

# Le cure palliative nella Sclerosi Laterale Amiotrofica

Gian Domenico Borasio<sup>1</sup>, Raymond Voltz<sup>2</sup>, Robert G. Miller<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Interdisciplinare di Medicina Palliativa e Clinica Neurologica, Università di Monaco di Baviera, Germania

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Palliativa, Università di Colonia, Germania

<sup>3</sup> Department of Neurology & The Forbes Norris MDA/ALS Center; California Pacific Medical Center, San Francisco, CA 94115, USA

Corrispondenza a:

Prof. Dr. Gian Domenico Borasio  
Centro Interdisciplinare di Medicina Palliativa  
e Clinica Neurologica  
Policlinico dell'Università di Monaco di Baviera  
D-81366 Monaco, Germania  
Tel.: +49 89 7095 4930  
Fax: +49 89 7095 4939

Versione aggiornata di un articolo apparso su *Neurologic Clinics* 2001; 19: 829-847, riprodotta con autorizzazione.

Traduzione a cura di Elsa Fanuli con revisione dei termini medico-scientifici a cura del dr Paolo Bongioanni.

## Riassunto

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è la malattia degenerativa del motoneurone più diffusa in età adulta. Il quadro clinico consiste in fascicolazioni generalizzate, atrofia muscolare progressiva e indebolimento dei muscoli scheletrici, spasticità e segni piramidali, disartria, disfagia e dispnea. È comune una sindrome pseudobulbare. Le possibilità di trattamento per questa malattia non sono ancora soddisfacenti. Tuttavia il "nichilismo" terapeutico non è giustificato dato che è disponibile una vasta gamma di cure palliative per migliorare la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari. Date le sue caratteristiche cliniche, la SLA rappresenta un paradigma per le cure palliative in neurologia. In tutto il mondo si stanno avviando numerosi progetti volti ad allargare la base scientifica degli interventi palliativi nella SLA. Il trattamento palliativo nella SLA richiede uno sforzo multidisciplinare con un'attenta coordinazione. Una comunicazione della diagnosi chiara ed empatica è essenziale. La gastrostomia endoscopica percutanea (nota con l'acronimo PEG) può migliorare l'insufficienza nutrizionale dovuta a grave disfagia. L'insufficienza respiratoria può essere efficacemente trattata con l'ausilio della ventilazione meccanica a domicilio. La fase terminale della malattia dovrebbe essere affrontata almeno a partire dai primi sintomi di dispnea, al fine di evitare incontrollate paure di una "morte per soffocamento". Il supporto di carattere psicologico e spirituale dei pazienti e dei loro familiari è di capitale importanza. La collaborazione con gli istituti di ricovero (hospice) e la compilazione di direttive anticipate possono essere di enorme aiuto nella fase terminale.

**Parole chiave:** malattie del motoneurone; comunicazione della diagnosi; terapia sintomatica; cure palliative.

## Summary

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is the most common degenerative motor neuron disease in adults. The clinical picture consists of generalized fasciculations, progressive atrophy and weakness of the skeletal muscles, spasticity and pyramidal tract signs, dysarthria, dysphagia and dyspnea. Pseudobulbar affect is common. Disease-specific treatment options are still unsatisfactory. However, therapeutic nihilism is not justified as a large array of palliative measures is available to enhance the quality of life of patients and their families. Because of its clinical characteristics, ALS represents a paradigm for palliative care in neurological diseases. Numerous projects are being undertaken worldwide in an effort to enlarge the evidence base for palliative interventions in ALS. Palliative care in ALS is a multidisciplinary effort requiring careful coordination. An open and empathic disclosure of the diagnosis is essential. Nutritional deficiency due to pronounced dysphagia can be relieved by a percutaneous endoscopic gastrostomy. Respiratory insufficiency can be effectively treated by non-invasive home mechanical ventilation. The terminal phase of the disease should be discussed at the latest when symptoms of dyspnea appear, in order to prevent unwarranted fears of "choking to death". Psychosocial and spiritual care of patients and families are of paramount importance. Collaboration with hospice institutions and compilation of advance directives can be of invaluable help in the terminal phase.

**Key words:** motor neuron disease; communicating the diagnosis; symptomatic therapy; palliative care.

## INTRODUZIONE

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (nota come *motor neuron disease* (MND) nel Regno Unito e malattia di Lou Gehrig o ALS negli Stati Uniti) è la più comune malattia degenerativa del sistema motoneuronale che colpisce in età adulta. L'incidenza stimata per la SLA è di 1,5-2 casi su 100.000 persone all'anno (le cifre corrispondenti per la sclerosi multipla e per la miastenia grave sono 3-5 e 0,4 rispettivamente), un valore che sembra essere in aumento<sup>(40)</sup>. Il limite superiore di prevalenza è intorno a 6-8 casi per 100.000 persone (ciò significa che fino a 20.000 cittadini statunitensi e 25.000 nell'Europa occidentale soffrono di SLA in un dato momento). Mentre sono rari i casi che insorgono prima dei 20 anni, per lo più l'esordio della malattia si verifica dopo i 40 anni; l'età media di insorgenza si colloca intorno ai 58 anni<sup>(32)</sup>. Il quadro clinico è caratterizzato da fascicolazioni e paresi a lenta progressione dei muscoli volontari, associate a iperreflessia e spasticità dovute al concomitante coinvolgimento dei motoneuroni inferiori e superiori<sup>(10)</sup>. L'esordio con sintomi bulbari con eloquio disarticolato (disartria) e/o difficoltà deglutitorie (disfagia) si manifesta nel 20-30% dei casi, particolarmente nelle donne più anziane<sup>(39)</sup>. I movimenti extraoculari e la continenza sfinterica sono di solito risparmiati, la sensibilità è normale. Sebbene si possano osservare minimi deficit cognitivi a seguito di un attento esame neuropsicologico, la demenza è un evento raro<sup>(2)</sup>. I principali sintomi della SLA sono mostrati nella tabella 1.

