

# AISLA Firenze

## La Persona con SLA: PDTAS regionale e Pianificazione condivisa delle cure (PCC)

Webinar gratuito  
crediti ECM: 2,1



venerdì 19 giugno 2020  
ore 14.45-18.00

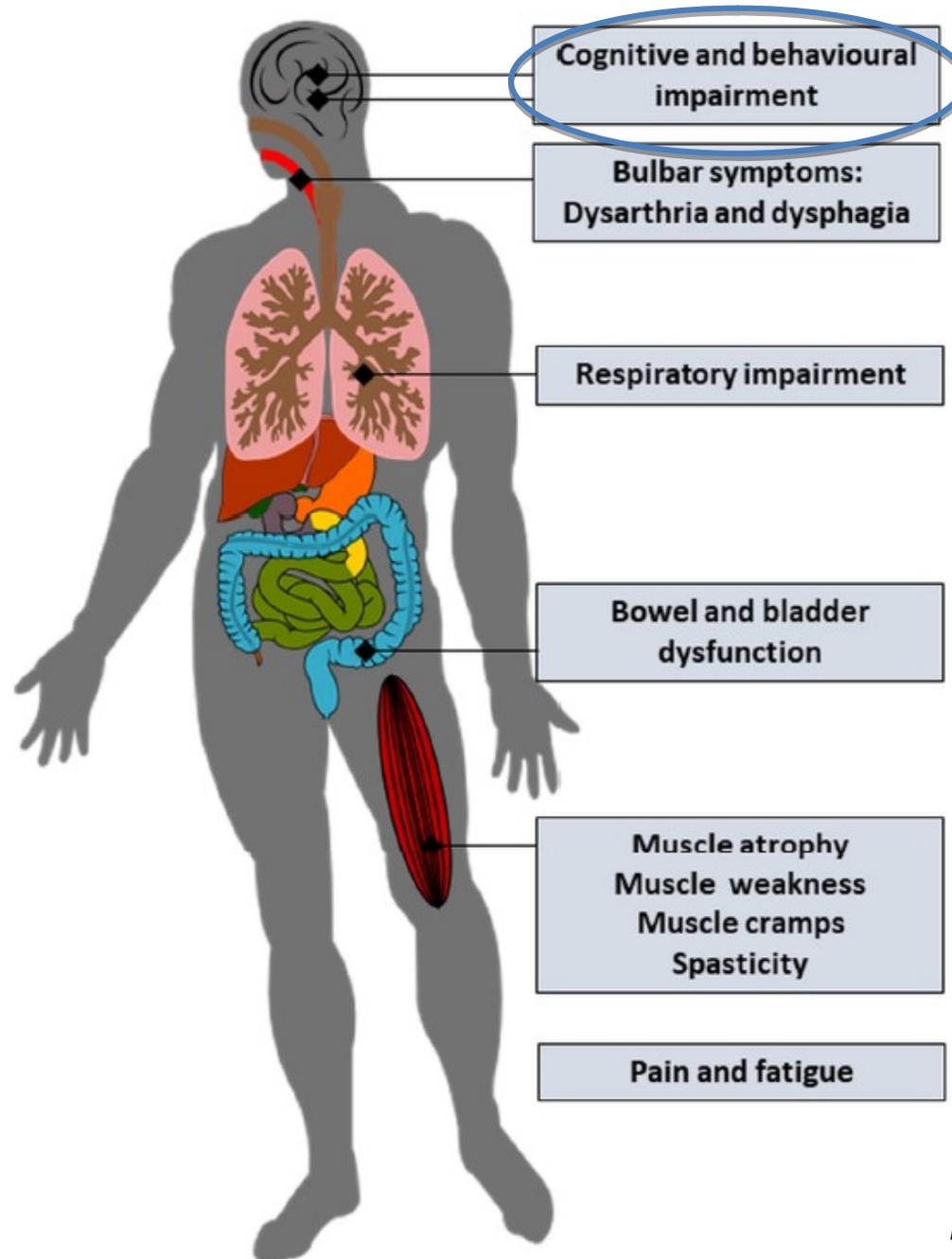


Regione Toscana



**Il decadimento cognitivo nella persona con SLA**  
**Valentina Bessi**  
**Neurologia I AOU Careggi**

# SLA come malattia neurodegenerativa multisistemica



# Deficit cognitivo e disturbo comportamentale in SLA

- L'incidenza del deficit cognitivo e/o comportamentale nei pazienti con SLA è del 30-50% (*Giordana et al., 2011, Kasper et al 2015, Murphy et al, 2016*)
- Nel 13% dei pazienti il deficit cognitivo/comportamentale soddisfa i criteri per una concomitante demenza fronto-temporale (FTD).

# Frontotemporal Dementia

## Primary Progressive Aphasia

Progressive disorder of language

### Behavioural-variant frontotemporal dementia (bvFTD)

- Changes in social conduct and behaviour
- Loss of empathy
- Apathy
- Disinhibition
- Lack of insight



### Semantic dementia (SD)

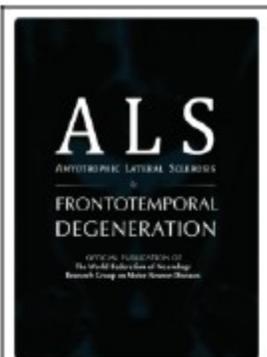
- Loss of semantic knowledge, impaired word comprehension and object naming
- Fluent speech with spared repetition



### Progressive nonfluent aphasia (PNFA)

- Apraxia and effortful speech
- Spared object knowledge and word comprehension

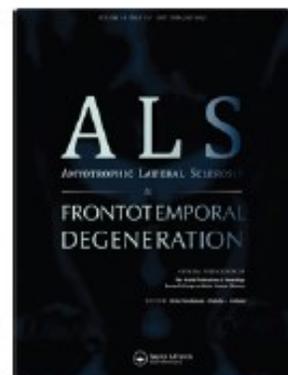




## Amyotrophic Lateral Sclerosis

**2009**

ISSN: 1748-2968 (Print) 1471-180X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iafd19>



## Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration

**2017**

ISSN: 2167-8421 (Print) 2167-9223 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iafd20>



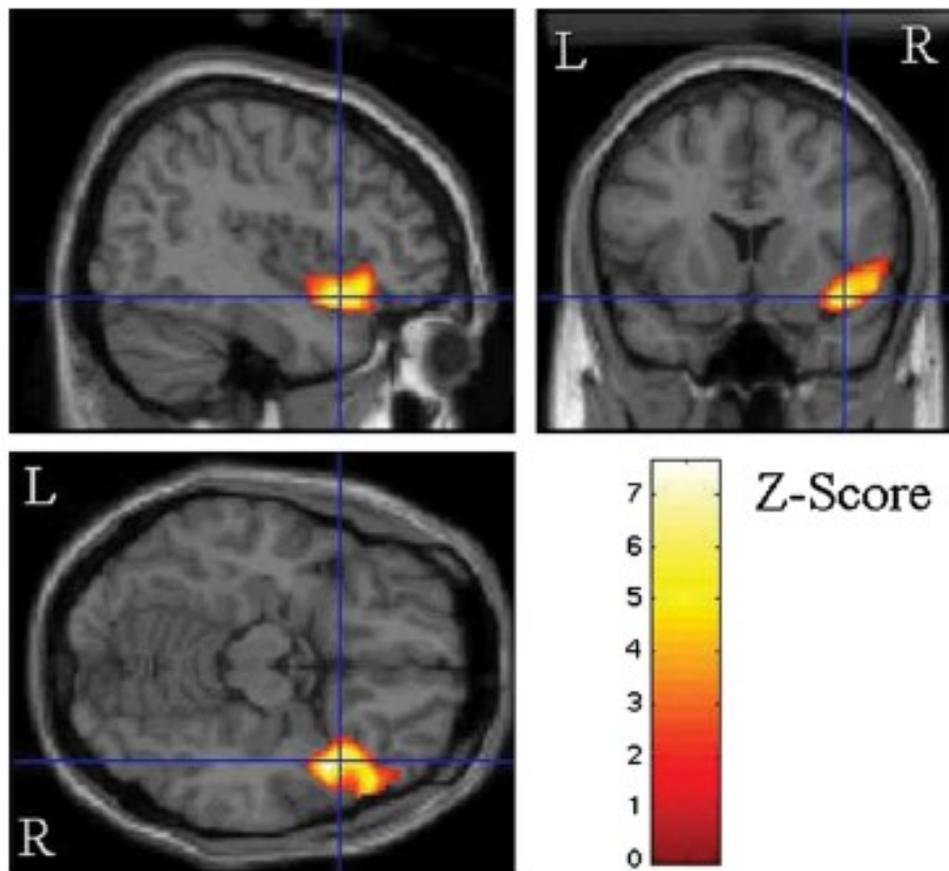
## Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria

Michael J. Strong, Sharon Abrahams, Laura H. Goldstein, Susan Woolley, Paula Mclaughlin, Julie Snowden, Eneida Mioshi, Angie Roberts-South, Michael Benatar, Tibor HortobáGyi, Jeffrey Rosenfeld, Vincenzo Silani, Paul G Ince & Martin R. Turner

# Deficit delle funzioni esecutive

- Difficoltà di pianificazione, astrazione, attenzione, flessibilità cognitiva, ragionamento  
→ disfunzione del lobo frontale
- Il deficit delle funzioni esecutive è caratteristico del profilo del deficit cognitivo nella SLA, dato confermato in studi di popolazione e in metanalisi.

