarda in modo diverso ogni singolo paziente, in stadi differenti di malattia. Accanto a sintomi "fisici" si riconoscono frequenti sintomi psichici, comportamentali, disturbi del sonno, ad eziologia sia reattiva che secondaria a neurodegenerazione di specifiche aree cerebrali. In tale complessità clinica riveste un ruolo fondamentale il coinvolgimento cognitivo, prevalentemente in senso disattentivo/disesecutivo, che riguarda fino

al 50% dei pazienti SLA.

La terapia sintomatica non può che basarsi su un approccio multidisciplinare in cui dapprima il neurologo (nelle fasi iniziali e intermedie di malattia) e poi il medico palliativista (nelle fasi avanzate di malattia e nel fine vita), giocano un ruolo di monitoraggio e coordinamento e che comporta un miglioramento significativo della qualità di vita del paziente e dei care-givers, con impatto positivo anche in termini di sopravvivenza.

Lo specialista del Presidio della Rete per le Malattie Rare prescrive l'eventuale terapia farmacologica utilizzando l'apposito Piano Terapeutico predisposto a livello regionale (Scheda per la prescrizione di farmaci – Applicativo Rete Malattie Rare/RMR, circuito CRS-SISS).

Nella tabella seguente si riportano in forma schematica i disturbi più comuni presentati dai pazienti e i trattamenti farmacologici indicati.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Scialorrea:  - atropina gtt sublinguali;  - amitriptilina 40 mg/ml;  - scopolamina cerotto trans dermico;  - glicopirronio bromuro;  - iniezione di tossina botulinica tipo B paratiroide e/o ghiandola sottomandibolare (con attenzione al rischio di aggravare la disfagia);  - antimicotici topici o sistemici;  - terapia radiante le ghiandole salivari.	0.4 mg ogni 6 h.  5-15 gtt/die.  1.5 mg ogni 3 gg.  1–2 mg ogni 8 h.	Eccessiva salivazione, con ristagno e possibile perdita dal cavo orale, dovuta a deficit deglutitorio.  Gli approcci terapeutici consistono nel ridurre la produzione di saliva o nella sua rimozione.  Trattamento delle infezioni del cavo orale, per esempio micosi.	
Secrezioni bronchiali:  - N-acetilcisteina per os o per nebulizzazione;  - antagonisti dei recettori beta (metoprololo, propanololo);  - broncodilatatori anticolinergici (ipratropio, teofillina) per os o per nebulizzazione;  - furosemide.		Secrezioni bronchiali aumentate o difficilmente espettorabili per deficit della muscolatura bulbare e respiratoria e per ipomobilità.	

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteria per iniziare la terapia</b>	<b>Criteria per terminare la terapia</b>
Spasticita':		Aumento del tono muscolare da iperattività del I MN.	
- baclofen,	5-25 mg 2-3 volte/die.		
- baclofen intratecale,			
- tizanidina,	2-12 mg 2 volte/die.		
- dantrolene,	25-100 mg/die.		
- gabapentin,	900-2400 mg.		
- memantina,	10-60 mg/die.		
- diazepam.	10-30 mg/die.		
Crampi:		Crampi molto disturbanti soprattutto nelle prime fasi di malattia, nelle ore notturne.	
- chinina solfato,	200 mg x 2/die.		
- levetiracetam,	da 500 a 3000 mg/die.		
- mexiletina,	150 mg 2 volte/die.		
- magnesio,	5 mmol x 2-3/die.		
- gabapentin,	300-2400 mg.		
- benzodiazepine (ad es. clonazepam),	10-75 mg/die.		
- baclofen.			
Fascicolazioni:		Da trattare solo causanti distress nel paziente.	
- magnesio,	5 mmol x 2-3/die.		
- gabapentin.	300-2400 mg.		
Dolore:			
- cicli di terapia con paracetamolo, FANS, oppioidi;			
- terapia cronica con SSRI, antiepilettici quali gabapentin,	da 300 a 2400 mg.		
pregabalin,	da 150 a 600 mg.		
oppioidi (per es. fentanil);	25-100 microgr/h cerotto ogni 72 h.		
- buprenorfina.			

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteria per iniziare la terapia</b>	<b>Criteria per terminare la terapia</b>
<p>Labilità emotiva pseudo-bulbare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- combinazione di</li> </ul>		<p>Labilità emotiva pseudo-bulbare: presente fin nel 50% dei pazienti, impattante su vita relazionale, non correlata a disfunzione cognitiva.</p>	
<p>destrometorfano</p>	20 mg/die.		
<p>e chinidina;</p>	10 mg/die in 2 somministrazioni.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- amitriptilina 40 mg/ml;</li> </ul>	5-15 gtt/die.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI: fluvoxamina, citalopram.</li> </ul>	100-200 mg/die. 5-20 mg/die.		
<hr/>			
Sintomi depressivi:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI: fluvoxamina, citalopram;</li> </ul>	100-200 mg/die. 5-20 mg/die.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SNRI: duloxetina.</li> </ul>	30-60 mg/die.		
<hr/>			
Ansia:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- benzodiazepine (ad es. diazepam cp),</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRI (ad es. paroxetina, escitalopram),</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- bupropione.</li> </ul>			
<hr/>			
Insonnia:		Insonnia:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- amitriptilina,</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- individuazione del problema sottostante (per es. sintomi psichici, dispnea, dolore) ed adeguato trattamento;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- mirtazapina,</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- valutazione respiratoria e eventuale supporto.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- benzodiazepine (ad es. zolpidem).</li> </ul>	10 mg cp prima di coricarsi.		
<hr/>			
Stipsi:		Stipsi dovuta a ipomotilità, disidratazione, alterazione della dieta.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- lassativi che incrementano la massa fecale (metilcellulosa) e osmotici (lattulosio),</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- supposte e clisteri.</li> </ul>			
<hr/>			
<hr/>			

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
<p>Urgenza urinaria/pollachiuria/ritenzione urinaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ossibutinina,</li> <li>- cateterismo vescicale.</li> </ul>	2,5-5 mg 2-3 volte/die.	Trattamento fattori favorenti (eventuali infezioni sottostanti, spasticità).	
<p>Reflusso gastroesofageo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- agenti properistaltici (ad es. metoclopramide, dompedirodone);</li> <li>- inibitori di pompa protonica, altri antiacidi.</li> </ul>			
Benzodiazepine (ad es. lorazepam sublinguale o clonazepam per os, midazolam sottocutaneo a basse dosi).		Tremore mascella o trisma.	
Modafenil (se correlata a riluzolo, riduzione del dosaggio o sospensione).		Fatica.	
Diuretici quali furosemide a bassi dosaggi.		Edemi periferici.	
AntiH1 o gli antiH2 (antistaminici o antiacidi).		Laringospasmo.	
<p>Per sedazione:</p> <p>midazolam sc o ev in boli a scadenza o in infusione continua, in alternativa lorazepam o flunitrazepam ev.</p> <p>Per dolore: morfina cl. ev o sc, in alternativa fentanyl o remifentanyl ev.</p>	<p>Indicativamente bolo ev o sc di 1 -2 mg seguito da infusione continua partendo da 0.5-1 mg/ora (dose giornaliera da 30 a 120 mg).</p> <p>Bolo di 5- 20 mg seguito da mantenimento con 0.01-0.02 mg/kg/h.</p>	<p>Sintomi refrattari psichici e fisici.</p> <p>Sedazione palliativa.</p>	

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteria per iniziare la terapia</b>	<b>Criteria per terminare la terapia</b>
- L-Acetilcarnitina,	Fino a 1 g x 3/die.		
- citicolina (cp o film),	500-1000 mg/die.		
- complesso vitaminico B (B1-B6-B12) (cp o bustine),	1 fiala da 100.000 UI/mese, 4 gtt (1000 UI/die).		
- vitamina D (coleciferolo gtt o fiale),	200-400 mg/die.		
- magnesio (cp, polvere, flaconcini).			

Di seguito, si indicano inoltre alcuni altri possibili approcci di supporto assistenziale:

- scialorrea.

Supporto del collo e correzione della posizione del capo, ghiaccio locale, insufflazione-exsufflazione meccanica (assistente tosse), aspirazione secrezione orofaringee;

- secrezioni bronchiali.

Assistente meccanico della tosse, aspirazioni secrezioni bronchiali, terapia fisica respiratoria, idratazione adeguata, umidificazione vie respiratorie, igiene del cavo orale;

- spasticità.

Terapia fisica (gold standard), idroterapia;

- crampi.

Terapia fisica, idroterapia, mobilizzazione del paziente, acqua tonica;

- dolore.

Ad eziologia multifattoriale, la sua presenza e' da indagare regolarmente. Rimozione di cause favorenti (sintomi psichici, spasticità, insonnia, ecc.), terapia fisica, idroterapia, mobilizzazione del paziente, supporto psicologico;

- labilità emotiva pseudo-bulbare.

Counseling familiare, supporto psicologico;

- sintomi depressivi.

Supporto psicologico e psichiatrico, supporto sociale e spirituale;

- ansia.

Trattamento di eventuale fatica respiratoria, supporto psicologico e psichiatrico, supporto sociale e spirituale;

- stipsi.

Alimentazione ad elevato tenore di fibre, adeguata idratazione, attività motoria ove possibile;

- reflusso gastro-esofageo.

Corretto posizionamento del tronco in posizione semi-seduta, cura dell'alimentazione, adeguamento schema della nutrizione enterale (ad es. evitando ore notturne);

- tremore mascella o trisma.

Presente soprattutto in pazienti con interessamento pseudobulbare in risposta a stimoli quali il freddo, l'ansia o il dolore. Evitare esposizione a triggers favorenti;

- fatica.

Frequente e disabilitante, a origine probabilmente sia centrale che periferica. Ausilii, terapia occupazionale per tecniche di risparmio energetico, igiene e trattamento del sonno con trattamento di fattori favorenti (crampi, dolore, dispnea);

- edemi periferici.

Mobilizzazione, elevazione degli arti in scarico, calze elastiche,

- laringospasmo.

Diversi tipi di stimoli (ad es. emozioni, sapori forti o odori, aria fredda, aspirazione di liquidi, drenaggio dei seni piriformi o RGE) possono provocare questo sintomo che di solito si risolve spontaneamente. Manovre come deglutizione ripetuta durante respirazione nasale possono accelerarne la risoluzione;

- sintomi refrattari psichici e fisici.

Supporto spirituale, psicologico, del care-giver.

Infine, è possibile che vi sia nei pazienti con SLA, soprattutto con scarsa mobilizzazione e grave tetraparesi, un aumentato rischio di trombosi venosa profonda (TVP) che richiede un attento monitoraggio clinico. La profilassi anticoagulante non è generalmente indicata nei pazienti gestiti a domicilio ma solo in caso di ospedalizzazione.

In caso di TVP si raccomanda scoagulazione secondo le linee guida standard.

## TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

*In casi selezionati lo specialista del Presidio RMR può prescrivere l'impiego di trattamenti non farmacologici (dispositivi medici, integratori, prodotti destinati ad una alimentazione particolare) qualora gli stessi siano inclusi nei LEA o, se extra-LEA, nel PDTA condiviso a livello regionale.*

### Gestione di disfagia e nutrizione

Nei pazienti affetti da SLA la compromissione della nutrizione e la perdita di peso rappresentano un problema comune con il progredire della malattia. Uno stato di malnutrizione è stato dimostrato essere un fattore prognostico indipendente con un aumento del rischio di morte di 8 volte. I fattori coinvolti nell'alterazione dello stato nutrizionale di questi pazienti sono vari e vanno ad aggravare l'ingravescente perdita di massa muscolare: disfagia, difficoltà di masticazione, difficoltà nel muovere gli arti superiori e nel mantenere la postura (quindi difficoltà ad alimentarsi), aumento del tempo dei pasti, riduzione dell'introito calorico e ipermetabolismo.

A differenza di altre malattie neuromuscolari, nei pazienti affetti da SLA è stato dimostrato uno stato di ipercatabolismo verosimilmente dovuto a maggiore lavoro respiratorio, frequenti complicanze respiratorie, squilibri funzionali del mitocondrio con riduzione della produzione di energia, fascicolazioni muscolari, disfunzione del sistema nervoso autonomo e produzione di citochine. La presenza di malnutrizione nei pazienti allettati inoltre può favorire la comparsa di lesioni da decubito. Da questo si evince come la valutazione dello stato nutrizionale del paziente affetto da SLA (ad es., mediante Mini Nutritional Assessment MNA screening e scala DYALS) sia fondamentale sia per il miglioramento della qualità della vita che per la prevenzione di complicanze e per la sopravvivenza. È stato anche dimostrato che uno stato di dislipidemia con un aumento del rapporto del colesterolo LDL/HDL possa essere un fattore protettivo in questi pazienti aumentandone la sopravvivenza fino a 12 mesi, e fino a 21.6 mesi per i pazienti con ipertrigliceridemia.

Un recente studio ha dimostrato come una perdita di peso superiore o uguale al 5% del peso abituale al momento della diagnosi aumenti di 2 volte il rischio di morte rispetto ai pazienti in cui il peso rimane stabile o si riduce meno del 5%.