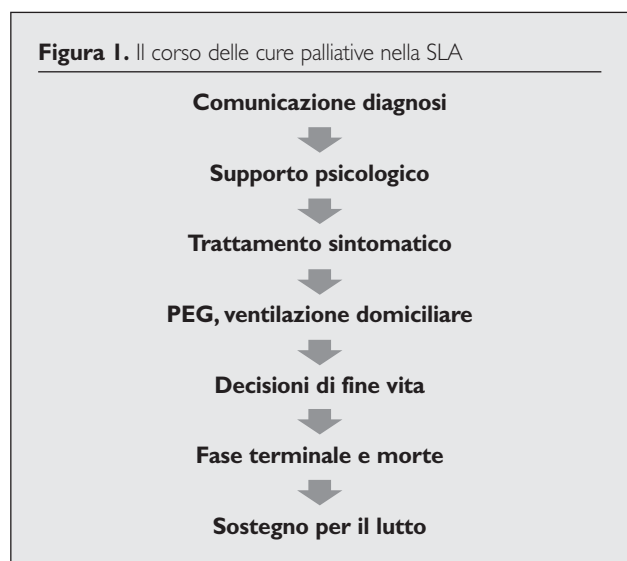
Si deve considerare che alcuni dei sintomi indiretti della malattia, come per esempio i problemi psicologici, le

secrezioni di muco denso oppure i sintomi di ipoventilazione cronica, in alcune fasi della stessa possono avere l'impatto più consistente sulla qualità di vita del paziente. Il ritmo di progressione nel caso della SLA è estremamente variabile<sup>(5)</sup>. Non è raro vedere pazienti con lunghe fasi di progressione molto lenta, ma le vere e proprie remissioni sono estremamente rare. Improvvisi peggioramenti o ricadute tipici della sclerosi multipla di solito non si manifestano nella SLA. La durata media della malattia è intorno ai 3-4 anni, il 10% dei pazienti sopravvive oltre 10 anni<sup>(50)</sup>, e in singoli casi la malattia può durare per diverse decadi<sup>(31)</sup>. Le valutazioni diagnostiche e il trattamento causale per la SLA sono stati recentemente oggetto di revisione<sup>(11)</sup>. I trattamenti specifici attualmente disponibili per la SLA non sono ancora soddisfacenti<sup>(4)</sup>. Tuttavia, il nichilismo terapeutico non è giustificabile dato che è disponibile una vasta gamma di cure palliative per migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie<sup>(59)</sup>. È importante insistere sul fatto 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 modo in cui la diagnosi viene comunicata e prosegue per tutta la durata della malattia fino al momento del lutto (figura 1).

**Tabella 1.** Sintomi dovuti alla SLA

Direttamente	Indirettamente
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indebolimento e atrofia</li> <li>• Fascicolazioni e crampi muscolari</li> <li>• Spasticità</li> <li>• Disartria</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Dispnea</li> <li>• Riso/pianto patologico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disturbi psicologici</li> <li>• Disturbi del sonno</li> <li>• Stipsi</li> <li>• Scialorrea</li> <li>• Secrezioni di muco denso</li> <li>• Sintomi da ipoventilazione cronica</li> <li>• Dolore</li> </ul>

**Figura 1.** Il corso delle cure palliative nella SLA



Un primo tentativo di stabilire delle linee guida basate su esperienze concrete per la gestione clinica della SLA ha portato di recente alla pubblicazione di un una serie di

parametri per la pratica clinica da parte dell'American Academy of Neurology<sup>(48)</sup>. Tuttavia, molte domande in questo campo non hanno ancora trovato risposta in adeguati studi clinici randomizzati e gli standard del trattamento palliativo della SLA sono ancora largamente basati sul parere degli esperti. Questo lavoro si propone di trattare gli aspetti più importanti delle cure palliative nella SLA, usando un approccio basato su dati scientifici (*evidence based medicine*), ovunque sia possibile.

### Chi è coinvolto nelle cure palliative?

Le cure palliative nella SLA non coinvolgono solo il medico, ma anche un gran numero di figure professionali diverse (tabella 2) e naturalmente i membri della famiglia, per i quali prendersi cura dell'ammalato diventa spesso un lavoro a tempo pieno. Il ruolo del medico consiste nel coordinare gli sforzi e discutere con il paziente e la sua famiglia il momento adeguato per ogni tipo di intervento. Nel Regno Unito almeno il 75% delle unità per le cure palliative o il ricovero dei degenti sono coinvolte nell'assistenza dei pazienti affetti da SLA<sup>(60)</sup>. La cifra è più bassa (tra il 25 e il 50%) per il resto dell'Europa<sup>(12)</sup>, non ci sono dati disponibili per gli Stati Uniti al momento. Nella nostra esperienza, la stretta collaborazione fin dall'inizio tra il neurologo e chi si occupa di cure palliative può essere di enorme aiuto per il paziente e la famiglia. L'ideale sarebbe poter guidare, supportare tempestivamente e istruire adeguatamente su questa materia tutti coloro che sono coinvolti nella prestazione di cure palliative.

**Tabella 2.** Cure palliative nella SLA: chi è coinvolto?

- |                                       |                                |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| • Cappellano                          | • Fisioterapista               |
| • Consulente                          | • Medico                       |
| • Dietista                            | • Psicologo                    |
| • Operatore dell'hospice              | • Parenti                      |
| • Associazioni laiche di volontariato | • Assistente sociale           |
| • Infermiere                          | • Logopedista                  |
| • Terapista occupazionale             | • Terapista della deglutizione |

### La comunicazione della diagnosi

Le cure palliative cominciano dal modo in cui viene comunicata la diagnosi<sup>(21)</sup>. Nel caso in cui la comunicazione tra medico e paziente sia inadeguata, quest'ultimo verrà lasciato nell'incertezza riguardo alla diagnosi, con una vaga sensazione di essere stato colpito da una malattia seria e probabilmente incurabile, e senza alcun ragionevole motivo di speranza riguardo al futuro<sup>(57)</sup>. Spesso una tale situazione conduce a un pellegrinaggio da un dottore all'altro, da un ospedale all'altro, fino a quando un medico non farà in modo di stabilire un buon rapporto terapeutico con il paziente, basato sulla reciproca chiarezza. Attualmente, molti pazienti raccolgono da Internet informazioni sulla propria diagnosi e questo talvolta comporta che le loro conoscenze a riguardo siano maggiori di quelle dei loro medici.

La comunicazione della diagnosi nella SLA non segue una procedura standard. Sebbene il medico provi spesso un senso di frustrazione quando deve comunicare la diagnosi di una malattia incurabile, questo non dovrebbe portarlo a nascondere informazioni al paziente<sup>(47)</sup> o, ancora peggio, a fornire le informazioni solo ai parenti dando al paziente indicazioni "rassicuranti". D'altra parte, è un diritto innegabile del paziente non essere informato riguardo alle proprie condizioni qualora lo desideri. Di conseguenza, è proprio il paziente che dovrebbe decidere il ritmo e il grado di approfondimento del flusso di informazioni che lo riguardano, laddove al medico rimane il difficile compito di rispondere adeguatamente alle indicazioni che riceve dal paziente<sup>(13)</sup>.