Test di Fluenza verbale: è stato dimostrato che in SLA deficit di fluenza verbale è indice di deficit delle funzioni esecutive (Abrahams et al., 2000)



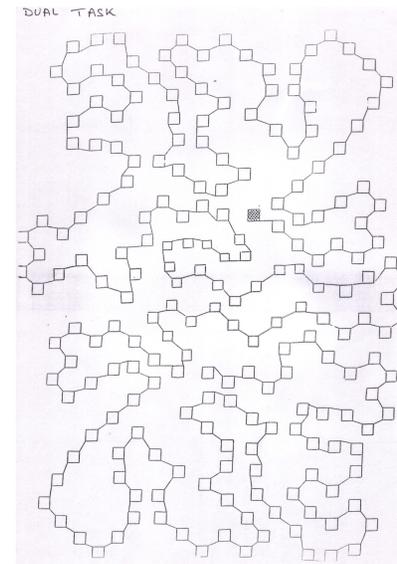
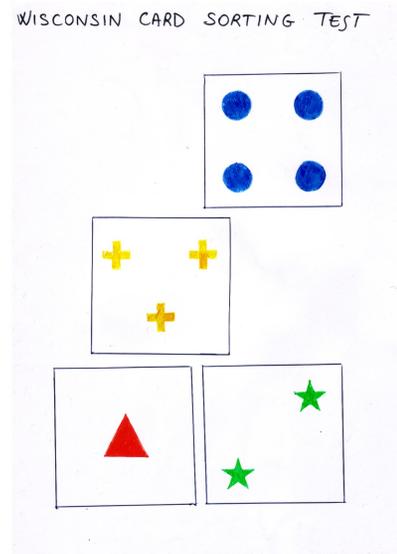
Test di fluenza fonemica in pazienti con SLA

Giro frontale inferiore dx

Da Tsermentseli et al., 2014

# I deficit delle funzioni esecutive nella SLA

- Dimostrati con un ampio range di test che includono, misure cliniche e procedure sperimentali.
- Test che misurano la capacità di spostare l'attenzione tra più target, flessibilità cognitiva, deduzione di regole: Trail Making Test, il Dual Task, Wisconsin Card Sorting Test...

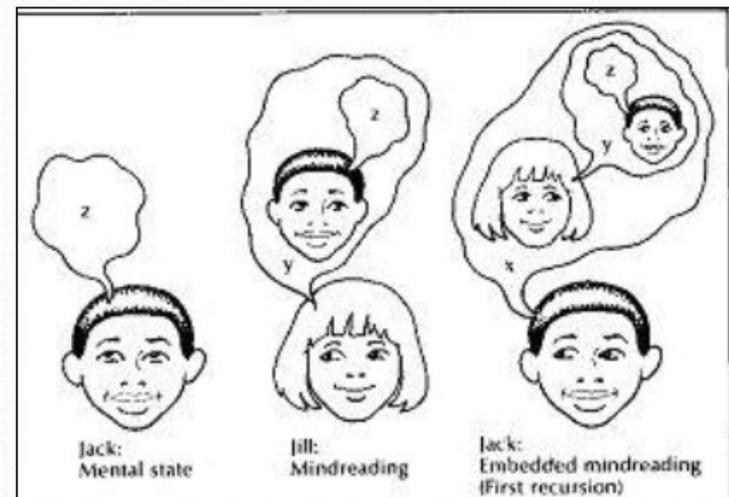


- Deficit della corteccia frontale dorso-laterale e anche orbitofrontale

# Cognizione sociale

- Set di processi cognitivi usati per codificare, decodificare, immagazzinare, richiamare, utilizzare informazioni su persone nelle relazioni sociali
- Varie dimensioni Teoria della Mente (ToM), empatia, ragionamento morale

**ToM** si riferisce alla capacità di dedurre gli stati mentali ed emotivi (credenze, preferenze, intenzioni) propri ed altrui e contribuisce alla comprensione del comportamento delle altre persone.



- Un terzo dei pazienti con SLA ha un deficit al *faux pas* task (Benbrika et al., 2019), test che valuta la ToM attraverso storie caratterizzate da comportamenti sociali appropriati o inappropriati

## FAUX PAS

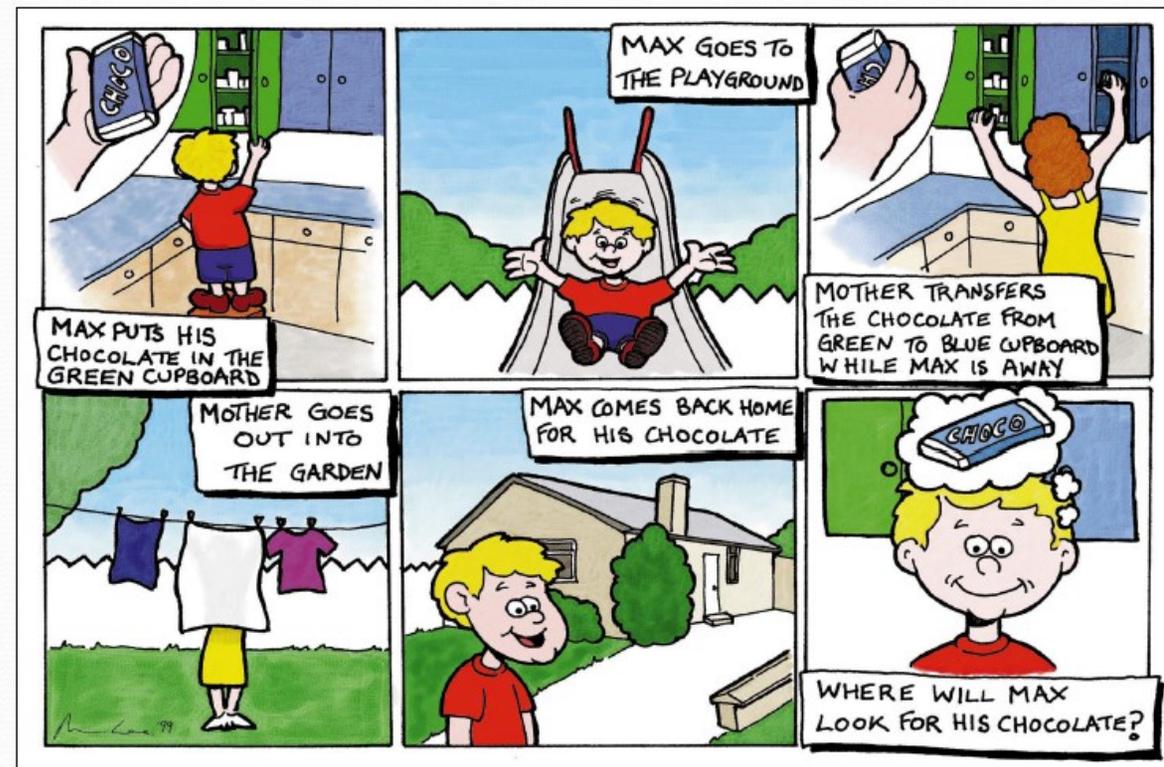
*Jill, che si è appena trasferita in un nuovo appartamento, va a fare shopping e, dopo aver tanto girato, trova delle tende per la camera che le piacciono molto, così, anche se costano molto, decide di comprarle ugualmente. Appena finisce di decorare l'appartamento nuovo ecco che arriva la sua migliore amica Lisa. Jill le fa vedere l'appartamento e le chiede "allora ti piace la mia camera?" e Lisa dice "sì, ma queste tende sono orribili, spero che starai per comprarne delle altre nuove!"*