Una terapia nutrizionale precoce e aggressiva può stabilizzare il peso corporeo e modificare significativamente il corso della malattia, la qualità della vita e la sopravvivenza. Si rende pertanto necessaria una sorveglianza dello stato metabolico-nutrizionale di questi pazienti fin dal momento della diagnosi e non dal momento della comparsa di segni di malnutrizione. Fondamentale una valutazione periodica multidisciplinare che comprenda anche un follow up dello stato nutrizionale e della funzione deglutitoria del paziente affetto da SLA mediante metodiche cliniche e strumentali. Le linee guida EFNS raccomandano di rivedere il paziente ogni 2-3 mesi.

Esistono varie possibilità per mantenere un adeguato stato nutrizionale del paziente a seconda delle esigenze e dello stato di avanzamento della malattia. Nei pazienti con deglutizione conservata è possibile prescrivere supplemento nutrizionale ipercalorico. Per i pazienti con disfagia lieve-moderata è possibile modificare la consistenza del cibo preferendo cibi morbidi e cremosi e liquidi addensati, associando supplementi nutrizionali per ottimizzare l'apporto calorico e addestrare il paziente ed i caregivers alle tecniche di deglutizione (deglutizione sopraglottica e deglutizione a capo flesso in avanti) ed alle posture più corrette. Se necessario si possono prescrivere ausili che possano facilitare l'assunzione di cibo (supporti per le braccia, posate, piatti, tazze modificate). Nei casi in cui si renda necessario è possibile proporre il confezionamento di gastrostomia con avviamento alla nutrizione enterale.

Il posizionamento di gastrostomia percutanea endoscopica (PEG) si è dimostrato efficace nel mantenere il peso corporeo e l'idratazione ma non ci sono evidenze che prevenga il rischio di aspirazione. Una precoce identificazione della disfagia permette una migliore gestione del paziente affetto da SLA e un minor rischio di malnutrizione. Per tale motivo si raccomanda di far valutare il paziente da un logopedista se vengono identificate delle disfunzioni bulbari. Oltre alla valutazione clinica, visto l'elevato rischio di aspirazione silente, nel sospetto di disfagia, è essenziale anche valutare la deglutizione con metodiche strumentali quali lo studio videofluoroscopico e la valutazione funzionale endoscopica (FEES). In Europa generalmente si utilizza principalmente lo studio endoscopico per la semplicità di esecuzione e l'assenza di esposizione a radiazioni. La videofluoroscopia viene indicata se necessario un approfondimento. La FEES consente di valutare l'eventuale presenza di disfagia oro-faringea attraverso l'osservazione della presenza di ristagni, segni di penetrazione e/o aspirazione, e i meccanismi che determinano la disfagia. Non c'è ancora consenso sul timing ottimale per procedere al posizionamento della PEG, le linee guida EFNS raccomandano un confezionamento precoce della gastrostomia, anche se l'approccio resta individuale tenendo conto dei sintomi bulbari, della malnutrizione (perdita di peso > 10%), della funzione respiratoria e delle condizioni generali del paziente.

La procedura di posizionamento PEG richiede una blanda sedazione e può essere rischiosa in pazienti con funzione respiratoria compromessa o malattia avanzata, per questo motivo molti centri cercano di eseguire la procedura prima che la FVC scenda al di sotto del 50%, preferendo la gastrostomia inserita radiologicamente (RIG) nei casi più avanzati in quanto considerata un'alternativa più sicura. In realtà una recente metanalisi ha dimostrato l'assenza di differenze in termini di sopravvivenza tra le 2 metodiche e un recente studio ha dimostrato che non c'è differenza nella sicurezza tra le tecniche in termini di sopravvivenza e complicanze procedurali. Inoltre, è stato dimostrato che la PEG è sicura anche in pazienti con malattia avanzata e ridotta capacità vitale. La scelta della procedura può quindi essere fatta in base all'esperienza del centro. Molti studi

suggeriscono di adattare questi pazienti a NIV prima della procedura e di utilizzarla durante l'inserimento utilizzando speciali maschere. La discussione riguardo al posizionamento di gastrostomia dovrebbe essere affrontata precocemente nel corso della malattia e riproposta regolarmente in modo che il paziente ed i familiari possano elaborare le informazioni per poter prendere una decisione. Il paziente va informato del fatto che un posizionamento precoce serve ad implementare l'introito di cibo per bocca, evitando lo stress di mantenere un adeguato apporto clorico per bocca. Il posizionamento precoce non impedisce al paziente di continuare ad assumere i cibi preferiti a scopo edonistico. La volontà del paziente va sempre rispettata.

Quando la PEG è indicata, il paziente ed i familiari devono essere informati dei rischi e dei benefici della procedura, che è consentito continuare ad assumere cibo per bocca fino a quando possibile. Sono raccomandati tubi di diametro grande per evitare ostruzione. Profilassi antibiotica il giorno della procedura riduce il rischio di infezione. La nutrizione tramite sondino naso-gastrico può essere utilizzata per breve periodo e quando PEG o RIG non sono possibili. Anche nel caso della nutrizione enterale esistono evidenze che una dieta ipercalorica porti beneficio al paziente.

Di seguito, si riassumono i dati relativi alle metodiche di approccio alla nutrizione:

- la PEG è l'approccio preferibile per la gastrostomia nei pazienti SLA. Viene confezionata dall'endoscopista in sedazione con supporto anestesiológico. I pazienti con insufficienza respiratoria possono essere supportati durante la procedura con ventilazione non invasiva (NIV). Utile una profilassi antibiotica il giorno della procedura (per es. ceftriaxone 2 g ev) per ridurre il rischio di infezioni locali;
- è raccomandato l'utilizzo di un diametro della sonda elevato per ridurre il rischio di ostruzioni;
- la prima sostituzione della sonda gastrostomica avviene da parte del gastroenterologo, poi può essere a carico dell'infermiere in setting ambulatoriale o a domicilio in ADI;
- la RIG (gastrostomia posizionata radiologicamente) può essere considerata in pazienti particolarmente fragili, con severa insufficienza respiratoria, poichè il suo confezionamento non richiede sedazione e risulta piu' sicuro. Tuttavia, non gode di ampia disponibilità e deve essere eseguita da team esperti. I maggiori risvolti negativi sono dislocamento della sonda e occlusione dovuta al diametro inferiore della stessa rispetto a quello utilizzato nella PEG;
- altra opportunità è rappresentata dal posizionamento di sondino naso-gastrico, soprattutto se per periodi limitati, che tuttavia comporta aumento delle secrezioni e rischio di discomfort e di ulcerazioni locali;
- la PEJ (digiunostomia percutanea endoscopica) può essere considerata in casi selezionati soprattutto per motivazioni anatomiche (per es. pazienti con gastrectomia);
- una nutrizione parenterale dovrebbe essere riservata a pazienti che non possano ricevere una nutrizione enterale in circostanze eccezionali e per periodi limitati;
- in tali situazioni un approccio multidisciplinare che coinvolga gastroenterologo endoscopista, dietologo e logopedista riveste un ruolo fondamentale nella gestione del paziente.

In Appendice V uno schema riassuntivo del trattamento nutrizionale e nella tabella che segue l'eventuale integrazione con approcci terapeutici non farmacologici.

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteri per iniziare la terapia</b>	<b>Criteri per terminare la terapia</b>
Acido alfa-lipoico cp o bustine.	400-800 mg/die.		

<b>Terapia</b>	<b>Dosaggio da utilizzare</b>	<b>Criteria per iniziare la terapia</b>	<b>Criteria per terminare la terapia</b>
Palmitoiletanolamide cp o bustine.	600-1200 mg/die.		
Vitamina E (tocoferolo) gtt o cp.	200-400 mg/die.		
Coenzima Q10 (ubiquinolo) cp.	300-1200 mg/die.		
Melatonina gtt, cp , bustine.	1 mg/die.		
Arginina, glutamina e $\beta$ -idrossi- $\beta$ -metilbutirrato (HMB) (bustine da 19g/cad o 24 g/cad).	1-2 bustine/die.		

### Gestione dei disturbi respiratori

Le complicanze respiratorie, dovute a progressiva debolezza dei muscoli respiratori e bulbari e ad episodi di aspirazione e infezione delle vie aeree, sono la prima causa di morte in questi pazienti. In una minoranza di casi (circa il 5%) la debolezza diaframmatica può essere il sintomo di esordio della malattia che quindi evolve rapidamente verso un quadro di insufficienza respiratoria. Per questo motivo è importante monitorare il paziente dal punto di vista respiratorio.

I sintomi precoci di coinvolgimento respiratorio comprendono faticabilità, disturbi del sonno, sonnolenza diurna, cefalea mattutina, difficoltà alla clearance delle vie respiratorie, riduzione delle prestazioni intellettuali e depressione; dispnea ed ortopnea, in genere si manifestano più tardivamente. I segni più frequenti sono: tachipnea, utilizzo della muscolatura accessoria, movimento paradossale del diaframma, riduzione della mobilità della gabbia toracica, tosse debole, sudorazione, tachicardia, perdita di peso, secchezza delle fauci.

La presentazione dei sintomi può variare a seconda del gruppo muscolare prevalentemente coinvolto oppure essere la somma del coinvolgimento di più muscoli. Una compromissione prevalente a carico dei muscoli inspiratori porta ad ipoventilazione ed insufficienza respiratoria ed a debolezza della tosse per minore capacità di immagazzinare aria. La compromissione della muscolatura espiratoria porta prevalentemente ad un deficit della tosse con aumento del rischio di polmonite. Il coinvolgimento dei muscoli bulbari determina disfunzione delle alte vie aeree con disturbi respiratori del sonno e deficit della tosse per incontinenza della glottide. Secondo le linee guida ENS i pazienti affetti da SLA dovrebbero essere rivalutati da un team multidisciplinare ogni 2-3 mesi a meno che non richiedano visite più frequenti nei primi mesi dopo la diagnosi e nelle fasi avanzate di malattia. Le visite possono essere meno frequenti se la malattia presenta una lenta evoluzione.

La capacità vitale forzata (FVC) è l'esame più utilizzato per il follow up della funzione respiratoria e correla con la progressione di malattia e la sopravvivenza. La FVC dovrebbe essere misurata ad ogni visita (4-5), sia in posizione seduta che in posizione supina in quanto l'esecuzione solo in ortostatismo può sottostimare il coinvolgimento respiratorio.

Nei pazienti con difficoltà ad eseguire una spirometria per debolezza delle labbra la misura della sniff nasal inspiratory pressure (SNP) può essere usata come alternativa. Una FVC < 50% è considerata indicativa di insufficienza respiratoria imminente. Nei pazienti con severo coinvolgimento bulbare né la FVC né la SNP sono indici attendibili nel predire la comparsa di insufficienza respiratoria.

Secondo le raccomandazioni dell'American Academy of Neurology la FVC dovrebbe essere misurata al momento della diagnosi e poi ogni 3 mesi. Altro aspetto rilevante nella valutazione del paziente affetto da SLA è l'efficacia della tosse che può essere quantificata con la misurazione del picco di tosse, inoltre si può effettuare una misurazione della forza dei muscoli inspiratori ed espiratori con i test di massima pressione inspiratoria (MIP) e massima pressione espiratoria (MEP), anche se le misure sono spesso sottostimate per le difficoltà di esecuzione da parte dei pazienti.

Alterazioni dei gas ematici sono generalmente tardive, spesso si evidenzia più precocemente l'ipoventilazione notturna. Le linee guida EFNS raccomandano di utilizzare il monitoraggio della saturimetria notturna come test di screening per monitorare la funzione respiratoria di questi pazienti.

In considerazione di ciò si raccomanda, alla diagnosi e ad ogni visita di follow up l'esecuzione dei seguenti test oltre l'analisi clinica:

- spirometria in ortostatismo e clinostatismo (SNP nei pazienti bulbari che non sono in grado di mantenere labbra chiuse),
- misurazione del picco di tosse, eventualmente MIP e MEP,
- saturimetria notturna, eventualmente polisonnografia,
- emogasanalisi arteriosa in ortostatismo e clinostatismo.

### *Trattamento*

La ventilazione meccanica non invasiva (NIV) è il trattamento principale per alleviare i sintomi dell'ipoventilazione nei pazienti affetti da SLA ed è stato dimostrato che oltre a migliorare la qualità della vita, prolunghi la sopravvivenza in media di 205 giorni. Tuttavia, questo non è ancora confermato nei pazienti con compromissione bulbare, anche se un recente studio australiano ha dimostrato una maggiore sopravvivenza nei pazienti bulbari. Il timing più appropriato per iniziare l'adattamento alla NV non è ancora stato chiarito, i dati più recenti evidenziano che un inizio precoce della NIV (con FVC < 80%) può portare beneficio in termini di sopravvivenza.

I criteri proposti dalle linee guida EFNS per iniziare il trattamento con NIV sono i seguenti:

- sintomi/segni di debolezza dei muscoli respiratori. Almeno 1 dei seguenti: dispnea, tachipnea, ortopnea, sonno disturbato a causa di desaturazioni/risvegli notturni, cefalea mattutina, utilizzo della muscolatura accessoria a riposo, respiro paradossale, fatica diurna, eccessiva sonnolenza diurna (ESS > 9) (ESS = Epworth Sleepiness Score);
- alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria. Almeno 1 dei seguenti: FVC < 80% del predetto, SNP < 40 cmH<sub>2</sub>O, MIP < 60 mmHg, desaturazione notturna significativa, PaCO<sub>2</sub> misurata con emogasanalisi al mattino > 45 mmHg.

L'indicazione ad iniziare la ventilazione meccanica non invasiva va sempre discussa con il paziente, spiegandone il significato, le motivazioni ed i benefici e rischi che ne derivano. Il paziente deve essere consapevole dell'evoluzione della malattia e deve poter scegliere se accettare di iniziare questo trattamento.