Una volta che la diagnosi venga confermata al di là di ogni ragionevole dubbio, al paziente dovrebbe essere comunicato che lui/lei ha una malattia progressiva dei nervi motori. Dovrebbe essere menzionato e spiegato il nome della malattia, per evitare confusione (per es. con la sclerosi multipla). Dovrebbero essere enfatizzati gli aspetti positivi della malattia (per es. la mancanza di dolore, l'assenza di disturbi sensitivi, il mantenimento della capacità intellettuale e della continenza sfinterica ecc.). È importante far notare che ci sono sperimentazioni in corso di nuovi agenti terapeutici e che esistono promettenti nuovi farmaci in dirittura di arrivo dai laboratori al paziente e alla sua famiglia, e anche incoraggiare la partecipazione

alle sperimentazioni cliniche, che spesso è di beneficio di *per sè*. Per quanto concerne le successive visite mediche, bisognerebbe tenere a mente che spesso i pazienti ricordano solo una parte molto limitata e selezionata di ciò di cui si è parlato nelle visite precedenti. Quindi si dovrebbe porre attenzione a ogni visita per scoprire a che punto è il paziente per poi procedere da quel punto in poi. Come ha scritto il grande filosofo esistenzialista Kierkegaard nel 1849: *“Se davvero si vuole aiutare qualcuno, bisogna prima scoprire dove si trova. Questo è il segreto dell’assistenza. Se non si può scoprirlo, è solo un’illusione credere di poter aiutare un altro essere umano. Aiutare qualcuno significa comprenderlo più di quanto lui possa fare, ma prima di tutto bisogna comprendere ciò che egli comprende”*.

L’implacabile progressione della malattia rappresenta un pesante fardello sia per i pazienti sia per chi li assiste. In effetti, la fatica psichica di chi presta assistenza qualche volta è superiore a quella sopportata dal paziente. È quindi obbligatorio coinvolgere la famiglia del paziente in ogni passo della terapia palliativa, a cominciare dalla comunicazione della diagnosi. Se il paziente e la sua famiglia esprimono l’intenzione di avere una seconda opinione medica, ciò dovrebbe essere incoraggiato e dovrebbero essere suggeriti adeguati centri di riferimento.

Molti pazienti affetti da SLA (almeno il 54% secondo una recente indagine)<sup>(78)</sup> si rivolgono a trattamenti alternativi perché insoddisfatti dall’efficacia dei medicinali disponibili. Spesso questo non viene discusso con il medico per paura di essere “condannati”. È quindi consigliabile affrontare questo aspetto in modo proattivo quando si comunica la diagnosi, offrendosi di esaminare qualsiasi opzione terapeutica il paziente possa desiderare di provare. Questo atteggiamento permetterà al medico di proteggere il paziente da trattamenti che potrebbero comportare seri rischi medici e/o finanziari, e al contempo di preservare la speranza e mantenere viva la fiducia nella relazione medico-paziente.

All’insorgere dei sintomi di dispnea o di ipoventilazione notturna cronica (tabella 3), oppure quando la capacità vitale si abbassa sotto il 50%, si dovrebbero fornire al paziente le informazioni sulla fase terminale della malattia, dal momento che la maggior parte dei pazienti ha

**Tabella 3.** Sintomi di insufficienza respiratoria cronica

- Fatica e sonnolenza diurne, problemi di concentrazione
- Difficoltà nell’addormentarsi, sonno disturbato, incubi
- Cefalea mattutina
- Nervosismo, tremore, aumento della sudorazione, tachicardia
- Depressione, ansia
- Tachipnea, dispnea, disfonia
- Sforzi visibili dei muscoli respiratori ausiliari
- Appetito ridotto, perdita di peso, gastrite ricorrente
- Infezioni ricorrenti o croniche delle vie aeree superiori
- Cianosi, edema
- Disturbi visivi, vertigini, sincope
- Dolori diffusi alla testa, al collo e alle estremità

paura di dover “morire di soffocamento”.

Descrivendo il meccanismo del coma terminale ipercapnico e la conseguente morte serena durante il sonno nella maggior parte dei pazienti si osserverà un sollievo da questo tipo di paura. Il paziente e i suoi familiari devono essere informati riguardo alla gamma di farmaci disponibile per la fase terminale, che applicata correttamente, è sufficiente a evitare la “morte per soffocamento” in ogni paziente<sup>(56)</sup>. Bisogna riproporre queste informazioni nelle visite seguenti.

Allo stesso tempo si dovrebbe domandare al paziente se vuole essere intubato e ventilato in caso di insufficienza respiratoria terminale. I pazienti che sono stati informati riguardo al possibile decorso clinico successivo, che potrebbe condurre a una sindrome *locked-in* di deeffettazione in una unità di cura intensiva<sup>(33)</sup>, di solito negheranno il consenso a questo tipo di procedura. Questo rifiuto deve essere documentato per iscritto dal medico e dovrebbe essere incluso nelle direttive anticipate<sup>(14)</sup>. Le conseguenze di tale decisione devono essere esaminate con il paziente, i suoi familiari e il medico di base (per es. in relazione all’uso di oppiacei nella fase terminale). È importante revisionare le direttive anticipate a intervalli di sei mesi, dato che si è osservato che le preferenze relative ai trattamenti di sostentamento vitale nei pazienti affetti da SLA cambiano in questo periodo di tempo<sup>(72)</sup>.

**Sintomi direttamente dovuti alla SLA***Debolezza*

Il progressivo indebolimento rappresenta il sintomo principale della SLA. Inizialmente i pazienti rilevano che la propria resistenza fisica subisce di giorno in giorno delle fluttuazioni maggiori rispetto al consueto, e bisogna rassicurarli che questo fenomeno è normale e non preannuncia un incremento nel ritmo di progressione della malattia. La fisioterapia sia attiva che passiva può aiutare a prevenire le contratture muscolari e la rigidità articolare. Il massimo carico di esercizio fisico può variare considerevolmente di giorno in giorno; come regola, i pazienti non dovrebbero mai fare esercizio fisico fino al punto di essere esausti.