## TEST DI COMPRENSIONE DI STORIE

### Storie di Teoria della mente

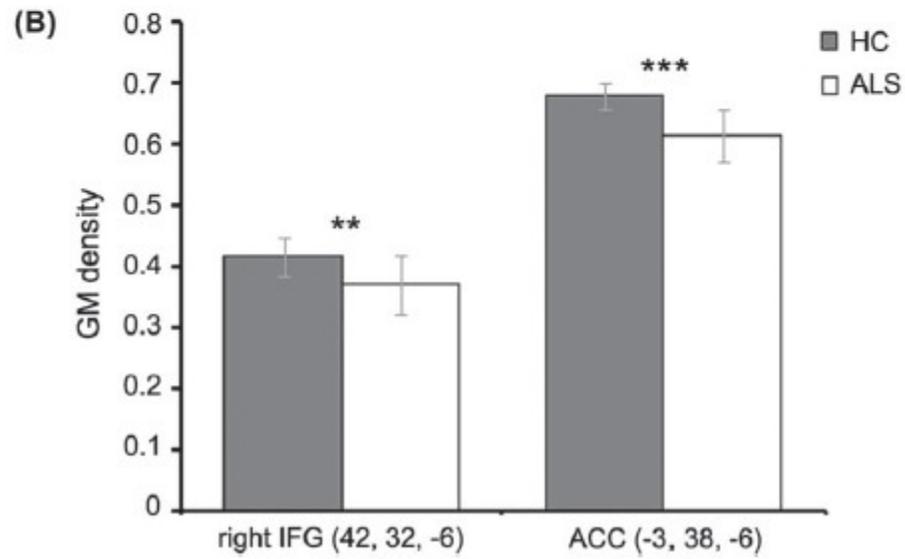
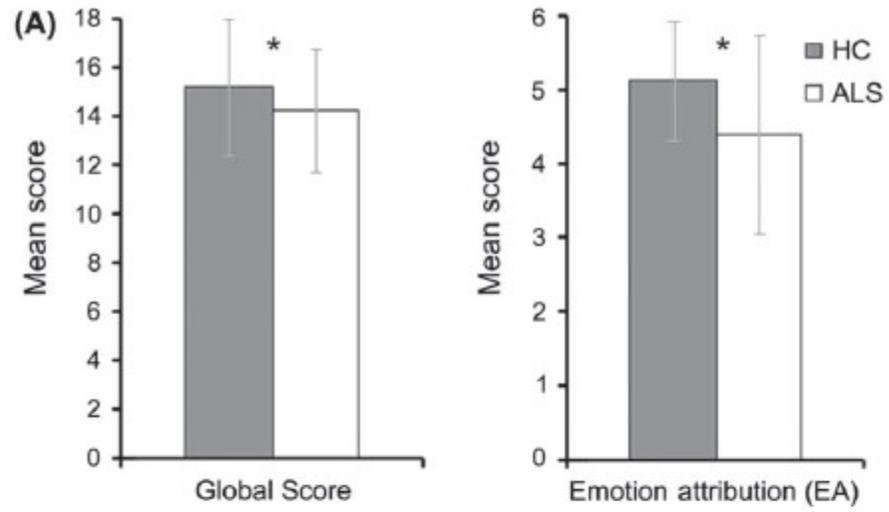
1) Paolo ha lasciato una barretta di cioccolata nella dispensa e poi è andato a giocare con i suoi amici. Nel frattempo la mamma mettendo a posto la spesa vede la barretta di cioccolata e, dato il gran caldo, la mette in frigorifero.

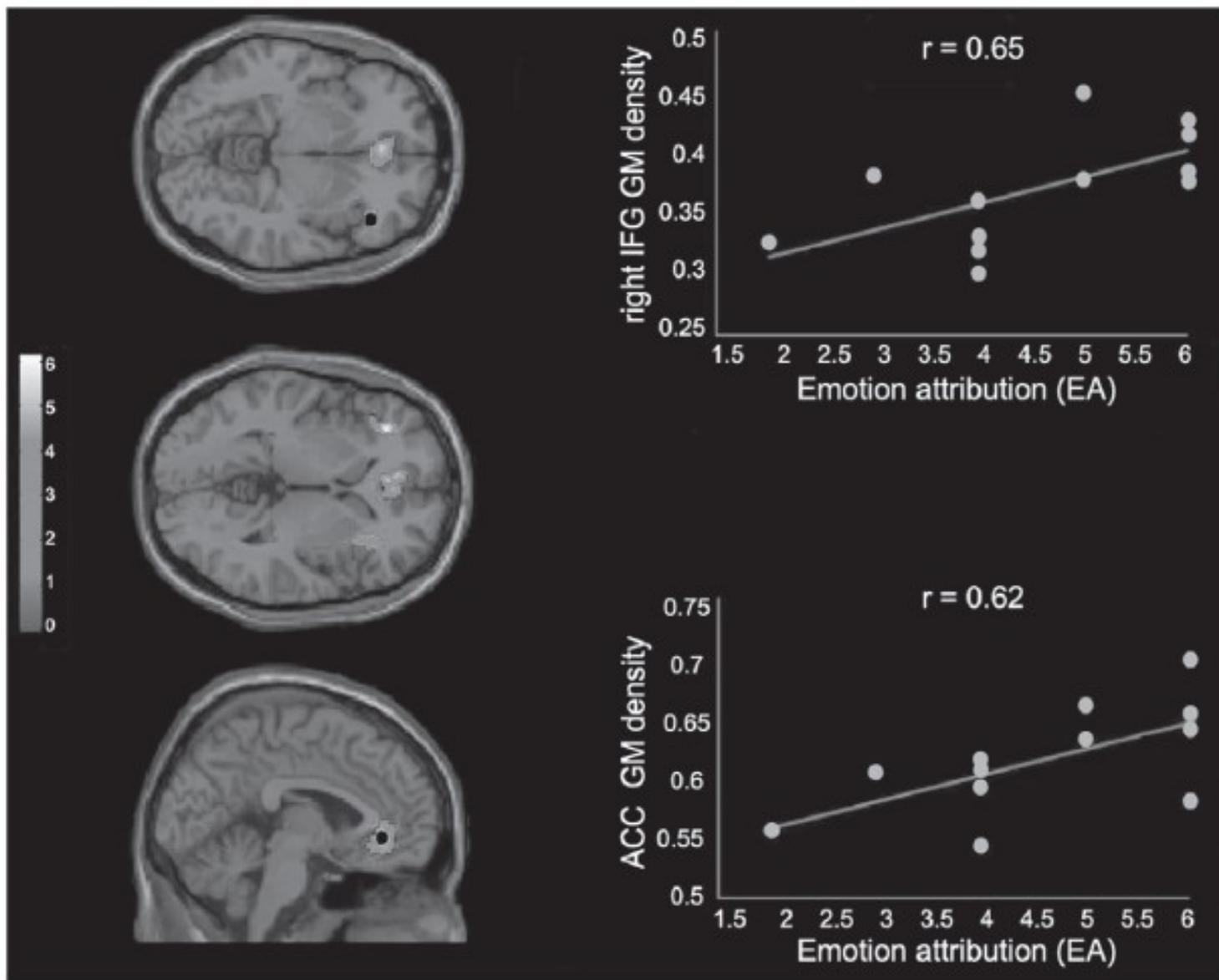
D: Quando Paolo rientra dove andrà a cercare la sua barretta di cioccolata e perchè?



# Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study



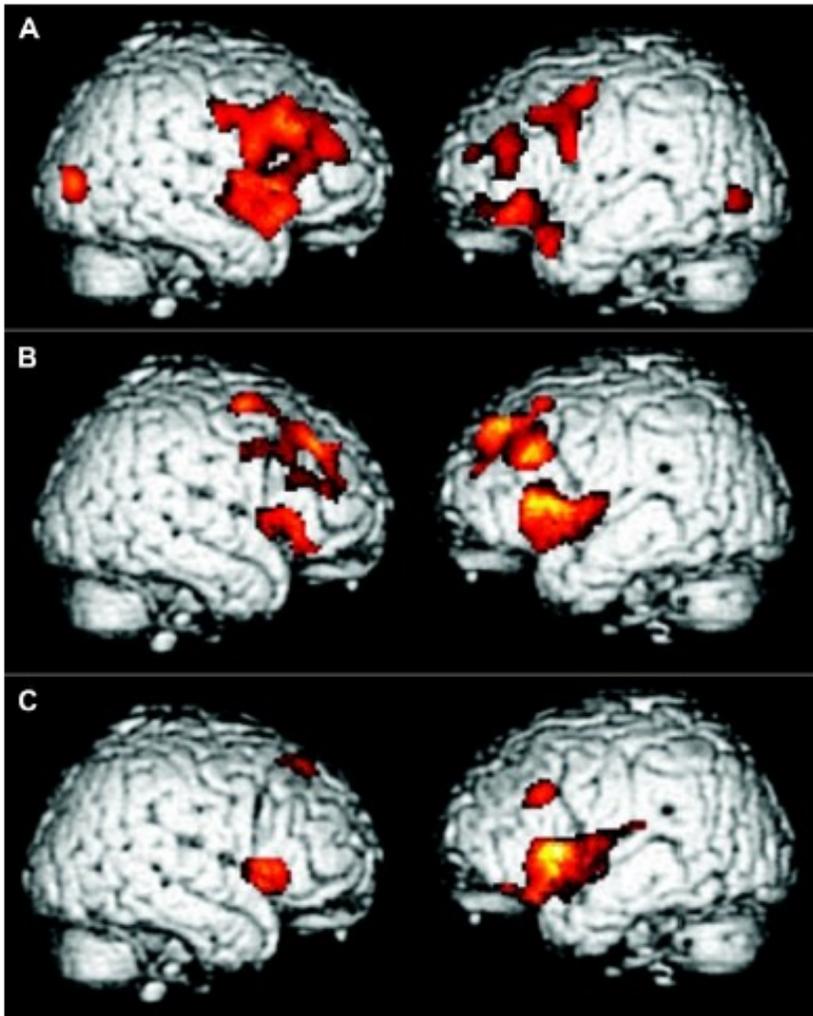




Cerami et al., 2014

# Disturbo del linguaggio

- Legato al deficit delle funzioni esecutive? Deficit linguistico puro?
- SLA –FTD che si presenta simile alla variante semantica e non fluente della PPA
- Il recupero delle parole e la conoscenza degli oggetti sono spesso solo lievemente alterati. La denominazione di verbi ed in particolare dei verbi di azione sono più marcatamente deficitari.
- Deficit associato a atrofia della corteccia dorsolaterale prefrontale e motoria



Atrofia corticale nei soggetti con SLA rispetto ai controlli

Correlazione dell'atrofia corticale nelle aree premotorie, dorsolaterali prefrontali e corteccia frontale inferiore con la performance a test di denominazione di azioni.

*Da Tsermentseli et al., 2014*

# Deficit mnesico

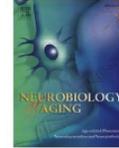
- La memoria di riconoscimento e visuospaziale: non accordi tra i vari studi
- Il deficit mnesico come conseguenza del deficit delle funzioni esecutive
- C'è una qualche evidenza in favore di un coinvolgimento ippocampale



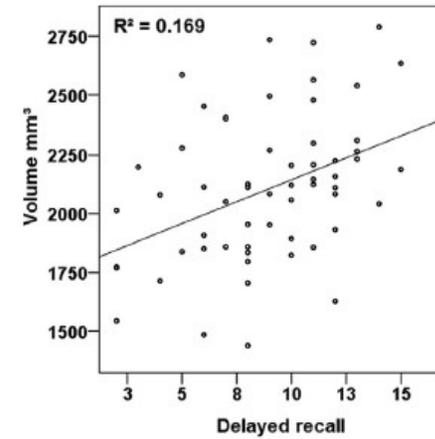
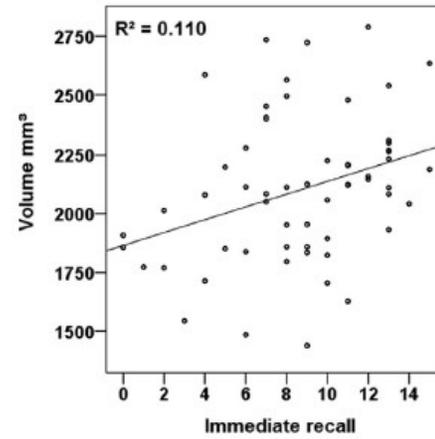
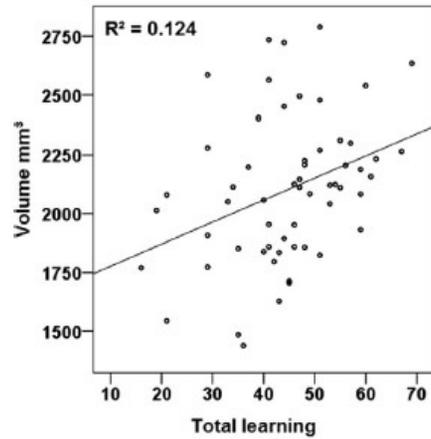
Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Aging

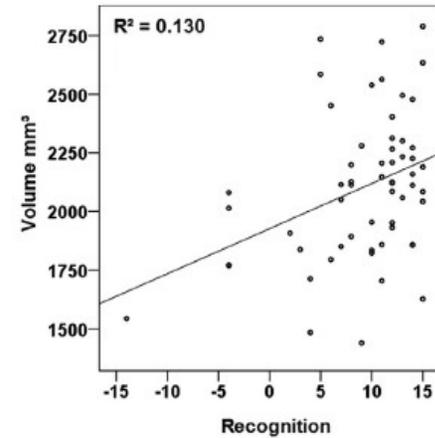
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuaging](http://www.elsevier.com/locate/neuaging)



Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis



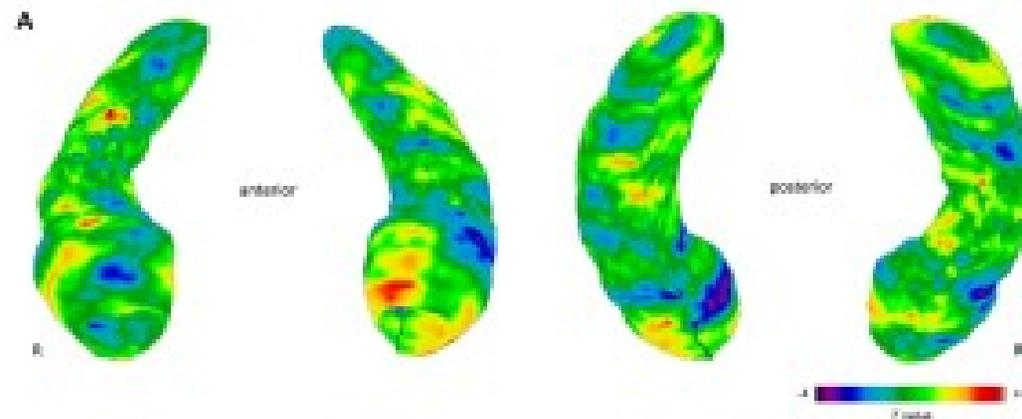
	ALS patients		Healthy controls	
	r-value	p-value	r-value	p-value
<b>Total learning</b>	.352	.007 *	.233	.224
<b>Immediate recall</b>	.332	.011	-.025	.898
<b>Delayed recall 20'-30'</b>	.411	.001 *	.027	.888
<b>Recognition</b>	.361	.005 *	.261	.172