Generalmente, non essendo una terapia invasiva è ben accettata dai pazienti, soprattutto se sintomatici. Problemi di adattamento si possono incontrare con i pazienti bulbari in quanto, a causa della scialorrea e dell'aumento e della viscosità delle secrezioni possono avere difficoltà a tollerare l'applicazione della NIV. Questo incide anche sull'aderenza a domicilio e quindi sulla sopravvivenza. La NIV solitamente viene iniziata nelle ore notturne per alleviare i sintomi di ipoventilazione notturna e migliorare la qualità del sonno. Con il progredire della malattia si rende necessario l'utilizzo della NIV anche di giorno con un progressivo incremento del numero di ore di ventilazione fino a 24 ore al giorno. Il paziente va perciò seguito con un regolare monitoraggio dei sintomi, della funzione respiratoria e dell'efficacia della NIV. Per il monitoraggio del paziente in NIV i tests consigliati sono: la saturimetria notturna, il monitoraggio cardio-respiratorio notturno/polisonnografia, l'emogasanalisi arteriosa e il monitoraggio transcutaneo della CO<sub>2</sub>.

Vista la progressione della malattia potenzialmente rapida, la scelta del ventilatore dovrebbe ricadere su macchine che prevedano la possibilità di impostare un volume corrente garantito (AVAPS, iVAPS) in modalità a supporto di pressione. Questo per garantire il mantenimento nel tempo della ventilazione al minuto. Un'accurata scelta dell'interfaccia è anche fondamentale per garantire il miglior confort durante le ore di NIV e una buona aderenza al trattamento. Quando il paziente inizia ad avere la necessità di utilizzare la NIV per molte ore durante il giorno il ventilatore dovrà essere dotato di batteria in modo da garantire la possibilità di spostamento. Inoltre, per migliorare la qualità della vita e rendere più semplici attività come parlare e mangiare, può essere utile introdurre la ventilazione con boccaglio (modalità MPV- mouthpieceventilation). La ventilazione meccanica invasiva (IV) attraverso tracheostomia è l'unico trattamento in grado di prolungare la sopravvivenza per molti anni, non ha alcun effetto però sulla progressione di malattia e questo implica che il paziente andrà incontro alle fasi più avanzate della malattia fino alla paralisi completa e Locked-in syndrome. La scelta di procedere al confezionamento di tracheostomia implica anche delle conseguenze emozionali e sociali significative sia sul paziente che sul caregiver con un incremento importante del carico di lavoro per quest'ultimo. E' importante quindi che fin dalle prime fasi di malattia sia il paziente che i familiari siano bene informati sull'evoluzione della malattia, le opzioni di trattamento e le implicazioni che queste comportano.

Non esistono linee guida riguardo l'eventuale inizio di IV, in genere viene considerata come un'opzione per le fasi avanzate di malattia quando la NIV non è più efficace o il paziente non è più in grado di gestire le secrezioni con ausili non invasivi. In ogni caso si raccomanda di evitare il posizionamento di tracheostomia in urgenza e di discutere anticipatamente le scelte di fine vita con stesura di pianificazione condivisa delle cure (PCC). Un altro aspetto di rilievo nella progressione della SLA è la gestione della scialorrea e delle secrezioni bronchiali. La progressiva debolezza dei muscoli della faringe riduce la capacità di deglutire portando ad accumulo di saliva. Inoltre, la debolezza della muscolatura respiratoria e la ridotta competenza glottica porta a perdita della capacità di gestire le secrezioni. Tutto questo determina un aumento del rischio di infezioni delle vie respiratorie e rende meno confortevole la NIV compromettendone l'aderenza. La prescrizione di ausili per la gestione delle secrezioni è raccomandata in quanto aumenta l'efficacia della ventilazione non invasiva, inoltre la possibilità di generare un colpo di tosse adeguato è vitale per gestione degli episodi acuti di infezione delle vie aeree. Un picco di tosse > 160 L/min è necessario per garantire la clearance delle secrezioni, clinicamente viene consigliato di iniziare l'assistenza alla tosse quando il picco di tosse scende sotto 270L/min in modo da garantire un picco di 160 durante le riacutizzazioni. Le opzioni per l'assistenza alla tosse in questi pazienti comprendono l'assistenza manuale alla tosse (manovre di abdominal trust), l'in-exsufflator meccanico (MIE), le

oscillazioni della parete toracica (High-frequency chestwall oscillation).La metodica più utilizzata è l'in-sufflator meccanico che, attraverso una maschera facciale o un boccaglio fornisce una rapida pressione positiva seguita da una pressione negativa in modo da imitare il colpo di tosse. In alcuni casi i pazienti con severo coinvolgimento bulbare possono avere difficoltà a tollerare pressioni adeguate rendendo necessaria l'impostazione di pressioni minori.

E' importante che gli ausili per l'assistenza alla tosse vengano titolati da un pneumologo/fisioterapista respiratorio esperto in quanto un settaggio errato può provocare discomfort per il paziente.L'assistenza alla tosse viene utilizzato quotidianamente in un programma di clearance delle secrezioni, in genere 1-2 volte al giorno a seconda delle necessità e del volume di secrezioni, in caso di riacutizzazione viene utilizzato al bisogno ogni volta che il paziente necessita di liberare le vie aeree. Per la gestione della scialorrea vengono anche utilizzate terapie farmacologiche che comprendono farmaci anticolinergici (scopolamina, atropina, amitriptilina), iniezione di tossina botulinica nelle ghiandole sottomandibolari o parotidi e terapia radiante. Quando un paziente viene adattato alla NIV/IV o ad ausili per assistenza alla tosse deve seguire un accurato piano di training per l'utilizzo e la manutenzione degli ausili e dei relativi materiali di consumo e per la gestione delle complicanze e delle acuzie. Si raccomanda di non utilizzare ossigenoterapia in assenza di ventilazione meccanica in quanto può peggiorare l'ipercapnia.

In Appendice VI/A e B: flow chart respiratorie (ventilazione e clearance vie aeree).

## PIANO RIABILITATIVO

*Per consentire l'erogazione delle cure, secondo Progetti Riabilitativi ad hoc, ai cittadini affetti da malattie rare esenti contenute nell'apposito elenco ministeriale, il medico specialista del Presidio di Rete può redigere l'apposita Scheda per la stesura del Progetto Riabilitativo Individuale (anche in deroga alle limitazioni previste sul numero dei trattamenti).*

Dopo diagnosi di SLA il trattamento riabilitativo fisioterapico deve essere prescritto il prima possibile al fine di prevenire le complicanze legate ai deficit muscolari, come le retrazioni, le limitazioni delle ampiezze articolari e gli atteggiamenti viziosi.La presa in carico riabilitativa avviene fin dal momento della diagnosi e prosegue per tutta la durata di malattia.

Il piano riabilitativo è personalizzato in base al grado di disabilità, al setting assistenziale, agli obiettivi individuali: motori, respiratori, deglutitori, di comunicazione, di autonomia.

Il trattamento riabilitativo fisioterapico deve essere mirato al sostenimento della funzione muscolare, al mantenimento della deambulazione e dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, alla prevenzione e/o al contenimento dei danni secondari e terziari (come le retrazioni e le deformità muscolo-scheletriche, i problemi legati alla spasticità, il dolore, le lesioni da decubito).

Il trattamento deve essere personalizzato e adattato ai bisogni del paziente emersi dopo la valutazione clinica. Deve inoltre adattarsi all'evoluzione, alle varie fasi della malattia, ai fattori contestuali ed ambientali specificando le prestazioni, le figure coinvolte, i tempi di esecuzione in relazione agli obiettivi specifici.

Nelle prime fasi della malattia il trattamento riabilitativo fisioterapico e di terapia occupazionale deve avere come obiettivi:

- mantenere la gestione del movimento corporeo durante le attività della vita quotidiana,

- ottimizzare la funzione e la qualità della vita,
- mantenere l'ampiezza di movimento delle articolazioni,
- mantenere la stenia,
- mantenere l'autonomia nei passaggi posturali,
- mantenere lo schema del passo e la sicurezza durante la deambulazione,
- valutare, fornire (con opportuno addestramento all'uso) ortesi e ausili per gli arti superiori (come ad esempio tutori spalla), per gli arti inferiori (come, ad es., tutori dinamici AFO o scarpe ortopediche) e per la sicurezza durante la deambulazione (come ad esempio deambulatori 4 ruote),
- trovare delle strategie per facilitare l'autonomia nello svolgimento delle ADL.

Nelle fasi più avanzate, il trattamento riabilitativo dovrà occuparsi anche di:

- prevenire le possibili comorbilità;
- prevenire le retrazioni e le deformità muscolo-scheletriche;
- migliorare la gestione della quotidianità e della partecipazione del paziente;
- migliorare la capacità comunicativa prossimale e distale;
- prendere in carico i problemi di deglutizione;
- valutare e fornire ortesi ed ausili per il sostenimento della posizione del capo (collari), per gli arti superiori ed inferiori (ad esempio tutori di posizionamento), ausili per i trasferimenti (ad es. tavolette di trasferimento, verticalizzatori, solleva-persone), per gli spostamenti ed il posizionamento durante la giornata (ad es. carrozzine, carrozzine con basculamento e/o inclinazione dello schienale, carrozzine elettroniche, sistemi posturali), ausili per favorire lo svolgimento delle ADL (come ad es. sedie wc/doccia), ausili per il superamento di barriere architettoniche;
- aiutare il paziente e il caregiver attraverso interventi educazionali e di counselling sanitario, proposte di soluzioni riadattative e alternative-vicarianti, modificazioni strutturali dell'ambiente di vita.

L'equipe riabilitativa coordinata dal fisiatra si avvale della collaborazione di molteplici figure professionali: fisioterapista, terapeuta occupazionale, logopedista, case manager, nurse coach, neuropsicologo, psicologo, infermiere, solo per citare le più importanti.

### ***Tipo di Intervento***

Fisioterapico, logopedico e di terapia occupazionale.

### ***Indicazioni***

Riabilitazione motoria e funzionale, attività fisica personalizzata, fisioterapia respiratoria, gestione della disfagia e riabilitazione selettiva per la deglutizione in collaborazione con gli specialisti gastroenterologo e dietologo, potenziamento autonomia, adattamenti ambientali personalizzati, impostazione di programmi di adattamento/addestramento alla comunicazione facilitata.

Recentemente vi è stato un ampio sviluppo di utilizzo dell'informatica al domicilio (domotica) allo scopo di migliorare la gestione della quotidianità e la partecipazione del paziente alla vita familiare.

In Appendice VII/A e B: flow chart fisioterapia e terapia occupazionale.

### Gestione della fonazione/comunicazione

La capacità comunicativa nei pazienti SLA è frequentemente compromessa in tutte le sue forme: quella orale, per presenza di disartria, ipofonia o in presenza di tracheostomia, quella scritta e/o gestuale per paresi degli arti superiori. Anche il decadimento delle funzioni cognitive può naturalmente compromettere la comunicazione.

In fase avanzata di malattia persino i movimenti oculari e palpebrali possono essere aboliti rendendo il paziente completamente incapace di comunicare con l'ambiente circostante (Locked-in syndrome).

Esistono molteplici interventi per supportare la comunicazione, che includono opzioni a bassa o alta tecnologia:

- tavole con figure o lettere,
- amplificatori di voce,
- sintetizzatori della voce,
- comunicatori oculari.

In caso di disartria lieve-moderata può essere utile il supporto logopedico, per adottare delle strategie che sostengano il più a lungo possibile la capacità comunicativa. In presenza di impaccio nell'articolazione della parola dovuta a spasticità (da prevalente compromissione del I neurone di moto) possono essere utili miorilassanti come baclofen o basse dosi di benzodiazepine, applicazione di ghiaccio locale.

In fasi più avanzate la prescrizione di sistemi di supporto alla comunicazione (in carico al neurologo o al fisiatra), si avvale generalmente della consulenza del terapeuta occupazionale che adatta il sistema di comunicazione alle capacità e ai bisogni del paziente, alle sue caratteristiche cognitive, al tipo di supporto familiare e al setting di assistenza.

Il supporto comunicativo consente una maggiore indipendenza e partecipazione sociale e relazionale e migliora la qualità di vita di paziente e care-givers. Esiste infine la possibilità di conservare parole e messaggi archiviati, con l'intento di conservare la voce del paziente e poterla utilizzare con l'ausilio di strumenti tecnologici di comunicazione alternativa aumentativa (cosiddetta banca della voce).

## ***Aspetti assistenziali***

### Supporto psicologico

La diagnosi di SLA e, successivamente, la convivenza con la malattia hanno un enorme impatto sulla vita di un individuo. Accanto agli aspetti clinico-terapeutici e riabilitativi, è sempre auspicabile una presa in carico psicologica che fornisca al paziente e ai familiari strumenti atti ad affrontare il percorso di malattia con lo scopo di mantenere il più a lungo possibile una dignitosa qualità di vita.

È indicato procedere con un inquadramento psicodiagnostico tramite colloquio clinico-psicologico e tests psicodiagnostici quali GAD-7, PHQ-9, SF-36 e ALSQ-40 somministrati nell'ambito di interviste semi-strutturate.