Man mano che la malattia progredisce, i pazienti hanno bisogno di ulteriori ausili per mantenere la propria capacità di movimento (da un bastone a un'ortesi cavagliapiede, a una carrozzina) e la propria indipendenza nelle attività di ogni giorno (posate speciali, dispositivi alzawater, sollevatori per vasca da bagno ecc.). È importante parlare in tempo del futuro bisogno di questi ausili, in modo che i pazienti e le loro famiglie abbiano il tempo di predisporre mentalmente al nuovo grado di disabilità ed essere poi pronti ad accettare l'ausilio quando diventerà necessario. La valutazione dell'abitazione da parte di un terapeuta occupazionale può aiutare a localizzare con esattezza le necessità del paziente.

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (per es. la piridostigmina [Mestinon®]) possono indurre temporaneamente un miglioramento della forza muscolare, soprattutto nelle prime fasi del decorso della malattia. Questo effetto sembra essere più pronunciato nei pazienti bulbari. Tuttavia, non si riscontra in tutti i pazienti e può durare solo giorni o poche settimane. Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi non alterano il corso della malattia e non c'è nessun razionale che giustifichi una terapia a lungo termine con piridostigmina nella SLA.

*Fascicolazioni muscolari, crampi e spasticità*

Le fascicolazioni sono spesso il primo sintomo della malattia. Esse insorgono a seguito della degenerazione degli assoni motori intramuscolari e possono provocare dolorosi crampi muscolari. La spasticità delle estremità,

dovuta alla degenerazione dei motoneuroni superiori, può a volte essere clinicamente grave. Questi sintomi possono essere efficacemente leniti con farmaci adeguati (tabelle 4 e 5).

Per impiegare efficacemente i medicinali antispastici, il paziente deve arrivare a un dosaggio adeguato regolandolo in base agli effetti clinici soggettivi, dato che un moderato grado di spasticità è di solito preferibile a una paresi flaccida dal punto di vista della mobilità. Il dantrolene [Dantrium®] non dovrebbe in generale essere usato come farmaco di primo intervento, perché accentua la debolezza; tuttavia, siamo stati testimoni di un caso di estrema spasticità nella fase terminale, che ha potuto trarre beneficio soltanto da alte dosi di dantrolene per via endovenosa<sup>(66)</sup>. Se si ha una grave spasticità nelle prime fasi del decorso della malattia, dovrebbe essere preso in considerazione l'uso del baclofene [Lioseral®] per via intratecale<sup>(41)</sup>.

**Tabella 4.** Farmaci per le fascicolazioni e i crampi muscolari\*

<b>Chinina solfato</b> (CHININA SOLFATO)	<b>200 mg x 2/die</b>
<b>Carbamazepina</b> (TEGRETOL®)	<b>200 mg x 2/die</b>
<b>Fenitoina</b> (DINTOINA®)	<b>100 mg x 2-3/die</b>
<b>Magnesio</b> (MAGNESIO CLORURO, MAGNESIO SOLFATO)	<b>5 mmol x 2-3/die</b>
<b>Vitamina E</b> (EPHYNAL®, EVION®, EVITUM®, RIGENTEX®, SURSUM®)	<b>400 U x 2/die</b>

\* In tutte le tabelle dei farmaci è indicata di solito la variazione del dosaggio giornaliero per un adulto; alcuni pazienti potrebbero richiedere dosaggi più alti, per es. di farmaci antispastici.

**Tabella 5.** Farmaci per la spasticità

<b>Baclofene</b> (LIORESAL®)	<b>10-80 mg</b>
<b>Tizanidina</b> (SIRDALUD®)	<b>6-24 mg</b>
<b>Memantina</b> (non in commercio in Italia)	<b>10-60 mg</b>
<b>Tetrazepam</b> (non in commercio in Italia)	<b>100-200 mg</b>

### *Disartria*

Una delle conseguenze più temute della SLA è la perdita della capacità di comunicare dovuta a una disartria progressiva. La logopedia è particolarmente utile nei casi a progressione lenta. Quando il linguaggio diventa incomprendibile, possono essere utilizzati a supporto della comunicazione ausili elettronici. Tuttavia può essere efficace anche una semplice tabella alfabetica. La moderna tecnologia dei computer offre diverse possibilità che consentono di comunicare e navigare in Internet anche a pazienti con paresi quasi totale dei muscoli volontari (per es. usando dispositivi a controllo mioelettrico). Data la grande varietà di opzioni, le decisioni relative agli ausili per la comunicazione dovrebbero essere prese su base individuale.

### *Disfagia*

La disfagia nella SLA deriva dai disturbi della motilità della lingua, della faringe e dell'esofago. Può portare al soffocamento e all'aspirazione, specialmente con liquidi e cibi friabili come popcorn o pane integrale di segala. Il primo passo consiste nel cambiamento della consistenza della dieta alimentare: il cibo dovrebbe essere facile da masticare e ricco di calorie. Sono disponibili libri di ricette per pazienti con SLA da parte di associazioni come la MDA o l'ALSA negli Stati Uniti o la DGM in Germania. Tecniche di deglutizione, come la deglutizione sopraglottica, che possono essere insegnate da logopedisti specializzati o da fisioterapisti, riducono il rischio di aspirazione. Se, nonostante tali procedure, l'apporto calorico è ancora insufficiente, il paziente continua a perdere peso (più del 10% del peso corporeo usuale prima della diagnosi) e l'ingerimento del cibo per via orale diviene pericoloso per il frequente rischio di soffocamento, dovrebbe essere presa in considerazione la gastrostomia percutanea posizionata mediante endoscopia (PEG)<sup>(74)</sup>. L'applicazione della PEG è una semplice operazione che può essere eseguita in anestesia locale. Tuttavia, se la PEG è rimandata fino al momento in cui il paziente va in insufficienza respiratoria, l'operazione diventa pericolosa per la possibile insorgenza di atelettasia delle basi polmonari dovuta alla pressione dello stomaco riempito d'aria contro il diaframma indebolito<sup>(43)</sup>. Pertanto, il paziente e la sua famiglia dovrebbero essere incoraggiati a decidere in anticipo riguardo alla possibile applicazione

della PEG (per minimizzare il rischio prima che la FVC cada sotto il 50% del teorico). Non è stato ancora dimostrato in modo convincente che l'applicazione precoce della PEG possa aumentare la durata della vita<sup>(44)</sup>. Tuttavia, come per tutte le altre misure palliative, l'obiettivo principale è migliorare la qualità della vita piuttosto che prolungarne la durata. È importante ricordare che la PEG non evita la polmonite da aspirazione (polmonite *ab ingestis*) che al contrario è particolarmente frequente in presenza di iperalimentazione via PEG. Studi recenti hanno suggerito come possibile alternativa alla PEG la gastrostomia inserita sotto controllo radiologico<sup>(83)</sup>. In alternativa, l'applicazione della PEG in situazione di ventilazione non invasiva ha dato risultati positivi anche in casi avanzati<sup>(84)</sup>.