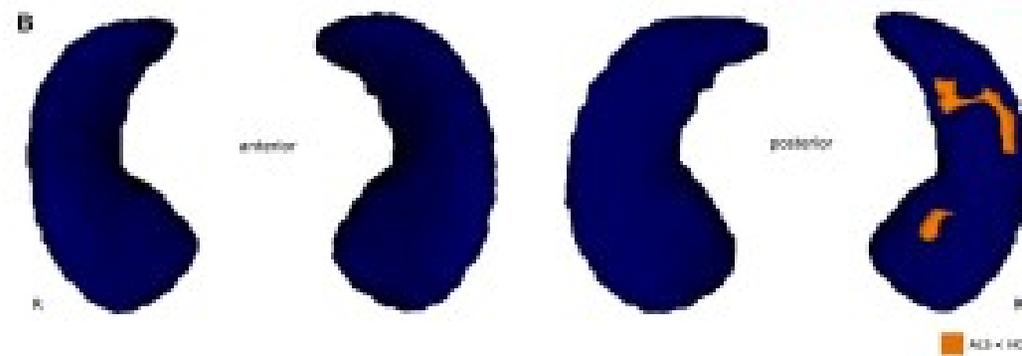


# Global Hippocampal Volume Reductions and Local CA1 Shape Deformations in Amyotrophic Lateral Sclerosis

SLA vs controlli



SLA vs controlli



# Disturbi comportamentali

- Un certo grado di disturbo comportamentale è presente nel 17%-88% dei pazienti con SLA non affetti da demenza a seconda degli studi (*Raaphorst et al., 2002, Woolley and Jonathan, 2008; Phukan et al.2012; Montuschi et al., 2015; Zu et al., 2017*)
- L'Apatia è il disturbo comportamentale più frequente, ritrovato nel 70 % dei pazienti
- Altri tipi di disturbi: Disinibizione, impulsività perdita di simpatia, comportamento egocentrico, perseverante, stereotipato, modificazioni delle abitudini alimentari, ma non così comuni come apatia.

# Scale di screening e valutazione breve

- The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS): fluenza verbale, funzioni esecutive, linguaggio, *social cognition*, ma anche memoria e funzioni visuospaziali, intervista semistrutturata al caregiver che si basa sui 5 domini comportamentali per la diagnosi di FTD. Standardizzata in italiano, validata con FAB e MOCA.
- ALS Cognitive Behavioural Screen (ALS-CBS)

- ALS con deficit cognitivo (ALSci): evidenza di disfunzione esecutiva (incluso deficit di cognizione sociale) e/o disturbo del linguaggio
- ALS con disturbo comportamentale (ALSbi): identificazione di apatia con o senza modificazione del comportamento **O** presenza di due o più dei seguenti sintomi comportamentali: a) disinibizione, b) perdita di empatia c) comportamento perseverante, stereotipato o compulsivo d) iperoralità, modificazioni delle abitudini alimentari e) perdita di insight f) sintomi psicotici (deliri, allucinazioni, idee fisse). a–d + apatia derivano dai criteri bvFTD.
- ALS con deficit cognitivo e comportamentale (ALScbi)

*Strong et al., 2017*

- ALS con demenza frontotemporale (ALS-FTD): evidenza di progressivo deterioramento cognitivo o comportamentale

+

presenza di almeno 3 sintomi cognitivi/comportamentali,

○ la presenza di almeno 2 sintomi cognitivi/comportamentali + perdita di insight e/o sintomi psicotici

○ presenza di deficit linguaggio PPA (Neary et al 1998, Gorno-Tempini 2011) in associazione con i sintomi cognitivo-comportamentali descritti sopra.

- ASL che sviluppano demenza non tipica di FTD (ALS-Dementia)

*Strong et al., 2017*

# Geni causativi SLA, FTD, SLA-FTD



Symptomatic (diagnostic) testing

90% dei casi sono sporadici, 10% familiari

Locus	Gene ID	Chromosome	Protein; functional changes	Inheritance	Clinical Phenotype				Reference
					FTD	ALS	ALS-FTSD	other	
ALS1	<i>SOD1</i>	21q22.11	Superoxide dismutase 1; Oxidative stress	AD, AR		+		PLS, PMA	(144)
ALS2	<i>ALS2</i>	2q33.2	ALSin/Rho guanine nucleotide exchange factors	AR		+		PLS, HSP	(145,146)
ALS4	<i>SETX</i>	9q34.13	Senataxin; DNA/RNA processing	AD		+		AOA2	(147)
ALS5	<i>SPG11</i>	15q21.1	Spatacin; transmembrane protein	AR		+		HSP	(148,149)
ALS6	<u><i>FUS</i></u>	16p11.2	Fused in Sarcoma; RNA binding protein, DNA repair, exon splicing	AD	+	+	+		(150–152)
ALS7	<i>Unknown</i>	20p13	Unknown	AD		+			(153)
ALS8	<i>VAPB</i>	20q13.33	Vesicle-associated membrane protein-associated protein B and C; Altered axonal transport	AD		+		SMA	(154)
ALS10	<u><i>TARDBP</i></u>	1p36.22	TAR DNA binding protein (TDP-43); DNA/RNA processing	AD	+	+	+		(155–157)
ALS12	<i>OPTN</i>	10p13	Optineurin; membrane and vesicle trafficking, Protein degradation	AD, AR		+		+ (PDB)	(158)
ALS14	<u><i>VCP</i></u>	9q13.3	Valosin-containing protein; ATP-binding protein, vesicle transport and fusion	AD	+	+	+	MSP	(159–161)
ALS15	<u><i>UBQLN2</i></u>	X11p.21	Ubiquilin 2; ubiquitination, protein degradation	X-linked	+	+	+		(162–164)
	<u><i>PFN1</i></u>	17p13.2	Profilin 1; actin binding protein, actin polymerisation	AD	+	+			(165–167)
	<i>HnRNPA2B1/A1</i>	7p15.2/12q13.3	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein; mRNA processing	AD		+		MSP	(168,169)
ALS-FTD1	<i>Unknown</i>	9q21-q22	Unknown	AD	+	+	+		(170)
ALS-FTD2	<u><i>C9orf72</i></u>	9p21.2	*Chromosome 9 open reading frame 72; unknown	AD	+	+	+		(171–178)
	<u><i>TBKI</i></u>	12q154.2	TANK-binding kinase 1; multifunctional kinase active in autophagosome-mediated degradation of ubiquitinated proteins; also role in inflammatory signalling	AD, sporadic	+	+			(179–184)

AD, autosomal dominant; ALS, amyotrophic lateral sclerosis; AOA2, ataxia-ocular apraxia 2; AR, autosomal recessive; FTD, frontotemporal dementia; HSP, hereditary spastic paraplegia; MSP, multisystem proteinopathy (previously referred to as IBMFTD or inclusion body myopathy with Paget's disease and frontotemporal dementia); PMA, progressive muscular atrophy; SMA, spinal muscular atrophy; TANK, TRAF family member-associated NF-kappa-B activator; TBKI, TANK-binding kinase 1