In particolare, è utile indagare specifiche aree psicologiche di seguito riportate:

- in una prima fase, si mira a costruire l'indispensabile alleanza terapeutica con il paziente che sia fondata su solide motivazioni da parte del paziente stesso (spesso la richiesta di aiuto non proviene dal paziente ma dal medico che ne ha intercettato il bisogno) e a valutare la storia di vita;
- si conducono successivi colloqui volti ad analizzare e favorire la conoscenza, la consapevolezza e l'accettazione della malattia, portando ad individuare i propri limiti al fine di poter affrontare le future difficoltà più sicuri e preparati. Alla domanda "Perché proprio io?" che nasconde un vissuto di rabbia e impotenza si ribatte con la domanda "Cosa posso fare adesso?" che presuppone uno slancio positivo e propositivo

sull'avvenire da ridefinire;

- si lavora sul rinforzo delle abilità residue e sul potenziamento del senso di autoefficacia e autonomia nell'ambito della propria quotidianità al fine di superare il senso di impotenza, di fallimento e di inutilità;
- si procede poi con una ridefinizione delle priorità di vita e delle scelte terapeutiche che ne conseguono, accompagnando il paziente verso una decisione autonoma e consapevole elaborando le sofferenze legate maggiormente all'accettazione della dipendenza, alla perdita delle autonomie e all'isolamento sociale.

Di grande importanza è anche l'aspetto legato al nucleo familiare e lavorativo. Il paziente vive in un contesto socio-relazionale che inevitabilmente verrà ridefinito e ridisegnato insieme a lui dalla malattia, creando dubbi, domande e paure. Diviene così importante una presa in carico globale che, in uno spazio di ascolto e condivisione, porti l'individuo a conoscere e gestire le proprie emozioni e reazioni psicologiche, individuando le potenzialità e le capacità insite in ognuno al fine di favorire una migliore qualità di vita familiare che flette e riflette poi sullo stesso paziente.

Si fornisce quindi consulenza sui principali temi: conoscenza e accettazione della malattia, emotivi-affettivi, consulenza specifica. Le parti che devono essere coinvolte nel percorso sono il paziente, i caregivers, i familiari, il territorio e l'equipe multidisciplinare.

Ogni percorso di supporto psicologico è tailored, ossia "fatto su misura" sul paziente, sulla base della sua personalità e del contesto, caratterizzato di ostacoli ma anche da cambiamenti, da successi e insuccessi, allo scopo di permettere di accettare, affrontare e vivere il più degnamente e serenamente possibile le criticità che la nuova situazione comporta. Importante poi che il supporto psicologico sia di sostegno all'elaborazione della Pianificazione Condivisa delle Cure come da L.219/2017.

#### Il ruolo delle associazioni dei malati e delle associazioni di volontariato

Il Terzo Settore ha svolto negli anni un ruolo di promotore, facilitatore e verificatore dell'adeguatezza dei percorsi clinico diagnostici e sociosanitari al fine di sviluppare una rete di patologia coerente con le linee di indirizzo nazionale e internazionale e la legislazione italiana ha delineato precisamente il ruolo delle Associazioni nell'ambito della costruzione della rete socio-sanitaria.

Le Associazioni partecipano attivamente alla programmazione sociosanitaria nel territorio e collaborano costantemente al miglioramento dei percorsi di cura e dei servizi rappresentando le istanze e i bisogni dei pazienti e dei loro familiari. Il supporto delle Associazioni è inoltre rilevante all'interno dei programmi di formazione e informazione rivolti agli operatori e alla comunità attraverso iniziative ed eventi culturali.

Nello specifico le associazioni si impegnano a:

- promuovere eventi formativi ed informativi per l'empowerment dei pazienti e dei loro familiari e caregiver organizzando momenti di confronto e di condivisione di esperienze e criticità,
- promuovere eventi di informazione e sensibilizzazione sulla SLA,
- favorire attività di studio e ricerca sulla SLA,
- collaborare con i Presidi di Riferimento per migliorare l'accoglienza dei nuovi pazienti e dei loro caregiver, per favorire il miglioramento della qualità di vita dei pazienti e delle famiglie, grazie a feedback ottenuti attraverso l'elaborazione di questionari di valutazione e gradimento,
- supportare i pazienti e i loro caregiver nei rapporti con le Istituzioni,

- intrattenere un dialogo costante con i centri di riferimento, le direzioni ospedaliere, le ASST e le istituzioni regionali per segnalare eventuali criticità e fare proposte di miglioramento.

Il paziente affetto da SLA ha diritto ad inoltrare domanda per il riconoscimento dell'invalidità civile, dell'applicazione della Legge 104/92 e nei casi avanzati anche dell'accompagnamento.

#### NOTA

*Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta i documenti:*

**" Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara "**

**" Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari "**

#### GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Nelle varie fasi della malattia il paziente è seguito dal neurologo e dagli altri specialisti che compongono il team professionale di riferimento (fisiatra, fisioterapista, infermiere, logopedista, palliativista, pneumologo, gastroenterologo, dietista, ecc.). Una adeguata informazione dovrebbe permettere l'acquisizione di consapevolezza della malattia e delle procedure di sostegno vitale che si renderanno necessarie nel corso della malattia. In base alle scelte espresse dal paziente, verranno di volta in volta programmati interventi o ricoveri ospedalieri per attuare tali procedure in elezione e garantire il rientro precoce a domicilio. Tuttavia si possono verificare situazioni in cui si rendano necessari interventi in urgenza/emergenza, con trasporto del paziente presso il Pronto Soccorso più vicino e ricovero ospedaliero in urgenza. Le condizioni di criticità possono essere strettamente dipendenti dalla malattia, e in tal caso l'insufficienza respiratoria acuta ne rappresenta la principale causa, o dipendere da altre patologie o comorbidità:

- insufficienza respiratoria acuta,
- motivi diversi dall'insufficienza respiratoria acuta.

In caso di insufficienza respiratoria acuta il paziente deve essere assistito, se al domicilio, dal care-giver che dovrebbe aver ricevuto un'adeguata formazione sulle prime cure da prestare e in caso si trovi presso una struttura residenziale protetta dal personale della stessa sino all'arrivo del personale dei 118 (Agenzia Regionale Emergenza Urgenza - AREU). Nei casi di situazioni di emergenza-urgenza con potenziale pericolo di vita, il 118 va immediatamente allertato.

La Centrale operativa del 118 effettua la valutazione del grado di complessità degli interventi, coordina la gestione della fase territoriale del soccorso, ovvero di tutti gli interventi (dalla chiamata fino all'arrivo dei soccorritori sul luogo dell'evento e ha piena facoltà organizzativa per la corretta allocazione del paziente presso le strutture sanitarie, al fine di assicurare le cure necessarie del caso. I primi atti del team di Pronto Soccorso sono indirizzati ad alleviare i sintomi da distress respiratorio con strumenti non invasivi e, contestualmente, cercare di capire le volontà del paziente.

Se l'insufficienza respiratoria è di gravità tale da rendere necessaria una tracheotomia in urgenza, bisogna considerare:

- se il paziente abbia precedentemente espresso la volontà di essere sottoposto a tracheotomia, previo consenso informato e firmato, se sia presente la pianificazione condivisa delle cure (PCC) secondo la Legge 219/2017 e circolare Ministero dell'Interno 1/2018). In questo caso si può procedere a ventilazione meccanica;
- se il paziente non ha precedentemente espresso la propria volontà di essere sottoposto o meno a un supporto ventilatorio, e l'evento è improvviso, è necessario informare con la massima precisione il paziente per conoscere la sua volontà e permettergli di esercitare il diritto di Consenso o di Dissenso alla tracheotomia;

- se è impossibile raccogliere le volontà dal paziente, perché non in grado di esprimerla ( per esempio paziente incosciente) bisogna procedere alla ventilazione meccanica secondo l'appropriatezza clinica;
- se il paziente ha precedentemente espresso nella Pianificazione Condivisa delle Cure la volontà di rifiutare la tracheotomia per la ventilazione meccanica invasiva è auspicabile attivare al piu' presto il percorso delle cure palliative e controllare il distress respiratorio con sedazione;
- in qualsiasi momento del decorso clinico il paziente può revocare la propria determinazione richiedendo ed accettando la ventilazione meccanica invasiva e viceversa.

Il paziente ha il diritto di ricevere tutte le informazioni conosciute in merito alle possibilità di trattamento disponibili in una situazione di criticità, urgenza sanitaria compresi i possibili livelli di cura e i rischi e dei benefici correlati. L'intubazione e la ventilazione invasiva nella fase acuta devono avere come obiettivo quello di permettere alla persona malata di esplicitare la propria volontà direttamente. E' indispensabile che in questa fase il neurologo o il neuropsicologo valutino lo stato cognitivo del paziente che deve comprendere le problematiche e avere una sufficiente autonomia decisionale.

Il paziente affetto da SLA, in qualsiasi momento del decorso della sua malattia puo' necessitare di un ricovero in urgenza per altre cause. Spesso interventi programmabili o programmati quale l'adattamento a NIV o il posizionamento di PEG, per precipitare delle condizioni cliniche del paziente possono assumere il carattere di emergenza e richiedere trasporto in PS e ricovero d'urgenza. Nella fase avanzata di malattia le cause piu' frequenti sono quelle legate a un possibile mal funzionamento sempre della PEG o della tracheostomia. Inoltre sono frequenti casi di polmonite non gestibili a domicilio (ab ingestis o infettiva), episodi infettivi sino a sepsi severa; insufficienza renale acuta; cardiopatia ischemica o addome acuto. In questi casi i pazienti devono essere prontamente ricoverati nei reparti di cura di competenza di area intensiva o subintensiva per il trattamento della problematica. Il medico care manager curante dovra' coordinarsi con i colleghi specialisti del caso. E' sempre auspicabile un rientro del paziente al domicilio o nella struttura dove risiede nei tempi piu' brevi possibili.

## MEDICINA TERRITORIALE

### Le figure organizzative

#### *Care Manager*

Il Care manager è un medico che si assume la responsabilità del controllo dell'attuazione degli interventi previsti dal PAI a seguito della UVM. Ha in mano il controllo della fase operativa dell'assistenza e deve assicurare che gli interventi sul singolo caso siano effettuati in maniera coordinata senza sovrapposizioni o vuoti di assistenza. Costituisce il riferimento organizzativo per l'assistito e la famiglia. Nelle fasi iniziali e intermedie di malattia il medico può essere il neurologo, lo pneumologo o altro medico dell'équipe assistenziale. Nelle fasi avanzate di malattia e di complessità, il ruolo viene ricoperto dal medico palliativista.

#### *Case Manager*

Il Case Manager è un infermiere che coadiuva il Care Manager e svolge le attività del proprio ruolo professionale e effettua il monitoraggio dei bisogni assistenziali.

#### *Care Giver*

Il Care Giver è il referente del malato che si prende cura per più tempo dell'assistito, stando più frequentemente in contatto con lui. E' in genere un familiare o un convivente o un prestatore d'opera. Svolge una funzione di

assistenza diretta e provvede ad aiutare l'assistito. Deve essere individuato dopo una verifica da parte del team della coerenza degli atti e delle risorse psicoemotive presenti con strumenti validati il più precocemente possibile ed educato e supportato nel suo ruolo.

### L'assistenza domiciliare

Di solito il domicilio è il luogo preferito dal malato, dove vivere con la sua malattia, ma lo è anche da un punto di vista terapeutico. Il malato mantiene il controllo sul suo stato sociale, mantiene con più facilità le relazioni amicali, la famiglia intera però ha una quotidianità complessa. Infatti, il costo più alto viene pagato dai famigliari che hanno bisogno di essere sostenuti costantemente e devono trovare risposte certe, rapide ed efficaci nel momento del bisogno per consentire un percorso domiciliare.

La gestione sanitaria-sociale del malato al domicilio non si può improvvisare ma al contrario è complessa e richiede reale multidisciplinarietà e specifiche, collaudate competenze. In assenza di ciò è facile prevedere ripetuti ricoveri, molti dei quali inutili e dannosi e/o nei casi peggiori l'abbandono assistenziale da parte dei parenti.

La presa in carico del paziente che necessita di assistenza domiciliare deve quindi avvenire già durante il ricovero ospedaliero attraverso la valutazione congiunta del fabbisogno assistenziale del paziente, effettuata dal case manager ospedaliero in raccordo con il case manager territoriale, attraverso l'utilizzo di una scheda di segnalazione del caso ai servizi territoriali per la formulazione e la pianificazione congiunta del piano di dimissione.

Il case manager ospedaliero invia la richiesta di dimissione al Distretto per l'accesso alle cure domiciliari, che sulla base degli elementi forniti attiva tutti gli attori coinvolti e provvede a trasmettere ai Servizi Sociali gli elementi necessari per organizzare in modo integrato gli interventi. L'equipe territoriale preferibilmente programma una visita congiunta con il Medico di Medicina generale (MMG) per concordare le azioni da intraprendere se, sulla base dei dati raccolti, la complessità assistenziale lo richiede.

Se le condizioni del paziente lo permettono, il case manager territoriale concorderà la data del primo accesso domiciliare con i componenti dell'equipe territoriale (MMG, infermiere, assistente sociale) eventualmente integrati da ulteriori competenze (fisiatra, fisioterapista/terapista occupazionale, logopedista, ecc.) in base al piano di dimissione. Inoltre, attraverso le valutazioni eseguite dai case manager, verranno individuati i casi in cui sarà necessario un sopralluogo domiciliare pre-dimissione per l'adattamento dell'ambiente domestico o, laddove non sia possibile, da parte del fisioterapista/terapista occupazionale per verificare le eventuali necessità di modifiche strutturali all'abitazione.