### *Dispnea*

L'insufficienza respiratoria è il più temibile tra i sintomi della SLA. I pazienti spesso reagiscono al primo attacco di dispnea con un forte senso di ansia. In tutti gli stadi dell'insufficienza respiratoria, è importante per prima cosa spezzare il circolo vizioso dispnea-ansia-dispnea. Possono dare sollievo la calma, la presenza rassicurante dei familiari, l'elevazione del tronco e la fisioterapia respiratoria. Il lorazepam [Control®, Lorans®, Tavor®] somministrato per via sublinguale (0,5-1 mg) si è dimostrato nella nostra esperienza il rimedio più utile per quei pazienti con un'elevata quota di panico. La sensazione soggettiva di mancanza di respiro è ridotta dalla somministrazione di morfina [Morfina Cloridrato®, MS Contin®, Oramorph®, Skenan®] (2,5-5 mg per os o 1-2 mg ev/s.c. ogni 4 ore). L'aumento graduale del dosaggio della morfina a seconda dell'effetto clinico non porterà quasi mai a una depressione dello stimolo respiratorio in grado di minacciare la sopravvivenza. I trattamenti per l'ipoventilazione cronica e la dispnea terminale sono trattati di seguito.

### *Riso/pianto patologico (emotività pseudobulbare)*

Un importante sintomo della SLA, da distinguersi dallo stato depressivo, è l'insorgenza di attacchi incontrollati di riso e/o pianto, definita anche come "emotività pseudobulbare", che si manifesta fino al 50% dei pazienti affetti da SLA<sup>(19,23)</sup>. Non è un disturbo dell'umore, ma piuttosto un'anormale manifestazione dell'emotività<sup>(64,69)</sup> che può

risultare molto imbarazzante per il paziente in un contesto sociale. Dato che questo sintomo è raramente volontario, il medico dovrebbe informarsi al riguardo e sottolineare che risponde bene ai farmaci. Il medicinale di prima scelta è l'amitriptilina [Adepril®, Laroxyl®, Triptizol®]<sup>(70)</sup>, ma sono stati riportati effetti positivi anche per la fluvoxamina [Dumirox®, Fevarin®, Maveral®]<sup>(35)</sup>, la dopamina<sup>(71)</sup> e il litio [Carbolithium®]<sup>(55)</sup> (tabella 6).

**Tabella 6.** Farmaci per il riso/pianto patologici

<b>Amitriptilina</b> [ADEPRIL®, LAROXYL®, TRIPTIZOL®]	<b>10-150 mg</b>
<b>Fluvoxamina</b> [DUMIROX®, FEVARIN®, MAVERAL®]	<b>100-200 mg</b>
<b>Litio carbonato</b> [CARBOLITHIUM®]	<b>400-800 mg</b>
<b>L-Dopa</b> [MADOPAR®, SINEMET®]	<b>500-600 mg</b>

### Sintomi indirettamente dovuti alla SLA

#### Problemi psicologici

La maggior parte se non tutti i pazienti affetti da SLA vanno incontro a una fase di depressione reattiva dopo aver conosciuto la diagnosi. Il supporto psicologico è di capitale importanza in questa fase. La prevalenza della depressione nella SLA varia a seconda del metodo di accertamento: sebbene la forma depressiva maggiore secondo i criteri di DSM-IV sia poco frequente (intorno al 10%), sintomi depressivi autoriferiti sono stati descritti nel 44-75% dei pazienti<sup>(24,81)</sup>. La depressione clinicamente rilevante dovrebbe essere cercata e trattata a tutti gli stadi della malattia, particolarmente per il fatto che lo stato psicologico dei pazienti è fortemente correlato con la loro sopravvivenza<sup>(45)</sup>. Il farmaco più ampiamente utilizzato è l'amitriptilina [Adepril®, Laroxyl®, Triptizol®] (si inizia con 25 mg al dì e lentamente si aumenta fino a 100-150 mg al giorno se tollerati), che può anche sortire effetti positivi su altri sintomi quali la scialorrea, l'emotività pseudobulbare e i disturbi del sonno. Se gli effetti collaterali quali secchezza delle fauci e stipsi costituiscono un problema, si possono utilizzare gli inibitori della ricaptazione (*re-uptake*) della serotonina come la sertralina [Tatig®, Zoloft®] o la paroxetina

[Sereupin®, Seroxat®]. I disturbi ansiosi sono meno comuni, ma possono insorgere in concomitanza con attacchi di dispnea, che possono indurre attacchi di panico e che dovrebbero essere trattati con benzodiazepine ad azione rapida, come sottolineato in precedenza.

Significativamente, esiste un'elevata concordanza di depressione e di disturbi ansiosi tra pazienti e chi li assiste (*caregiver*): prestare attenzione alla salute mentale del caregiver può alleviare anche l'ansia del malato stesso<sup>(81)</sup>.

#### Sintomi di ipoventilazione cronica

Con l'aggravarsi dell'insufficienza respiratoria, possono svilupparsi i sintomi di ipoventilazione cronica notturna riassunti nella tabella 3. Questi sintomi possono deteriorare gravemente la qualità di vita dei pazienti. La ventilazione intermittente non invasiva attraverso maschera (NIV, figura 2) rappresenta un modo efficace e conveniente di alleviare tali sintomi<sup>(20,49)</sup>, che può persino prolungare considerevolmente la vita media dei pazienti<sup>(1)</sup>. Come sottolineato in precedenza, questa metodica dovrebbe essere discussa con il paziente e la sua famiglia all'insorgere dei sintomi di ipoventilazione cronica. Essi dovrebbero essere informati sulla natura temporanea di questa soluzione, che è volta primariamente a migliorare la qualità della vita piuttosto che a prolungarla (a differenza della tracheotomia). Il problema relativo alla ventilazione meccanica di solito non è legato al costo o alle difficoltà tecniche, bensì

**Figura 2.** Esempio di maschera per la ventilazione non invasiva (per gentile concessione della dott.ssa Bockelbrink, Pfennigparade, Monaco di Baviera)



alla crescente necessità di assistenza dei pazienti ventilati. Fattori quali una lenta progressione, buone doti comunicative, un coinvolgimento bulbare di lieve entità e soprattutto una forte motivazione da parte del paziente e un clima familiare collaborativo, agiscono a favore dell'inizio della NIV<sup>(63)</sup>. È molto importante rassicurare il paziente del fatto che, qualora egli/ella decida di interrompere la NIV, saranno disponibili tutte le cure necessarie e i farmaci adeguati per evitare la morte per soffocamento<sup>(77)</sup>. La collaborazione con le istituzioni ospedaliere ed extraospedaliere (hospice) può essere di grande aiuto in questi casi.