*Da Strong et al. 2017*

## Short Communication

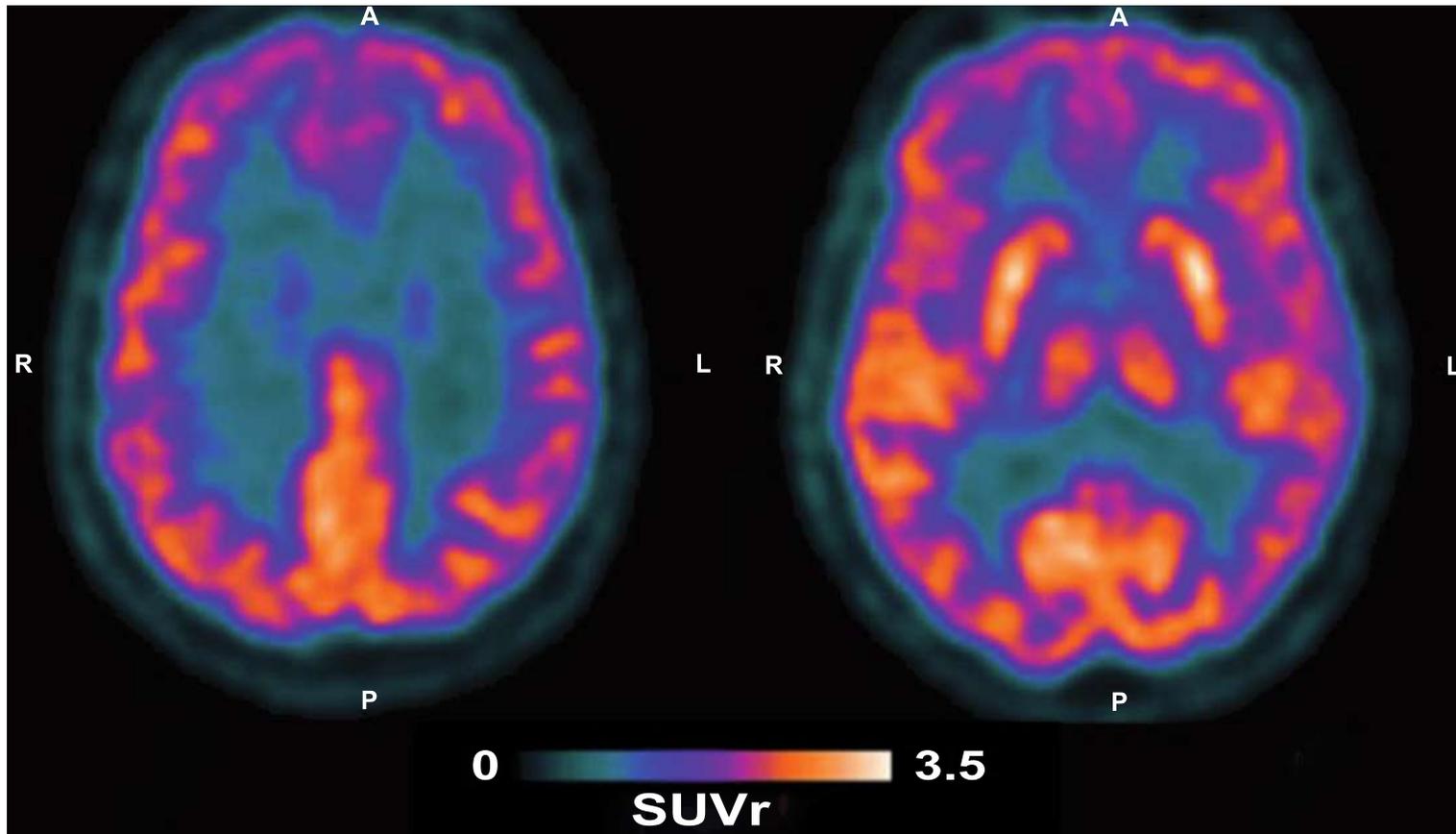
---

# Association of the New Variant Tyr424Asp at *TBK1* Gene with Amyotrophic Lateral Sclerosis and Cognitive Decline

Irene Piaceri<sup>a</sup>, Valentina Bessi<sup>b</sup>, Sabrina Matà<sup>b</sup>, Cristina Polito<sup>c</sup>, Andrea Tedde<sup>a</sup>, Valentina Berti<sup>c</sup>, Silvia Bagnoli<sup>a</sup>, Arianna Braccia<sup>a</sup>, Monica Del Mastio<sup>b</sup>, Alberto Moggi Pignone<sup>d</sup>, Alberto Pupi<sup>c</sup>, Sandro Sorbi<sup>a,b,c</sup> and Benedetta Nacmias<sup>a,\*</sup>

68 y 

- Storia di 5 mesi di progressiva difficoltà nella dorsiflessione del piede sx, cui è seguita debolezza muscolare diffusa e disfagia.
- Paresi, incapacità a camminare, segni piramidali, disartria, insufficienza ventilatoria che richiede NIV.



**Prima paziente italiana con nuova mutazione TBK**



**ALS con deficit cognitivo (ALSci)**

<b>Rey Osterrieth Complex Figure</b>			[33]
Test			
Copy	21.75/36*	<28.88	
Delayed Recall	9.5/36	<9.47	
Raven's Colored Progressive Matrices	28.4	<18.96	[34]
Visual Search	34.75	<31	[28]
<b>Stroop Test</b>			[35]
Time Interference Effect	41*	>36.92	
Errors Interference Effect	0.5	≥4.24	
Phonemic Word Fluency	31.9	<17.35	[31]
Semantic Word Fluency	38	<24	[36]
Apraxia Test	69/72	<53	[37]

\*score outside the normal value.



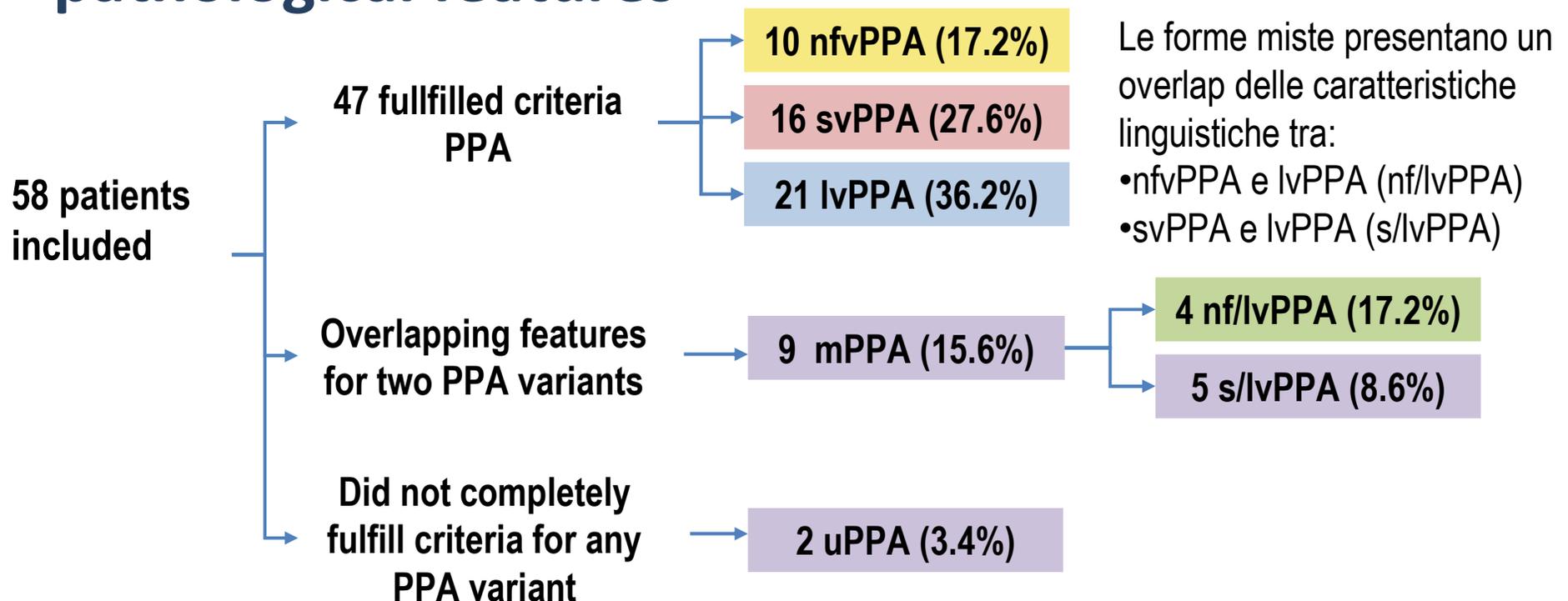
Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,  
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO  
E SALUTE DEL BAMBINO

# Characterization of Mixed Primary Progressive Aphasia: language, functional neuroimaging and pathological features



# S.U. , 79 anni,

- Dall'inizio 2018 riferiti deficit mnesici ad andamento modestamente ingravescente.
- Da dicembre 2018 cambiamento del comportamento con tendenza a facile irritabilità e al turpiloquio e disturbo del linguaggio con anomalie.
- Il 18.01 accede al DEA di questa AOU per peggioramento del disturbo del linguaggio e confusione mentale. In DEA esegue Visita neurologica: Obiettivamente presente solo eloquio a tratti meno fluente con anomalie
- RM encefalo sostanzialmente nella norma

## ANAMNESI FAMILIARE E FISIOLOGICA

- Non familiarità per patologie neurologiche
- Scolarità: terza media. Ha lavorato come magazziniere prima e rappresentante poi fino Novembre 2018.
- Coniugato, vive con la moglie. Ha gestito fino a dicembre l'economia domestica. Autonomo nell'assunzione della terapia. Completamente autonomo nelle ADL e nelle BADL.

# CENNI ANAMNESTICI

Marzo 2019

## ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

- Tonsillectomia in età infantile. Ipertensione in terapia farmacologica, ipercolesterolemia. Ipertrofia prostatica benigna.