In tale contesto la prescrizione dei dispositivi protesici deve costituire parte integrante del percorso terapeutico-assistenziale-riabilitativo e deve contenere un progetto terapeutico/riabilitativo di utilizzo del dispositivo comprendente:

- il significato terapeutico e riabilitativo,
- le modalità, i limiti e la prevedibile durata di impiego del dispositivo,
- le possibili controindicazioni,
- le modalità di verifica del dispositivo in relazione all'andamento del progetto stesso.

La prescrizione deve inoltre essere integrata da un'esauriente informazione al paziente e a chi lo assiste, sulle caratteristiche funzionali e terapeutiche e sulle modalità di utilizzo del dispositivo stesso. In tale contesto, il

medico specialista prescrive il presidio più idoneo al paziente, sulla base delle condizioni clinico-psico-fisiche, nonché della qualità della vita di relazione dello stesso. L'equipe territoriale elabora il PAI (con eventuale sviluppo del Progetto riabilitativo domiciliare). Gli interventi integrati sono mirati alla soluzione di problemi ed al sostenimento della funzione e possono prevedere l'attivazione delle consulenze specialistiche ritenute necessarie dall'equipe curante (cardiologo, nutrizionista, pneumologo, rianimatore, palliativista) in quanto la malattia ha un'evoluzione non sempre attesa e diverse possono essere le manifestazioni cliniche che impattano sulla qualità di vita del malato e della famiglia.

I professionisti attivi a domicilio avranno effettuato un percorso di formazione adeguato per corrispondere ai bisogni espressi dal malato nella fase specifica di malattia.

Si possono distinguere 3 fasi.

#### *1) Fase post diagnosi e ingravescenza*

La continuità assistenziale deve essere curata sin dal momento della diagnosi affinché il paziente viva nelle diverse fasi di malattia i passaggi da un sanitario all'altro senza traumi e senza i caratteri dell'abbandono. Nella prima fase l'ambulatorio o il reparto di Neurologia si relazionano con il MMG curante. La documentazione sanitaria deve, quando necessario, essere accompagnata da una telefonata per chiarire la modalità informativa utilizzata e l'orientamento del paziente circa i trattamenti di supporto. Lungo la fase dei follow-up prima della comparsa di gravi disabilità l'obiettivo è quello di mantenere contatti di aggiornamento tra le parti e di condividere la strategia comunicativa. In questa fase le necessità dei pazienti riguardano:

- visite. La programmazione viene effettuata dal neurologo di riferimento che coordina l'equipe multidisciplinare nella struttura o contigue;
- riabilitazione (FKT, logopedia, terapia occupazionale, psicoterapia): viene gestita in regime MAC presso la struttura di riferimento o contigue oppure mediante ADI attivati dal MMG, con l'indicazione che sia continuativa nel tempo;
- ausili: la prescrizione viene effettuata dal neurologo di riferimento oppure dal fisiatra dell'equipe multidisciplinare;
- farmaci: vengono prescritti dal neurologo di riferimento, inseriti nel piano terapeutico per malattie rare e ritirati in farmacia territoriale (fascia A o C) oppure ospedaliera (file F).

#### *2) Fase avanzata con trattamenti di supporto*

Quando insorgono gravi disabilità ed emerge il bisogno di un sostegno domiciliare la situazione deve essere segnalata e valutata al fine costruire l'intervento assistenziale più adeguato a quel momento. L'accentuarsi della disabilità rende sempre più difficile la frequentazione dell'ambulatorio/day service/day hospital per il follow-up. È importante in questa fase attivare il fisiatra a domicilio per monitorare e adeguare la prescrizione di ausili (sistema posturale, letto e materasso, standing, ausili per la comunicazione aumentativa, altro). La scelta del paziente di utilizzare presidi e trattamenti di supporto vitale che vicariano una funzione perduta comporta la necessità di organizzare un'assistenza domiciliare integrata (ADI) che garantisca una adeguata gestione di PEG e NED così come di NIV ed IV. In questi casi il MMG curante, che rimane il responsabile terapeutico del progetto ADI, e l'equipe multidisciplinare territoriale devono proseguire l'interazione con il Presidio esperto di riferimento. Si deve garantire presso il domicilio :

- visita specialistica neurologica e palliativa;

- gestione della NED con valutazioni nutrizionali e, laddove necessario e fattibile, sostituzione della sonda di accesso per la NE;
- fornitura di tutti gli apparecchi necessari alla ventilazione meccanica (ventilatore, 2 se > 16 ore/die, aspiratore, saturi metro, sondini, filtri, mount, cannule, contro cannule, assistente meccanico della tosse);
- gestione del ventilatore e delle interfacce nella NIV;
- gestione del ventilatore, della cannula tracheostomica e la sua periodica sostituzione;
- regolazione dell'assistente meccanico della tosse;
- ausili per la comunicazione aumentativa alternativa.

### *3) Fase avanzata e rifiuto dei trattamenti di supporto*

Si tratta di un intervento globale di supporto del paziente e del suo sistema familiare nella fase più avanzata. Devono essere condivise con il paziente le indicazioni circa il setting prescelto (domicilio, hospice, RSA/RSD).

Si devono garantire:

- un adeguato trattamento dei sintomi in particolare della dispnea;
- la sedazione palliativa deve essere un'opzione terapeutica sempre realmente praticabile e coerente al controllo dei sintomi;
- l'assistenza psicologica e spirituale;
- l'assistenza sociale.

### *L'assistenza domiciliare del territorio*

L'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) è rivolta a persone in situazioni di fragilità, caratterizzate dalla presenza di:

- una situazione di non autosufficienza parziale o totale di carattere temporaneo o definitivo,
- una condizione di impossibilità a deambulare e di non trasportabilità presso i presidi sanitari ambulatoriali,
- condizioni abitative che garantiscano la praticabilità dell'assistenza a domicilio.

L'assistenza è erogabile senza limitazioni di età o di reddito. Le prestazioni di assistenza domiciliare sono attivate dal MMG con prescrizione su ricettario regionale e vengono erogate da Enti Gestori accreditati, scelti dall'utente/famiglia. Insieme alla richiesta, viene fornito anche l'elenco degli Enti Gestori: l'utente potrà, quindi, contattare l'Ente Gestore prescelto per concordare tempi e modalità di presa in carico. Nei casi di maggiore complessità clinica e assistenziale, è possibile attivare il servizio di Cure Palliative Domiciliari, che costituiscono uno specifico tipo di assistenza domiciliare rivolto a tutti quei malati affetti da patologie ad andamento cronico ed evolutivo per i quali non esistono terapie, o se esistono, risultano inadeguate a garantire la stabilizzazione della malattia ed un significativo prolungamento della vita. Sono erogate da Unità di Cure Palliative (UCP) composte da equipe multiprofessionali e multidisciplinari che garantiscono diversi tipi e livelli di prestazioni. Anche in questo caso l'attivazione può essere effettuata dal MMG.

In Appendice VIII si riporta la tabella delle attività assistenziali previste per ogni livello di stadiazione di malattia.

### Il Fondo per le Non autosufficienze

Il Fondo per le Non Autosufficienze (FNA) è stato istituito dall'art. 1, comma 1264, della legge 27 dicembre 2006, n. 296 presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali. Le risorse del FNA non sono risorse sanitarie, ma sono finalizzate alla copertura dei costi di rilevanza sociale dell'assistenza sociosanitaria.

Si traducono per lo più in un contributo economico a sostegno delle famiglie nelle quali è presente una persona non autosufficiente e che, per la gestione del proprio caro, sono costrette ad arruolare un caregiver e/o assistente familiare.

Questi fondi, dunque, non vanno minimamente ad intaccare le risorse sanitarie già destinate alle prestazioni e ai servizi a favore delle persone non autosufficienti da parte delle Regioni e da parte delle autonomie locali.

Il Ministero di riferimento è quello del Lavoro e delle Politiche Sociali. In virtù della logica di integrazione socio-sanitaria, il Decreto è la risultanza di un tavolo tecnico permanente interministeriale in cui sono coinvolti rappresentanti del Ministero della Salute, del MEF (Ministero Economia e Finanza), delle Associazioni di pazienti e della Conferenza Stato-Regioni. Il sostegno diretto della domiciliarità (quello cioè capace di garantire servizi e supportare le risorse e, quindi, in grado di assicurare la permanenza nel proprio ambiente abituale con i propri cari) è decisivo nell'affrontare la malattia.

La persona con SLA in fase avanzata necessita di assistenza vigile H24 prestata da assistenti familiari o caregiver formati. Essi assolvono a prestazioni di carattere sanitario:

- tracheoaspirazione, gestione della macchina della tosse, monitoraggio della saturazione dell'ossigeno (vanno eseguite più volte al giorno, con precisione e competenza),
- gestione della PEG,
- gestione di catetere vescicale,
- gestione di eventuali accessi venosi,
- ecc.

A questo si aggiunge una ulteriore fatica assistenziale: lo sviluppo di disturbi del comportamento (1 caso su due) o di franche patologie psichiatriche. Nel caso di presenza di disturbo del comportamento, molto spesso di tipo ossessivo-compulsivo, il caregiver è sottoposto ad un elevatissimo stress legato a richieste continue su atti della quotidianità e richiesta di presenza costante. Nel caso di mantenimento dell'equilibrio psico-emotivo, la lucidità della persona con SLA si traduce in un elevato bisogno di relazione, solitamente rivolto proprio al caregiver. Non va poi dimenticato che la SLA colpisce in genere persone adulte, nel pieno della loro attività lavorativa, familiare e sociale, e che conseguentemente il caregiver è chiamato a vicariare in parte anche i ruoli genitoriali, sociali, lavorativi. Il carico assistenziale del caregiver della persona con SLA, si differenzia quindi, rispetto al carico legato ad altre condizioni di grave disabilità. Il Fondo Nazionale Non Autosufficienze è normato da Delibere Regionali (l'ultima è la DELIBERAZIONE N° XI / 7751 Seduta del 28/12/2022).

### Le cure palliative

Le cure palliative costituiscono uno snodo dell'assistenza al malato di SLA. Punto di partenza per la costruzione di un adeguato percorso assistenziale è infatti la definizione di cure palliative per le malattie neurodegenerative a prognosi infausta qual è la SLA. Assistere adeguatamente una persona affetta da SLA significa far ricorso ad una concezione delle cure palliative che non implica necessariamente la condizione di malato terminale oppure che in presenza di terminalità superi la restrizione alla sola terminalità oncologica. La natura degli interventi palliativi deve sempre essere commisurata alle scelte operate dalla persona malata (nutrizionale e respiratoria) e dall'esercizio libero e consapevole della propria volontà (Pianificazione Condivisa delle Cure).

E' importante sottolineare che le cure palliative non sono ristrette né al puro trattamento sintomatico, né alla sola fase terminale della malattia: si tratta di un approccio multidisciplinare che inizia dal momento e dal modo

in cui viene comunicata la diagnosi e prosegue per tutta la durata della malattia fino e anche successivamente al momento del lutto. Tutte le figure della rete quindi sono fin dall'inizio interdipendenti in una coerente condivisione di assistenza/malattia.

Il palliativista ha un ruolo specifico nel supportare i sintomi in ambito domiciliare e in hospice/RSA afferendo ai processi di cura più evoluti e riconosciuti dalla letteratura internazionale. Agisce di concerto con il MMG e lo specialista di riferimento della fase di malattia che il malato esprime. Affronta il tema delle scelte terapeutiche se non ancora esplicitate e supporta l'elaborazione delle stesse per delineare con il malato e la sua famiglia il percorso di fine vita (setting e terapia).

### Consenso alle cure

Per affrontare la fase della complessità in modo adeguato e coerente agli obiettivi di cura, la persona malata e la sua famiglia devono essere preventivamente preparati, da parte del team ospedaliero e territoriale, sull'evoluzione della malattia, sulle necessarie competenze assistenziali del caregiver, sulle risorse sanitarie e socio-sanitarie attivabili. Ciò anche al fine di evitare interventi in urgenza, accessi inappropriati al Pronto Soccorso e ricoveri ospedalieri evitabili.

La Legge 219/2017 è il riferimento normativo relativo al consenso informato (Art. 1), alle Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT, Art. 4) e Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC, Art. 5).

Mentre le DAT, sono espressione della unilaterale iniziativa di una "persona" sana, indipendentemente dalla una relazione di cura con un medico, redatte in previsione di una futura condizione di malattia e di incapacità ad autodeterminarsi, la Pianificazione Condivisa delle Cure non può prescindere dalla relazione tra medico e paziente e può essere espressa solo da una persona affetta da una patologia cronica e invalidante o caratterizzata da inarrestabile evoluzione con prognosi infausta.

Inoltre, mentre le DAT possono essere redatte per atto pubblico, scrittura privata autenticata o scrittura privata consegnata presso l'Ufficio dello Stato Civile del proprio comune di residenza, la PCC è un atto sanitario che prevede la presa in carico di una équipe multidimensionale, una informazione tempestiva e graduale che preveda un tempo per la conoscenza, un tempo per la elaborazione delle informazioni acquisite, uno per la scelta e pianificazione dei trattamenti ed eventualmente un tempo per revocare e modificare le scelte effettuate. Una programmazione adeguata nei modi e nei tempi e una pianificazione condivisa degli interventi, accanto ad un efficace e continuativo supporto psicologico, consentono una più serena accettazione della complessità da parte del paziente e della famiglia, soprattutto in vista delle progressive difficoltà di comunicazione e possibile declino cognitivo.