Nel caso in cui il paziente rifiuti la NIV, può essere provata l'applicazione intermittente di ossigeno. Tuttavia l'efficacia dell'ossigeno è inferiore a quella della NIV, dal momento che esso può essere somministrato solo durante il giorno quando il paziente è sveglio, dato il pericolo di depressione respiratoria in pazienti ipercapnici cronici che ricevono l'ossigeno durante il sonno. Una ventilazione meccanica permanente mediante tracheotomia nell'arco delle 24 ore è una scelta che viene fatta solo raramente dai pazienti bene informati, sebbene siano stati riportati singoli casi di pazienti con una buona qualità di vita per 10 anni e più<sup>(74)</sup>. D'altra parte l'intubazione indesiderata effettuata dai medici del pronto soccorso a fronte di insufficienza respiratoria terminale non è infrequente quando paziente e famiglia sono scarsamente informati riguardo alla malattia. Tali pazienti possono sopravvivere per anni all'interno di unità di cura intensiva e avviarsi verso una totale "sindrome da defferentazione" (*locked-in syndrome*)<sup>(33)</sup> nel momento in cui ogni possibile comunicazione con il mondo esterno è resa impossibile da una tetraplegia completa che coinvolge anche i muscoli extraoculari. Il comprensibile desiderio di discontinuare ogni mezzo di sostegno vitale che sorge in questi casi porta con sé problemi medici, etici e legali<sup>(15,29)</sup>. Pertanto, un importante obiettivo di un buon rapporto medico-paziente nella SLA deve essere quello di evitare una tale situazione attraverso una discussione fatta per tempo e la compilazione di direttive anticipate<sup>(14)</sup> che includano un accordo sulle condizioni di interruzione dell'ausilio ventilatorio quando la comunicazione non è più possibile.

#### Disturbi del sonno

Di solito derivano da altre cause, le più comuni delle quali sono:

- disturbi psicologici, ansia, depressione, incubi;
- incapacità di cambiare posizione durante il sonno per debolezza;
- fascicolazioni e crampi muscolari;
- disfagia con aspirazione di saliva;
- insufficienza respiratoria con ipossia e dispnea.

Le ragioni alla base dei disturbi del sonno dovrebbero essere valutate e trattate attentamente. L'ossimetria notturna a domicilio è una misura quantitativa e poco costosa della desaturazione di ossigeno durante il sonno. I pazienti con sintomi di eccessiva sonnolenza diurna oppure con alterati *pattern* di sonno notturno dovrebbero essere esaminati con l'ossimetria notturna o, se non disponibile, con la polisonnografia. Si può intraprendere la NIV (vedi sopra) quando si manifesta una desaturazione (<90%) dell'ossigeno per più di 1 minuto cumulativo totale; molti pazienti ne riporteranno un miglioramento sintomatico<sup>(26)</sup>. Si dovrebbero somministrare sedativi con parsimonia, sebbene se ne possano usare dosi maggiori nel caso in cui il paziente stia facendo la NIV (tabella 7).

**Tabella 7.** Sedativi

	Dosaggio notturno
<b>Cloralio idrato</b> <small>(non in commercio in Italia)</small>	<b>250-1000 mg</b>
<b>Difenidramina</b> <small>(NYTOL®)</small>	<b>50-100 mg</b>
<b>Flurazepam</b> <small>(DALMADORM®, FELISON®, FLUNOX®, REMDUE®, VALDORM®) (attenzione alla depressione respiratoria)</small>	<b>15-30 mg</b>

#### Scialorrea

La scialorrea è un disturbo frequente nella SLA. È dovuto alla combinazione dell'indebolimento dei muscoli facciali e della pseudo-ipersalivazione derivante dalla ridotta capacità di deglutire. Sono utili i medicinali che riducono la produzione di saliva (tabella 8)<sup>(17,18,38,67)</sup> *in primis* il glicopirrolato (non in commercio in Italia)<sup>(8,75)</sup>. La radioterapia a livello delle ghiandole salivari e la neurectomia transtimpanica hanno mostrato parziale

efficacia in alcuni studi aneddotici<sup>(36,68,82)</sup>, ma non sono stati ancora valutati in studi clinici controllati. Sono stati riportati risultati preliminari incoraggianti con la tossina botulinica nella SLA<sup>(28)</sup>, e si attende la loro conferma in studi clinici su larga scala.

**Tabella 8.** Farmaci per la scialorrea

<b>Glicopirrolato</b> (non in commercio in Italia)	<b>0,1-0,2 mg s.c./im x 3/die</b>
<b>Amitriptilina</b> (ADEPRIL®, LAROXYL®, TRIPTIZOL®)	<b>50-150 mg</b>
<b>Ioscina</b> (non in commercio in Italia)	<b>1-2 cerotti</b> (sistemi transdermici)
<b>Atropina/benzotropina</b> (ATROPINA) (non in commercio in Italia)	<b>0,25-0,75 mg/1-2 mg</b>
<b>Triesifenidile</b> (ARTANE®)	<b>6-10 mg</b>
<b>Clonidina</b> (ADESIPRESS®, CATAPRESAN®)	<b>0,15-0,3 mg</b>