## TERAPIA DOMICILIARE

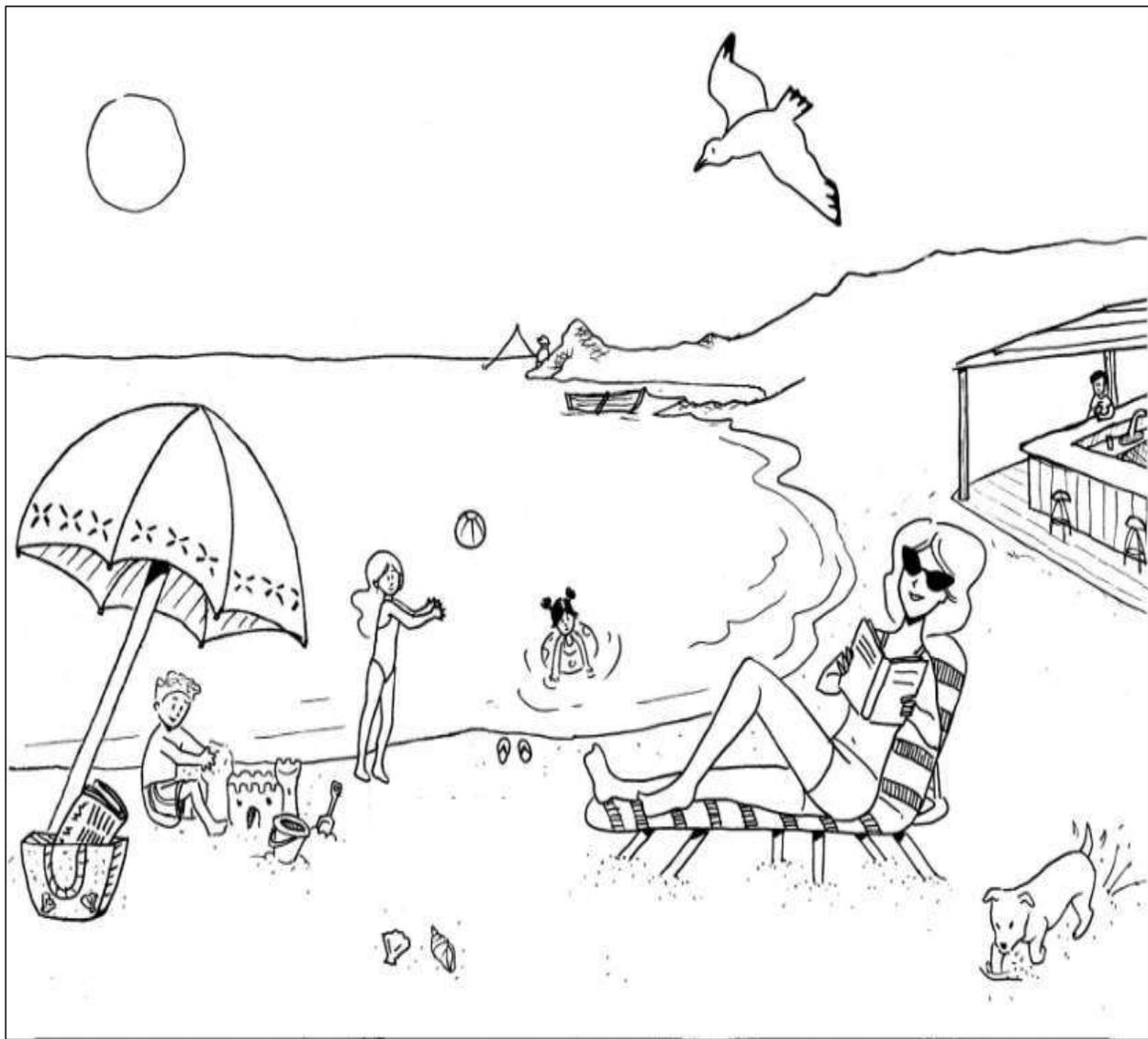
- Simvastatina 20 mg, Esbriet 800 mg, Trittico 100 mg, Escitalopram 10mg

# OBIETTIVITA' NEUROLOGICA

- Paziente vigile, orientato nello spazio e verso le persone, parzialmente orientato nel tempo (sbaglia l'anno corrente).
- Disartria lieve. Apatico, abulico, scarsa iniziativa verbale. Eloquio non fluente, con frequenti pause anomiche e sforzo nell'eloquio.
- Deambulazione possibile sulle punte, sui talloni e in tandem .
- Non deficit stenici alle prove contro gravità e contro resistenza.
- ROT vivaci ai 4 arti, simmetrici. Estensione dell'area riflessogena agli arti inferiori bilateralmente.
- Segni di liberazione corticale: Glabbellare ++-, muso ++-, palmomentoniero +--.

# VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

- ⇒ **disturbo del linguaggio** prevalentemente in produzione, con eloquio spontaneo poco fluente, caratterizzato dalla produzione di nomi isolati, pochi verbi, rare frasi complete, molto brevi e semplici. Presenti numerose e lunghe pause anomiche vuote, e alcune parafasie fonemiche. Iniziali difficoltà anche nella comprensione verbale di frasi lunghe e sintatticamente complesse. Gravi difficoltà nella ripetizione di non parole, per produzione di numerosi errori fonologici.
- ⇒ Il profilo neuropsicologico emerso suggerisce la presenza di un disturbo del linguaggio di tipo **non-fluente/agrammatico**, che si inserisce nell'ambito di un declino cognitivo multidominio di grado lieve, di tipo prevalentemente **disesecutivo**.

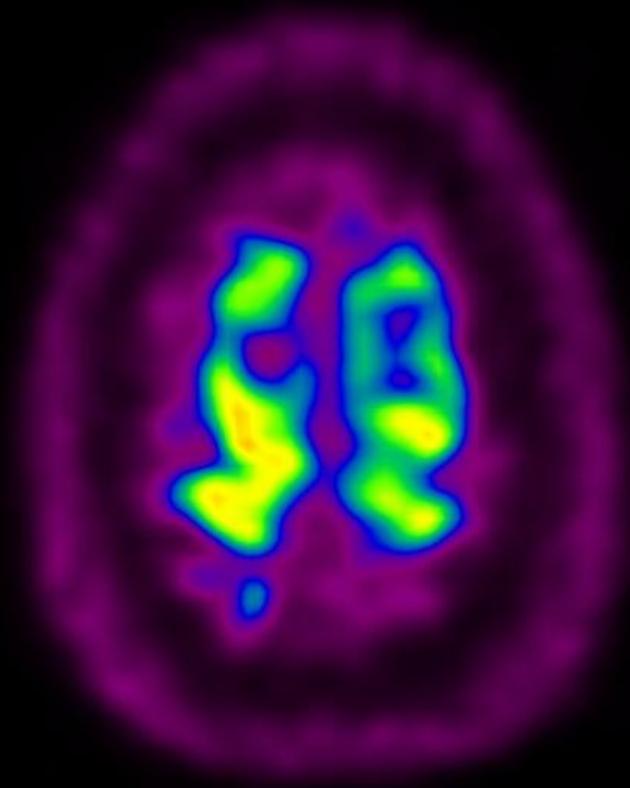


.....una famiglia al mare .....pescatore.....il- il  
cane.....bambini.....sole.....gabbiano.....il  
bar.....pic-nic.....il cane la mamma e.....la  
mamma che sta leggendo un libro..... il pescatore  
.....la barca.....questi due...son conchiglie?  
...eh.....ciabatte

.....famiglia al  
mare.....il bambino... fa....gioca....con la sabbia  
....la bambina.....è .....lei legge..... il  
cane.....pescatore .....la barca.....sole.....il gio-  
giornaleeee.....la borsa di' mare  
co-co-col giornale.....gli occhiali da sole.....

Transformed Axial  
5/15/2019

# Oblique Axial



6 cm



Series: 113500 / Slice: 73

SUV LL:0.00 UL:8.45

# [18F]FDG-PET cerebrale

L'esame PET mostra a livello corticale la presenza di

- netto ipometabolismo a livello del precuneo e dell'insula di sinistra.
- Si associa moderato ipometabolismo nell'opercolo frontale inferiore di sinistra, nel cingolo posteriore sinistro nonché a livello parietale laterale, parieto-temporale, nel polo temporale e nella corteccia temporale laterale e mediale, **sempre a sinistra**.