Per le scelte terapeutiche, quali la PEG, la tracheostomia, la NIV e la ventilazione meccanica invasiva, una corretta e tempestiva informazione consente al paziente di valutare se gli interventi sono confacenti alla propria concezione di qualità della vita e dignità personale. Le decisioni consapevoli in merito ai trattamenti proposti, soprattutto quelli riguardanti i supporti per la sopravvivenza, sono il frutto di un processo dinamico, che può, pertanto, essere soggetto a cambiamenti. I sanitari hanno il dovere di informare il malato sui possibili trattamenti nelle fasi avanzate di malattia, in maniera personalizzata, al fine di ottenere il consenso o dissenso alle procedure da parte del paziente ed accogliere eventuali cambiamenti. Ai fini della condivisione delle scelte, una comunicazione sarà tanto più efficace quanto più sarà caratterizzata da veridicità, coerenza, gradualità; inoltre necessita di luogo e tempo idoneo per essere redatta.

È altamente raccomandato che ogni territorio identifichi un team integrato e formato per l'elaborazione della PCC e che vi sia una implementazione delle competenze clinico-bioetiche dei Comitati Etici territoriali. Il documento scritto o la videoregistrazione che accoglie la Pianificazione Condivisa delle Cure dovrà essere disponibile nella cartella in tutti i setting di cura e comunicata tempestivamente al servizio di emergenza-urgenza dal DSS. In base alla legislazione vigente, il consenso ad un trattamento può evolvere verso una revoca del consenso per cui la presenza di un team in cui ci siano professionisti adeguatamente formati e preparati per tutte le condizioni di cura possibili è un prerequisito per una appropriata presa in carico. La comunicazione delle scelte terapeutiche è una competenza specifica che ciascun professionista deve possedere e riportare nella documentazione sanitaria.

Ovviamente una comunicazione strutturata e multidisciplinare che coinvolga il Team multidisciplinare SLA dei diversi setting di cura, è indispensabile per delineare una risposta appropriata e valida anche per persone con disturbi cognitivi e/o psicoemotivi. Il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo e, in conseguenza di ciò, è esente da responsabilità civile o penale (art 1 Comma 6 Legge 219/2017).

La legge 219/2017 prevede anche la possibilità di indicare nella PCC (Pianificazione Condivisa delle Cure) un fiduciario (maggiormente e capace di intendere e di volere), la cui scelta è rimessa completamente alla volontà del disponente.

Il fiduciario rappresenta l'interessato nelle relazioni con il medico e con le strutture sanitarie ed è il garante del rispetto delle volontà rese dalla persona che lo ha designato.

Qualora il paziente esprima la revoca del consenso o il rifiuto di trattamenti sanitari necessari alla propria sopravvivenza, il medico prospetta al paziente e, se questi acconsente, ai suoi familiari, le conseguenze di tale decisione e le possibili alternative e promuove ogni azione di sostegno al paziente medesimo, anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica.

Ferma restando la possibilità per il paziente di modificare la propria volontà, l'accettazione, la revoca e il rifiuto sono annotati nella cartella clinica e nel fascicolo sanitario elettronico (Art 1 comma 5 legge 2019/2017).

In merito al percorso di Revoca del Consenso, si precisa che:

- la revoca del consenso è un livello assistenziale da garantire e la persona malata deve averne conoscenza quando affronta ogni scelta terapeutica,
- il percorso di revoca al consenso sottoscritto o videoregistrato deve considerare la peculiarità della malattia a cui si riferisce,
- la SLA può essere contraddistinta, nella sua evoluzione, da manifestazioni di demenza, di demenza fronto temporale, da disturbi di personalità e da labilità psicoemotiva; conseguentemente, per realizzare un consenso informato in base al Comma 1 e 2 dell'Art. 1 della Legge 219/2017, è necessaria una valutazione neurocognitiva al fine di rilevare le suddette manifestazioni,
- la Revoca del Consenso può essere attuata in ogni setting di cura; il luogo di cura - in atto o scelto dalla persona malata - è adeguato alla revoca; e solo se il team di cura o i familiari ritenessero il setting inadeguato per rischi e sofferenze, relativi alla persona malata e/o ai familiari, potrà essere modificato,
- un percorso di supporto psicologico, in base all'Articolo 1 Comma 5, è fondamentale durante il processo di revoca del consenso e dopo la realizzazione dello stesso, rivolto sia ai familiari che ai professionisti coinvolti.

## Monitoraggio

### ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

*L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.*

#### Stadiazione di Malattia

La diagnosi di SLA segue l'esordio dei sintomi in media di 12-14 mesi. Considerando la potenziale rapida progressione della malattia il processo di stadiazione è fin da subito fondamentale per orientare le decisioni cliniche. La scala più utilizzata per la valutazione della severità della SLA è la ALS-Functional Rating Scale-revised (ALSFRS-r), che considera 12 items relativi a 4 ambiti funzionali: bulbare (linguaggio, salivazione, deglutizione), motilità fine (scrivere, uso delle posate, vestirsi e lavarsi), motilità grossolana (girarsi nel letto e sistemare le lenzuola, deambulazione, salire le scale) e respiratorio (dispnea, ortopnea, insufficienza respiratoria). La scala va da un punteggio massimo di 48 (pre-morboso) a 0. Il declino dell'ALSFRS-r è di grande importanza in ambito di ricerca in quanto universalmente utilizzata come misura di outcome primaria nelle sperimentazioni cliniche.

Il MiToS functional staging è un'altra scala funzionale che valuta la perdita di funzione nei domini del movimento, deglutitorio, comunicativo e respiratorio. Il punteggio va da 0 (nessun dominio coinvolto) a 5 (morte).

Il King's Staging System stadia invece la diffusione clinica della malattia nei vari distretti coinvolti. Il punteggio va da 0 a 4; un punteggio di 4 viene assegnato a prescindere dal numero di distretti coinvolti in caso di insufficienza respiratoria (sintomi respiratori o necessità di supporto ventilatorio) o nutritiva (necessità di nutrizione enterale o parenterale, calo ponderale marcato). Il monitoraggio nel tempo della funzionalità motoria, respiratoria e deglutitoria, tramite un'accurata intervista clinica ed indagini strumentali è fondamentale per evidenziare precocemente il declino di queste funzioni ed intraprendere tempestivamente strategie di supporto.

### ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

La gestione del paziente SLA è un processo multidisciplinare fin dalla diagnosi e prevede il coinvolgimento di differenti specialisti di area medica (Neurologo, Pneumologo, Otorinolaringoiatra) e non (Logopedista, Psicologo, Fisioterapista), possibilmente nell'ambito di un team multidisciplinare. Una volta effettuata la diagnosi di SLA compito che spetta principalmente al neurologo la persona affetta da SLA necessita di un'assistenza complessa, supportata da un team multidisciplinare con professionisti che agiscono sia singolarmente o in equipe in ambulatorio, ospedale e nelle fasi avanzate di malattia al domicilio del paziente.

I vari professionisti intervengono sulla base del bisogno di salute del paziente. Il coordinatore della rete d'interventi rimane il neurologo ce è il professionista che ha in carico direttamente il paziente almeno nelle fasi iniziali della malattia e durante le degenze ospedaliere.

### **Visita specialistica**

Specialista:

- neurologo,
- pneumologo,
- gastroenterologo,
- otorinolaringoiatra,
- genetista,
- rianimatore,
- fisiatra,
- palliativista,
- MMG,
- neuropsicologo,
- psicologo clinico,
- logopedista,
- nutrizionista/dietista,
- fisioterapista,
- infermiere,
- fornitore ausili per la comunicazione.

### **Indicazioni**

Il team ha il compito di valutare, gestire e monitorare periodicamente:

- peso,
- apporto nutrizionale,
- assunzione di cibo e liquidi,
- alimentazione e deglutizione,
- problemi muscolari, come debolezza, rigidità e crampi,
- autonomia, mobilità e le attività della vita quotidiana,
- linguaggio e comunicazione,
- efficacia della tosse,
- problemi salivari, come scialorrea, saliva densa e viscosa,
- funzione respiratoria, sintomi respiratori ed eventuale necessità di ventilazione non invasiva (NIV); dolore e altri sintomi, come la stitichezza,
- funzioni cognitive e comportamento,
- bisogno di supporto psicologico per la persona malata e per i familiari e/o caregiver,
- bisogni di assistenza sociale,
- bisogni di assistenza alla fine della vita.

I professionisti visitano singolarmente il malato, gli incontri di équipe o le visite multidisciplinari si tengono secondo necessità e vi partecipano tutti i professionisti necessari del team. Coordina questi incontri il neurologo.

I professionisti del team, nelle varie fasi della malattia hanno i seguenti compiti:

- definizione e attuazione del percorso diagnostico terapeutico (farmacologico, strumentale e fisioterapeutico) assistenziale individualizzato,
- redazione della Scheda di diagnosi e del Piano Terapeutico nell'Applicativo Rete Malattie Rare/RMR Circuito CRS-SISS di regione Lombardia,
- informazione del paziente ed eventualmente dei familiari sulla diagnosi e prognosi della malattia per arrivare a definire il consenso o il rifiuto relativo ad accertamenti diagnostici, scelte terapeutiche o singoli trattamenti rivalutando periodicamente le volontà del malato,
- counselling genetico per il paziente e familiari,
- supporto al paziente e alla famiglia mediante interventi psicologici,
- informazione sulla modalità di accesso ad eventuali trial clinici autorizzati e registrati, nazionale e/o internazionale,
- attivazione dimissioni protette e coordinazione passaggio ospedale-territorio,
- prescrizione e fornitura di tutti gli ausili necessari,
- formazione del caregiver sulle "manovre assistenziali" in presenza di tracheostomia e di PEG e sulla gestione degli ausili per la respirazione e per la alimentazione prescritti,
- accesso tempestivo del malato ai servizi di cure palliative e supporto nelle preferenze relative al fine vita,
- erogazione di una assistenza domiciliare e supporto nell'accesso ai contributi economici/assistenziali previsti.

Lo scopo del presente PDTA è cercare di garantire ai pazienti e ai loro famigliari un percorso di diagnosi, trattamento e assistenza di tipo multidisciplinare il più uniforme possibile, così da conseguire il massimo livello di qualità con i minori costi.

### ***Sviluppo di dataset minimo di dati***

*Vengono indicati i parametri essenziali da raccogliere nella fase di certificazione dell'esenzione (dati anamnestici o comunque collegabili alla diagnosi della malattia) e durante il follow-up*

#### **INDICI DI OUTCOME PROPOSTI**

##### Diagnosi

Tempo intercorrente tra il sospetto e la conferma dell'ipotesi diagnostica -> entro 10 mesi viene confermata l'ipotesi diagnostica per almeno l'80% dei malati.

##### Certificazione codici di esenzione RF0100 e RF0110

Tempo intercorrente tra la conferma diagnostica e rilascio Certificazione malattia rara ed esenzione per patologia -> entro 1 settimana per il 100% dei malati.

##### Comunicazione

Esistenza di un protocollo condiviso per la comunicazione della diagnosi intraaziendale -> ogni paziente riceve comunicazione della diagnosi, coerentemente con le modalità previste dal protocollo e dichiara di aver ricevuto e compreso la diagnosi

##### Continuità assistenziale

Il paziente riceve le cure appropriate, erogate in conformità e nel rispetto delle sue esigenze, con continuità nella presa in carico e nel passaggio fra i diversi contesti e professionisti:

-> documentazione sanitaria e sociale condivisa con i mezzi aziendali preposti (ad es. posta certificata) ai livelli attivi,

-> assenza di ricoveri inappropriati e non necessari.

##### Autonomia

Ogni malato esprime la Pianificazione Condivisa delle Cure -> numero di malati che ha prodotto la Pianificazione Condivisa delle Cure sulla nutrizione artificiale e sull'utilizzo dei sistemi di ventilazione invasivi e non, sul numero di malati complessivi.

Ogni malato, che ha scelto la sedazione palliativa la riceve -> numero di malati che ha ricevuto la sedazione palliativa sul numero di richieste.

##### Rispetto delle scelte del malato

Il decorso della malattia e il decesso si svolgono nel contesto assistenziale scelto dal paziente -> Tutti i malati ricevono le cure nel contesto da loro scelto.

Il malato viene sottoposto solo alle procedure terapeutiche per le quali ha dato il consenso -> Assenza di procedimenti terapeutici effettuati senza consenso del paziente.

Il paziente riceve solo le cure a cui ha aderito -> Assenza di malati che ricevono cure che non hanno scelto.

### Soddisfazione

Soddisfazione di paziente e famiglia valutata mediante apposito questionario -> Tutti i pazienti ricevono questionario di valutazione dei servizi.