#### Secrezioni di muco denso

Questo è uno dei sintomi della SLA più difficili da trattare. I pazienti affetti da SLA in stadio avanzato spesso soffrono molto per le secrezioni di muco denso che bloccano le vie respiratorie superiori. Esse sono il risultato della combinazione di una minore assunzione di liquidi e di una ridotta capacità di tossire. La N-acetilcisteina (Brunac®, Fluimucil®, Hidonac®, Mucisol®, Solmucol®, Tirocular®) è utile solo in una piccola percentuale di casi, perché richiede l'apporto di grandi quantità di liquidi e diluisce soltanto le secrezioni provocando un volume di secrezione maggiore che non migliora il problema. Può divenire necessaria l'aspirazione, ma di solito non è pienamente efficace a meno che non sia eseguita attraverso la tracheotomia. Sia le tecniche manuali di tosse assistita sia l'insufflazione-esufflazione meccanica (IN-Exsufflator, J.H. Emerson Co., Cambridge, Mass., www.jhemerson.com) possono aiutare a eliminare il muco in eccesso dalle vie respiratorie<sup>(6,7)</sup>. Dispositivi a vibrazione intermittente positiva sono degli inalatori *ad hoc* che forniscono un flusso a pressione intermittente di soluzione fisiologica nebulizzata con o senza espettoranti: sono usati per 10-15 minuti per volta e possono essere d'aiuto per eliminare secrezioni polmonari e bronchiali<sup>(25)</sup>. Può essere utile anche la fisioterapia con massaggio vibratorio, specialmente negli stadi iniziali.

#### Stipsi

Sebbene le fibre vegetative che innervano l'intestino non siano palesemente colpite dalla malattia, la mancanza di movimento può portare a situazioni di stipsi nei pazienti affetti da SLA. Il primo passo è costituito da misure dietetiche (cibi con alti contenuti di fibre come il *power pudding* - prugne, succo di prugne, crusca e salsa di mele). Dovrebbe essere posta attenzione a garantire un adeguato apporto di liquidi, dato che la disidratazione indotta dalla disfagia può peggiorare la stipsi. Il passo successivo consiste nella revisione dei medicinali utilizzati, poiché i miorilassanti, i sedativi e gli anticolinergici riducono i movimenti intestinali. Dovrebbe essere iniziata una terapia lassativa a scopo preventivo per i pazienti costretti a letto e quelli trattati con oppiacei. Se sopravvengono dolori intestinali, potrebbe essere sospettato un ileo paralitico e si dovrebbero condurre accertamenti adeguati.

#### Dolore

Sebbene le fibre sensitive di solito non risultino clinicamente coinvolte dal processo patologico della SLA, negli stadi più avanzati della malattia possono spesso insorgere dolori muscolo-scheletrici come risultato dello stress osteoarticolare, essendosi persa la copertura muscolare protettiva a causa dell'atrofia. Oltre a ciò, possono essere dolorose le contratture muscolari e la rigidità articolare (per es. la spalla congelata). Questi sintomi sono di solito trattati eccellentemente con farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS) e con la fisioterapia. Un'ulteriore causa di dolore nella SLA è costituita dalla pressione sulla pelle conseguente all'immobilità. Il paziente può non essere consapevole di quanto sia diventato grave il dolore e parlare solo di "fastidio"<sup>(61)</sup>. Deve essere posta particolare attenzione all'assistenza infermieristica (*nursing*) che comporta frequenti cambi di posizione del paziente, sia di giorno sia di notte<sup>(54)</sup>. Se i FANS non sono sufficienti, dovrebbe essere iniziata una terapia a base di oppiacei in accordo con la scala dell'OMS<sup>(80)</sup>, congiuntamente a un trattamento appropriato con farmaci antiemetici (per es. clorpromazina [Largactil®, Prozin®]) e lassativi.

### *Altri sintomi indiretti*

Nella SLA può verificarsi *reflusso gastroesofageo* (RGE) per l'indebolimento del diaframma con coinvolgimento anche dello sfintere esofageo inferiore. È necessaria particolare attenzione quando il paziente inizia il trattamento con la PEG perché la possibile iperalimentazione può portare al RGE e perfino all'aspirazione. Il trattamento comprende agenti propeptici (per es. metoclopramide [Plasil®]) e antiacidi.

*L'edema di mani e piedi* a carico degli arti indeboliti si verifica a causa della ridotta attività della pompa muscolare con conseguente riduzione del ritorno venoso al cuore e ristagno ematico periferico. Sono utili il sollevamento degli arti in posizione di scarico, la fisioterapia e le calze elastiche. Se il dolore aumenta o il gonfiore persiste nonostante la prolungata elevazione, dovrebbe essere esclusa la diagnosi di una flebotrombosi.

*Urgenza urinaria e pollachiuria* in assenza di infezioni del tratto urinario possono essere dovute a spasticità della vescica e rispondono bene all'ossibutinina [Ditropan®] (2,5-5 mg 2-3 volte al dì).

*Tremore o chiusura serrata della mascella* possono svilupparsi in pazienti con interessamento pseudobulbare in risposta a stimoli quali il freddo, l'ansia o il dolore e possono essere attenuati da benzodiazepine (per es. lorazepam [Control®, Lorans®, Tavor®] sublinguale o clonazepam [Rivotril®])<sup>(25)</sup>.

*Lo spasmo laringeo* (un'improvvisa chiusura riflessa delle corde vocali) può provocare panico per la sensazione di soffocamento. Diversi tipi di stimoli (per 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 in pochi secondi. Deglutire ripetutamente mentre si respira con il naso può accelerare la scomparsa del sintomo. I pazienti inoltre traggono beneficio dalla rassicurazione e dalla conoscenza di questo fastidioso sintomo. Anche gli antiH<sub>1</sub> o gli antiH<sub>2</sub> (antistaminici o antiacidi) possono essere d'aiuto in pazienti selezionati. La *congestione nasale* nei pazienti bulbari con indebolimento dei muscoli nasofaringei può essere ridotta sollevando il ponte nasale con un cerotto nasale e l'applicazione di decongestionanti a uso topico.

### **Qualità di vita nella SLA**

Il dilemma della qualità di vita (*Quality of Life* - QoL) nella SLA comincia dalla sua definizione. Noi seguiamo la definizione del prof. Ciaran O'Boyle di Dublino che ha detto: "La qualità della vita è qualsiasi cosa il paziente definisce come tale"<sup>(58)</sup>. Egli ha sviluppato una misura di QoL basata sui suggerimenti dati dai pazienti, la *Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life - Direct Weighting* (SEIQoL-DW). In uno studio randomizzato<sup>(53)</sup> questa scala è stata ritenuta dai pazienti affetti da SLA più valida (ovvero riflette più accuratamente ciò che essi percepiscono come loro QoL) e meno emotivamente disturbante sia del *Sickness Impact Profile* (SIP) sia del *Short-Form-36* (SF-36), due questionari standard sulla QoL ampiamente usati nella ricerca e nelle sperimentazioni cliniche. Il dominio della QoL menzionato più di frequente dai pazienti è stato "la famiglia" (100%), mentre gli aspetti relativi alla salute sono stati percepiti come rilevanti per la QoL in circa la metà dei casi. Corrispondentemente, recenti studi hanno indicato che la QoL nella SLA dipende da fattori diversi dalla forza e da funzioni fisiche<sup>(73,85)</sup> con un particolare rilievo per le questioni esistenziali e spirituali<sup>(86)</sup>.