- Il quadro PET mostra un pattern metabolico con prevalente interessamento delle regioni di precuneo e del cingolo posteriore di sinistra, che richiamano, in prima istanza, **un pattern metabolico di tipo AD (verosimilmente nella forma LPA)**; tuttavia, alla luce dell'interessamento dell'opercolo frontale inferiore sinistro e del polo temporale sinistro, non è possibile escludere una correlazione con una forma tipo **PNFA**.

# CSF BIOMARKERS

- $\beta$ -Amiloide 1-42: 1037 (v.n. >670 pg/mL)
- $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ : **0,07\*** (v.n. > 0,1)
- Proteina Tau totale: **1143 \*** (v.n. <400 pg/mL)
- Proteina tau fosforilata: **164 \*** (v.n. < 61 pg/mL)



A

R

L



# AMY-PET

12/06/2019

L'indagine PET mostra intensa fissazione del radiofarmaco nella sostanza grigia di entrambi i lobi temporali laterali, entrambi i lobi frontali, delle regioni del precuneo e del cingolo posteriore bilateralmente, di entrambi i lobi parietali e degli striati bilateralmente.



Conclusioni: il quadro PET è compatibile con la presenza **diffusa di patologia beta-amiloide a livello cerebrale.**

# S.U: CONCLUSIONI

- Caratteristiche linguistiche:
  - Agrammatismo, difficoltà di comprensione di frasi sintatticamente complesse → nfvPPA?
  - Anomie, deficit di ripetizione → lvPPA?
- Ipometabolismo nelle regioni di precuneo e del cingolo posteriore di sinistra, interessamento dell'opercolo frontale inferiore sinistro e del polo temporale sinistro
- CSF Biomarkers e Amy-PET →  $A\beta+$



Disturbo del linguaggio correlato a Malattia di Alzheimer ?





- Comparsa di progressiva ipostenia all'arto inferiore sx e difficoltà nella deambulazione
- in data 30.07.2019 esegue EMG e PEM che confermano la presenza di una neuronopatia motoria cronica ed alterazione lieve delle vie piramidali a rapida conduzione relative all'arto inferiore



**Diagnosi di SLA**

# IPOSTESI DIAGNOSTICHE

- SLA-FTD spectrum disorder ed evidenza di patologia amiloidea cerebrale → (biomarker AD riscontro occasionale, e non la causa del disturbo del linguaggio)
- SLA+ altra demenza (AD) → caso molto raro ma descritto (Strong et al., 2017)

# Conseguenze per il paziente e caregivers

J Neurol  
DOI 10.1007/s00415-015-7746-z

2015



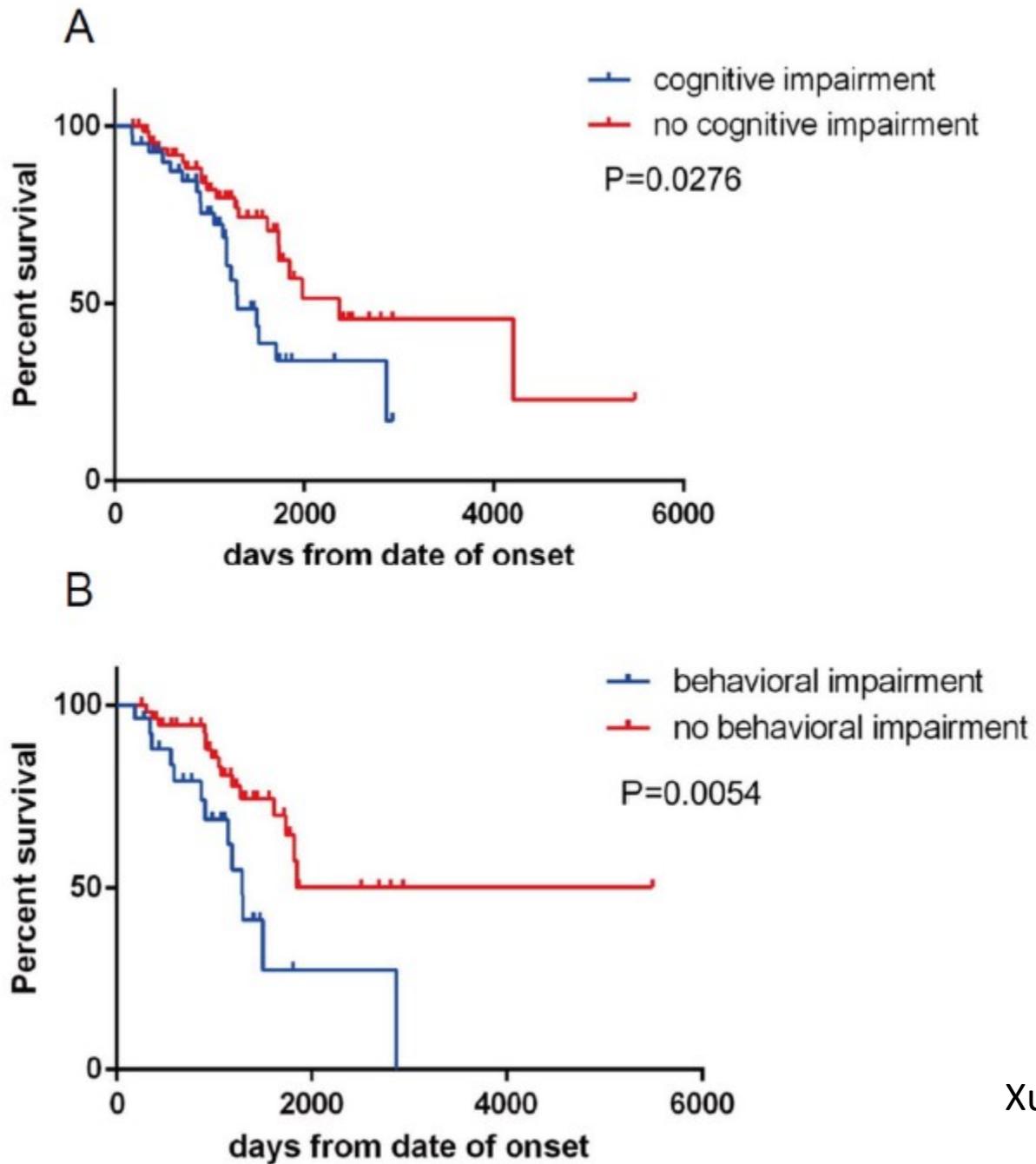
ORIGINAL COMMUNICATION

## Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors

Tom Burke<sup>1,2</sup> · Marwa Elamin<sup>2</sup> · Miriam Galvin<sup>2,3</sup> · Orla Hardiman<sup>2,4</sup> ·  
Niall Pender<sup>1,2,5</sup>

- È il disturbo cognitivo o comportamentale piuttosto che la disabilità fisica che aumenta il carico e l'ansia del caregiver.
- Questo sottolinea l'importanza dello screening della disfunzione cognitiva nei pazienti con SLA in modo da predire la progressione della malattia e una cura il più possibile adeguata.

# Effetto dei deficit cognitivi e comportamentali sulla progressione e sulla sopravvivenza



# Implicazioni dei disturbi cognitivi e comportamentali sulla sopravvivenza

Il trattamento dei sintomi da disfunzione frontotemporale nei pazienti con SLA può risultare in una miglior *compliance* con il trattamento medico in particolare a PEG, NIV, altri trattamenti che richiedano partecipazione estensiva e rivalutazioni cliniche periodiche e migliorare la prognosi e la sopravvivenza.

(Huynh et al., 2020)

# Conclusioni

- Evidenze che la SLA si sovrapponga dal punto di vista anatomico-patologico, genetico e clinico con FTD, in uno spettro ALS-FTDS
- I deficit cognitivi ed in particolare il deficit delle funzioni esecutive è associato a una più rapida progressione del deficit motorio e ad una ridotta sopravvivenza.
- Necessità di osservare e misurare i deficit cognitivi e i disturbi del comportamento nei pazienti con SLA per migliorare la qualità di vita, la *compliance* al trattamento e la sopravvivenza dei pazienti.
- Implicazioni sulla capacità dei pazienti di prendere decisioni mediche critiche incluso l'introduzione della nutrizione enterale, la ventilazione non invasiva e le disposizioni di fine vita.



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,  
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO  
E SALUTE DEL BAMBINO



*Grazie per l'attenzione!*