## **Caratteristiche della Rete Regionale**

*Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie" ha dato l'avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.*

*Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.*

*L'individuazione dei Centri clinici specialistici di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.*

*E' importante ricordare come la definizione della Rete malattie rare avvenga mediante un processo dinamico, basato sul possesso e la verifica di una serie di requisiti: nel tempo i Presidi possono presentare la candidatura per nuove malattie, così come è facoltà della DG Welfare rivedere le attribuzioni, anche revocandole.*

*Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare " [malattierare.marionegri.it](http://malattierare.marionegri.it) "*

## Appendice I

### CRITERI DIAGNOSTICI INTERNAZIONALI

		<i>El Escorial revised</i>	<i>Awaji</i>	<i>Gold Coast</i>
SLA clinicamente definita.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN e di LMN in regione bulbare e in 2 regioni spinali oppure segni di coinvolgimento di UMN e LMN in 3 regioni spinali.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più segni di LMN in regione bulbare e in 2 regioni spinali oppure segni di UMN e LMN in 3 regioni spinali.	I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dalla evidenza clinica o elettrofisiologica. Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial.	Eliminate le diverse categorie di certezza diagnostica, presenza di SLA diagnosticata secondi i seguenti criteri: disturbo motorio progressivo + I e II MN in almeno 1 distretto o II MN in 2 distretti + esclusione cause alternative.
SLA clinicamente probabile.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 2 regioni con segni di coinvolgimento di UMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di LMN.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 2 regioni con segni di coinvolgimento di UMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di LMN.	I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dall'evidenza clinica o elettrofisiologica. Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial.	Eliminate le diverse categorie di certezza diagnostica, presenza di SLA diagnosticata secondi i seguenti criteri: disturbo motorio progressivo + I e II MN in almeno 1 distretto o II MN in 2 distretti + esclusione cause alternative.
SLA clinicamente probabile con supporto di laboratorio.	Non inclusa.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 1 regione oppure segni di coinvolgimento di UMN in una regione più reperti elettromiografici di coinvolgimento di LMN in almeno 2 regioni.	Non inclusa.	Eliminate le diverse categorie di certezza diagnostica, presenza di SLA diagnosticata secondi i seguenti criteri: disturbo motorio progressivo + I e II MN in almeno 1 distretto o II MN in 2 distretti + esclusione cause alternative.

		<i>El Escorial revised</i>	<i>Awaji</i>	<i>Gold Coast</i>
SLA clinicamente possibile.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di UMN più LMN in 1 regione oppure segni di coinvolgimento di UMN in 2 o più regioni oppure segni di coinvolgimento di LMN rostrali rispetto ai segni di coinvolgimento di UMN.	Evidenza clinica di: segni di UMN + segni di LMN in 1 regione oppure segni di UMN in 2 o più regioni oppure segni di LMN rostrali rispetto ai segni di UMN.	I segni di coinvolgimento di LMN sono definiti dalla evidenza clinica o elettrofisiologica. Per il resto invariata rispetto ai criteri di El Escorial.	Eliminate le diverse categorie di certezza diagnostica, presenza di SLA diagnosticata secondi i seguenti criteri: disturbo motorio progressivo + I e II MN in almeno 1 distretto o II MN in 2 distretti + esclusione cause alternative.
SLA clinicamente sospetta.	Evidenza clinica di: segni di coinvolgimento di LMN in 2 o più regioni.	Categoria diagnostica (*) eliminata nei criteri di El Escorial revised.	Non inclusa (*).	Eliminate le diverse categorie di certezza diagnostica, presenza di SLA diagnosticata secondi i seguenti criteri: disturbo motorio progressivo + I e II MN in almeno 1 distretto o II MN in 2 distretti + esclusione cause alternative.

UMN: primo motoneurone; LMN: secondo motoneurone (\*) .

## Appendice II

### ELEMENTI CLINICI

<b><i>Senbi e sintomi del I motoneurone</i></b>	<b><i>Senbi e sintomi del II motoneurone</i></b>
Disartria (spastica).	Disartria (rinolalica).
Disfagia.	Disfagia.
Riso/pianto spastici.	Ipo-reflessia.
Iper-reflessia.	Ipotrofia muscolare.
Rigidità muscolare.	Fascicolazioni.
Ipostenia.	Dispnea/ortopnea.
	Ipostenia.

## **Appendice III**

---

ELENCO GENI NOTI

Clicca qui: 

*(per poter visualizzare l'allegato, è necessario scaricare il PDTA sul proprio PC)*

## Appendice IV

### ESEMPIO DI CONSENSO INFORMATO AL PRELIEVO DI MATERIALE BIOLOGICO PER ESECUZIONE DI ANALISI GENETICHE

Io sottoscritto(cognome e nome) \_\_\_\_\_

nato il \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ a \_\_\_\_\_

residente in via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_

a \_\_\_\_\_

titolare del documento di identità n. \_\_\_\_\_

rilasciato da \_\_\_\_\_

telefono \_\_\_\_\_ C F \_\_\_\_\_

In qualità di:

Paziente

oppure

Rappresentante Legale:  genitore/i  tutore  amministratore di sostegno (allegare provvedimento)

del paziente (cognome e nome) \_\_\_\_\_

nato/a il \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ a \_\_\_\_\_

Il genitore che sottoscrive il presente modulo in assenza dell'altro genitore, dichiara - sotto la propria responsabilità - di manifestare la volontà di entrambi gli esercenti la potestà genitoriale.

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DI CERTIFICAZIONI ex art. 46 D.P.R. n. 445/2000. Il dichiarante è consapevole delle conseguenze intermini di responsabilità penale, che derivano dal rilasciare attestazioni non veritiere.

ricoverato presso l'Unità Operativa \_\_\_\_\_

oppure

paziente ambulatoriale

Informato in modo dettagliato e comprensibile dal medico che richiede l'esame, Dr. \_\_\_\_\_

in merito alle modalità e alle finalità e ai limiti del prelievo e del test genetico propostomi,

DICHIARO DI:

aver avuto la possibilità di porre tutte le domande che ho ritenuto opportune e di aver ricevuto risposte chiare ed esaurienti;

aver compreso che le analisi genetiche effettuate sul materiale biologico \_\_\_\_\_

prelevato potrebbero condurre ai seguenti risultati: \_\_\_\_\_

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

l'analisi di uno o più geni coinvolti nella patogenesi della malattia di cui sono affetto o di cui è affetto uno o più soggetti della mia famiglia;

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

l'analisi dell'esoma e/o del genoma ai fini di una possibile migliore definizione della causa genetica della malattia di cui sono affetto o di cui è affetto uno o più soggetti della mia famiglia;

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

l'effettuazione in futuro di ulteriori indagini genetiche sul materiale biologico sopra citato in relazione a nuove conoscenze scientifiche e/o all'evoluzione clinica della mia malattia;

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

la comunicazione dei risultati delle suddette analisi al sottoscritto;

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

la comunicazione di tali risultati alle persone di seguito indicate:

\_\_\_\_\_  
(cognome e nome) (recapito telefonico o email)

\_\_\_\_\_  
(cognome e nome) (recapito telefonico o email)

al mio medico, Dr. \_\_\_\_\_

(cognome e nome) (recapito telefonico o email)

AUTORIZZO  NON AUTORIZZO

l'utilizzo dei materiali biologici e dei referti risultanti per studi e ricerche finalizzate alla tutela della collettività in campo medico, biomedico ed epidemiologico, con particolare riferimento a programmi per la verifica della qualità (VEQ) delle prestazioni dei laboratori di analisi cliniche.

Firma del paziente/genitori/tutore/amm. di sostegno\* \_\_\_\_\_

• Per i pazienti con amministratore di sostegno firmano amministratore e paziente (quando possibile)

Firma del minore (tutelato) se possibile \_\_\_\_\_

Consenso ottenuto con l'ausilio di un interprete/mediatore culturale:  sì  no

cognome e nome dell'interprete/mediatore (scrivere in stampatello) \_\_\_\_\_

firma dell'interprete/mediatore culturale \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Il Dr. \_\_\_\_\_ dichiara di essersi accertato che il paziente, o il suo rappresentante legale, abbia compreso tutte le informazioni fornite se per l'acquisizione del consenso è prevista la presenza di un testimone (specificare cognome e nome e qualifica del testimone):

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Timbro e firma del medico o dell'operatore che acquisisce il consenso

\_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

INFORMATIVA BREVE SUL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI resa ai sensi dell'articolo 13 del Regolamento UE 2016/679

Il titolare del trattamento dei vostri dati personali è:

(indicare l'Ente) .....

I dati di contatto del titolare sono: E-mail:(Direzione Generale); PEC:

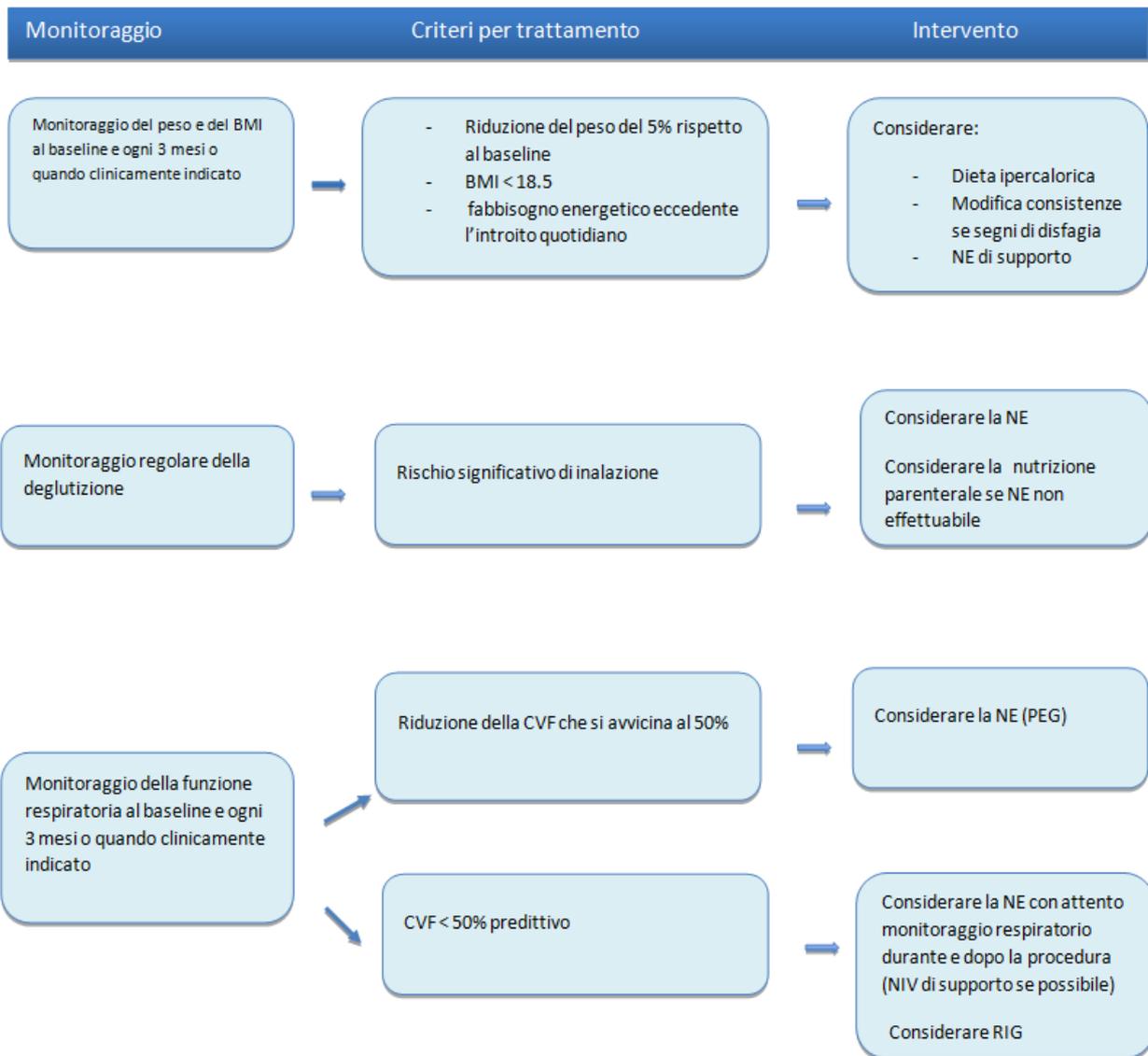
Il titolare tratta i vostri dati personali in conformità alla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali è consultabile anche sul sito web istituzionale www.....

Il responsabile della protezione dei dati è contattabile scrivendo alla sua attenzione presso le sedi del titolare, ed anche all'indirizzo di posta elettronica:.....

\_\_\_\_\_

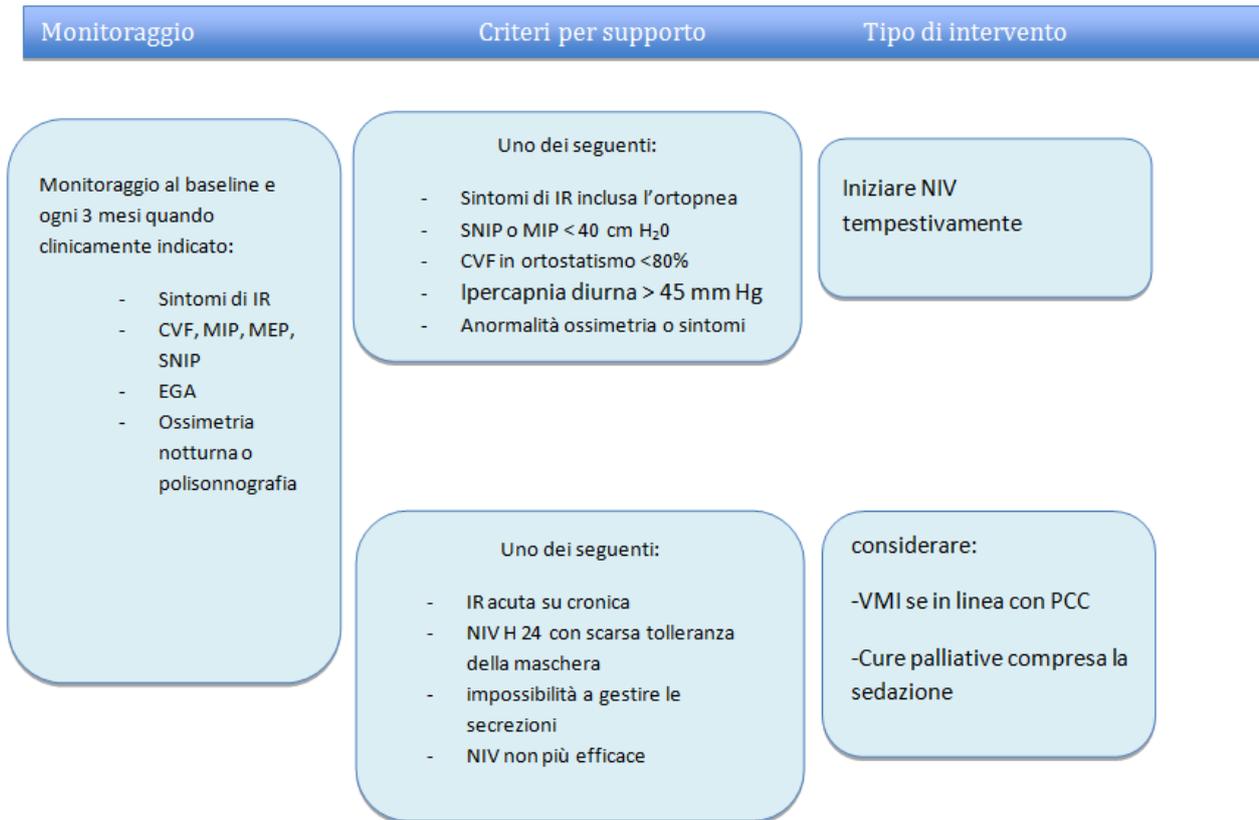
## Appendice V

### TRATTAMENTO NUTRIZIONALE



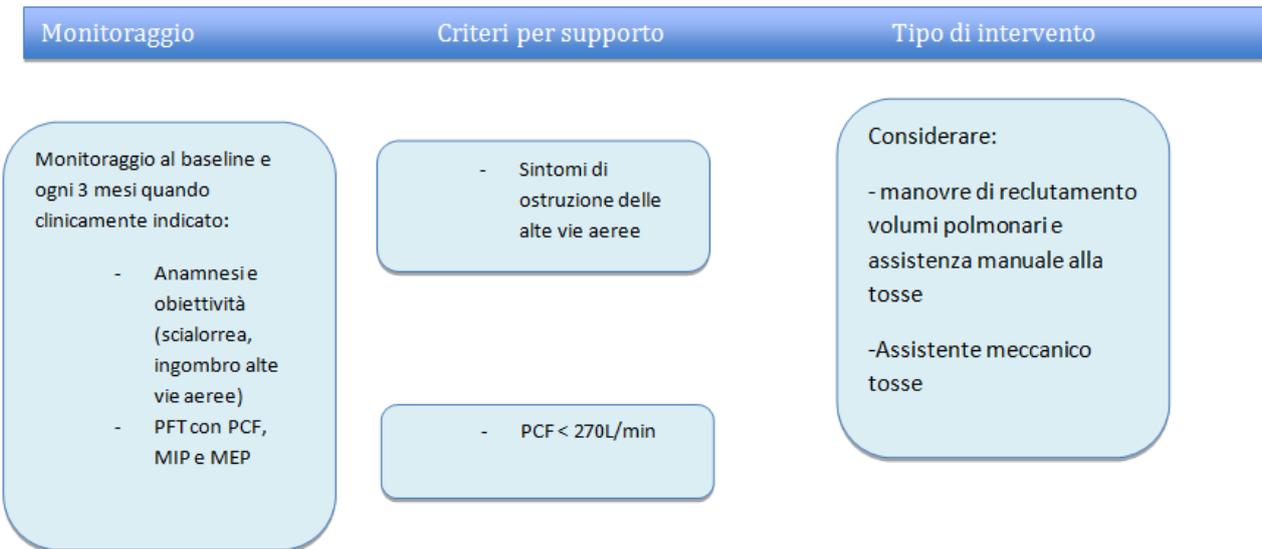
## Appendice VI/a

### FLOW CHART RESPIRATORIA: VENTILAZIONE



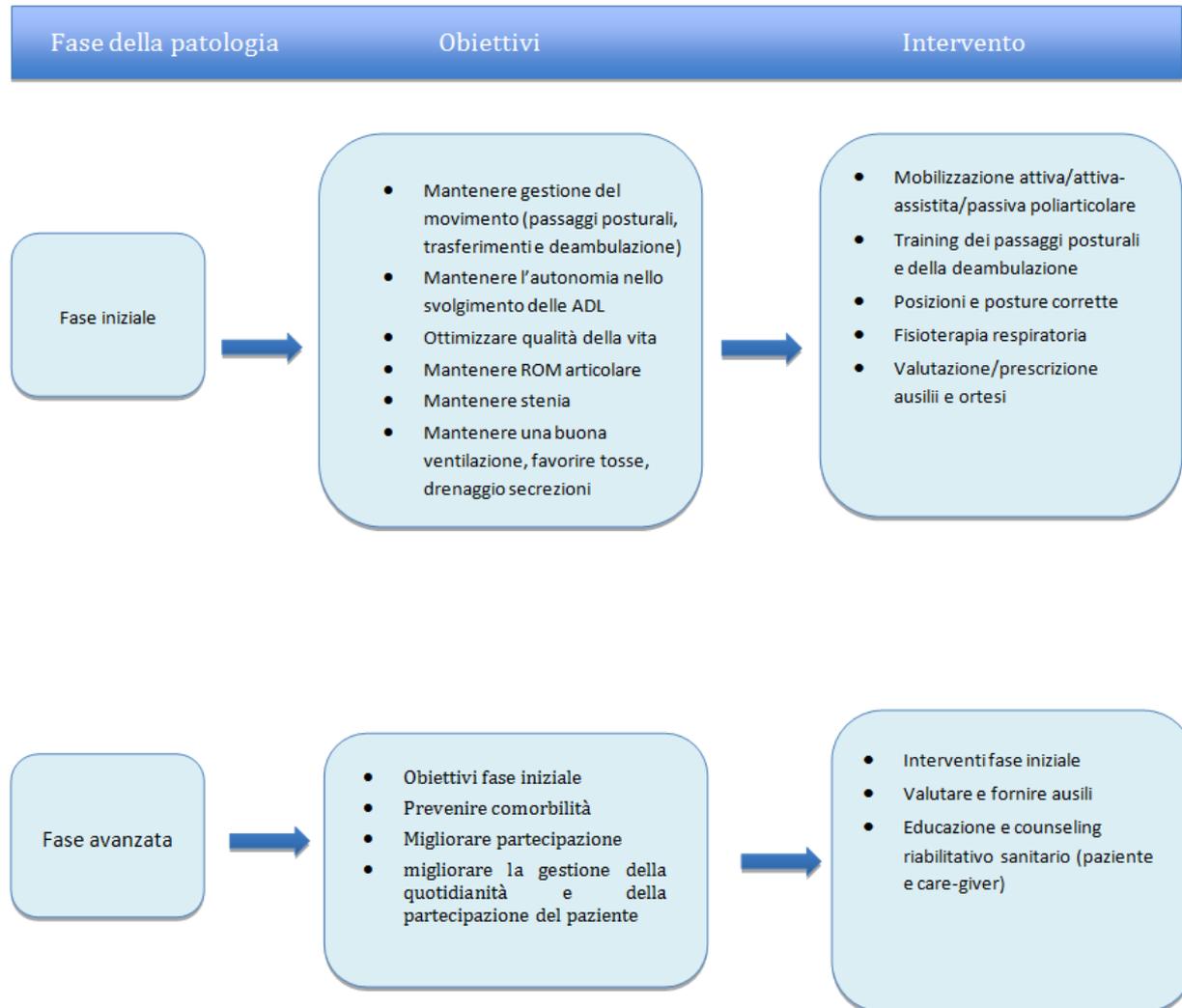
## Appendice VI/b

### FLOW CHART RESPIRATORIA: CLEARANCE DELLE VIE AEREE



## Appendice VII/a

### FLOW CHART FISIOTERAPIA



FLOW CHART TERAPIA OCCUPAZIONALE

Aree di intervento di TO

Ausili e adattamenti ambientali personalizzati

ADLE IADL

- Strategie di risparmio energetico
- Adattamento attività
- Impugnature posate/biro modificate
- Ausili per vestizione, alimentazione

COMUNICAZIONE

- Tavole ETRAN
- Tavole alfabetiche/bisogni cartacee
- Comunicatori (tablet/oculare)

MOBILITA':

- Deambulatori
- Carrozine (manuale, elettroniche, bascula)
- Comandi di guida per carrozzine elettroniche (joystick, mini joystick, comando a mento ecc....)
- Propulsori

DOMICILIO

- adattamento bagno
- letto articolato
- addestramento caregivers

TRASFERIMENTI

- Sollevatore (attivo/passivo)
- Disco girevole
- Telo ad alto scorrimento
- Asse per il trasferimento
- Sedia doccia/WC
- Rialzo wc

BARRIERE

- Rampe
- Montascale
- Ascensore

## Appendice VIII

### ASSISTENZA DOMICILIARE

<b>Attività mensile</b>	<b>Infermiere</b>	<b>OSS</b>	<b>FKT/logo pedista</b>	<b>Ass. sociale</b>	<b>Medico specialista /palliativista</b>	<b>MMG</b>	<b>Psicologo</b>	<b>Reperibilità telefonica ente erogatore</b>
Stadio B	4-5 accessi	8-12 accessi	8 accessi	1 accesso	1-2 accessi	4-5 accessi	1-2 accessi	H12 5/7 accessi
Stadio C	4-5 accessi	8-12 accessi	12 accessi	1 accesso	2-3 accessi	4-5 accessi confronto	1-2 accessi	H12 7/7 accessi
Stadio D	4-5 accessi	12 accessi	12 accessi	opzionale	4-5 accessi	4-5 accessi confronto	1-2 accessi	H24 7/7 accessi

## ***Bibliografia essenziale***

---

Diamanti L, et al.

DYALS Study Group. Validation of the DYALS (dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis) questionnaire for the evaluation of dysphagia in ALS patients.

Neurol Sci. 2022 May;43(5):3195-3200.

ProGas Study Group.

Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study.

Lancet Neurol 2015;14: 702-709.

Andersen PM, et al.

EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force.

Eur J Neurol. 2012 Mar;19(3):360-75

Miller RG, Mitchell JD, Moore DH.

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

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3 Review.

Miller RG, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology. 2010 Mar 2; 74(9): 781.

Miller RG, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology. 2009 Oct 13; 73(15): 1227-33.

Palmieri A, et al.

Validity of the Italian adaptation of ALSAQ-40 and ALSAQ-5, ALS-dedicated quality-of-life (QoL) measures.

Basic Appl Myol 2009; 19: 217-223.

de Carvalho M et al.

Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS.

Clin Neurophysiol 2008; 119:497-503.

Ludolph AC, et al. ENMC Group for the Establishment of Guidelines for the Conduct of Preclinical and Proof of Concept Studies in ALS/MND Models.

Guidelines for the preclinical in vivo evaluation of pharmacological active drugs for ALS/MND: report on the 142nd ENMC international workshop.

Amyotroph Lateral Scler. 2007 Aug; 8(4): 217-23.

Andersen PM, et al. EALSC Working Group.

Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group.

Amyotroph Lateral Scler. 2007 Aug; 8(4): 195-213.

Heffernan C, et al.

Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence-based review.

Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2004; 5: 72-83.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology - Research Group on Motor Neuron Diseases.

El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec; 1(5): 293-9.

Cedarbaum JM, et al.

The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III).

J Neurol Sci. 1999 Oct 31;169(1-2):13-2.

Brooks BR.

El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron. Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors.

J Neurol Sci. 1994 Jul; 124 Suppl: 96-107.

PDTA SLA.

AISLA ONLUS, ultima versione settembre 2020.

Consulta Ministeriale sulle Malattie Neuromuscolari (D.M. 07.02.2009).

Ministero della Salute.

Linee Guida per la Ventiloterapia Meccanica domiciliare.

Regione Lombardia, decreto n° 5358 (12/03/01) della Direzione Generale Sanità.

**Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia**

**Data prima edizione dicembre 2010**

**Ulteriori revisioni:**

**03-2018**

**05-2019**

**07-2020**

**10-2023**

*Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento*

**" [Composizione Gruppo di lavoro](#) "**

*Per ulteriori informazioni:*

*Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: [raredis@marionegri.it](mailto:raredis@marionegri.it)*

*Telefono: 035-4535304*

*Riferimenti bibliografici*

***I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:***

***Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:***

***SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA e SCLEROSI LATERALE PRIMARIA - RF0100 e RF0110***

***A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia***

***Data prima edizione dicembre 2010***

***Ulteriori revisioni:***

***03-2018***

***05-2019***

***07-2020***

***10-2023***

***<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>***

Stampato il: 06/10/2023



Regione  
Lombardia

*Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle  
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279*