In un altro studio che ha coinvolto pazienti affetti da SLA ventilati<sup>(37)</sup>, non vi è stata differenza nella QoL misurata secondo i questionari standard tra pazienti tracheotomizzati e quelli ventilati in modo non invasivo (NIV). Tuttavia, ulteriori domande hanno mostrato una differenza significativa nella QoL dei caregiver principali (soprattutto i coniugi), con un peso molto più grande per chi assiste i pazienti tracheotomizzati: quasi un terzo di chi assiste questi ultimi (contro il 3% di chi assiste quelli con NIV) hanno definito la propria QoL come più bassa di quella dei pazienti affetti da SLA gravemente disabili che assistono.

Questi dati, considerati congiuntamente, dovrebbero portare a una riconsiderazione del modo in cui la QoL è definita e accertata nelle cure palliative della SLA. Il ruolo dello stato di salute può essere stato sovrastimato finora, e il ruolo della famiglia appare essere preminente.

### Assistenza psicosociale

Nelle cure palliative, come definite dall'OMS, "il controllo dei problemi psicologici, sociali e spirituali è di capitale importanza"<sup>(80)</sup>. L'assistenza psicosociale è spesso la più importante pietra angolare per le cure palliative nella SLA e non se può occupare il medico da solo. È necessario un approccio multidisciplinare di gruppo, come esemplificato da molti eccellenti modelli di assistenza in tutto il mondo<sup>(34)</sup>. Le cure palliative nella SLA coinvolgono una quantità di professioni differenti (tabella 2). La stretta collaborazione tra i membri del gruppo è essenziale. In un qualsiasi dato momento, un diverso membro del gruppo può essere la persona più importante per il paziente affetto da SLA e la sua famiglia. Le associazioni di ammalati, come la ALS Association (ALSA), la Muscular Dystrophy Association (MDA) negli Stati Uniti, la Motor Neurone Disease Association (MNDA) nel Regno Unito, la German Society for Neuromuscular Diseases in Germania o l'Associazione Sclerosi Laterale Amiotrofica (AISLA) in Italia (un elenco mondiale delle associazioni relative alla SLA è disponibile al sito [www.alsmndalliance.org](http://www.alsmndalliance.org)) sono in grado di dare assistenza e aiuto incalcolabili ai pazienti e alle loro famiglie, e dovrebbero essere coinvolte fin dalle primissime fasi. Il riferimento a un centro specializzato con un gruppo di lavoro interdisciplinare (una lista dei centri SLA in tutto il mondo è disponibile al sito [www.wfnals.org](http://www.wfnals.org)) può alleggerire il carico del singolo neurologo e può anche rappresentare uno strumento per dare speranza.

In base ai dati pubblicati, una larga fetta di pazienti affetti da SLA mostra interesse per il suicidio assistito dal medico<sup>(24)</sup>, che nella nostra esperienza è spesso il risultato della paura di divenire un peso per la propria famiglia oppure della sensazione di isolamento e impotenza nei confronti del gruppo di assistenza medica. Tuttavia, i suicidi sono relativamente rari nella SLA<sup>(52)</sup>. L'assistenza psicosociale ai familiari è altrettanto importante di quella al paziente<sup>(27,30)</sup>. Un problema particolarmente delicato riguarda le necessità e le paure dei bambini dei pazienti e il modo in cui si possono aiutare i pazienti nel loro ruolo di genitori. Un'altra sfera di importanza per i malati di SLA e i loro partner concerne l'intimità e la sessualità, che vengono generalmente trascurate<sup>(87)</sup>. Una

trattazione approfondita dell'assistenza psicosociale nella SLA esula dallo scopo di questo lavoro; una esauriente revisione di questo argomento è stata pubblicata di recente<sup>(22)</sup>.

### Assistenza spirituale e lutto

Come per ogni malattia terminale (che porta al decesso), l'assistenza spirituale è molto importante, ma spesso rappresenta una parte trascurata delle cure palliative. La parola "spirituale" ha diverse implicazioni e tutte sfuggono a una definizione. Sykes<sup>(76)</sup> la definisce come "il bisogno di trovare un senso alla propria esistenza", che può comportare o meno un substrato religioso. Uno studio recente ha indicato che la spiritualità o la religiosità possono influire sull'uso della PEG o della NIV nella SLA, e possono essere motivo di conforto per i pazienti<sup>(51)</sup>. Sono stati riportati casi di pazienti le cui pratiche religiose hanno fortemente migliorato la capacità di convivere con la SLA<sup>(9)</sup>.

L'assistenza spirituale non si limita ai pazienti, ma dovrebbe comprendere l'intera famiglia come strumento per evitare i problemi durante la fase di lutto. I primi dati disponibili indicano che il lutto nei parenti dopo la morte di un paziente affetto da SLA è particolarmente grave e prolungato<sup>(42)</sup>. D'altro canto, sono disponibili delle strategie volte a ridurre l'impatto per la perdita di una persona cara attraverso un adeguato sostegno psicologico<sup>(46)</sup>. È importante essere consapevoli del fatto che il processo di lutto nella SLA in realtà inizia subito dopo la notizia della diagnosi, nella forma del cosiddetto "cordoglio anticipato", e la comunicazione indelicata della diagnosi può incidere sull'adattamento psicologico al lutto<sup>(3)</sup>. Recentemente è stata sviluppata una semplice intervista strutturata per accertare le necessità spirituali dei pazienti<sup>(65)</sup>. Sono necessarie però ulteriori ricerche sull'assistenza spirituale e sul lutto nella SLA per migliorare la qualità degli interventi in questo segmento cruciale delle cure palliative.

### La fase terminale

Un'indagine retrospettiva su 171 casi di SLA ha mostrato che oltre il 90% dei pazienti è morto serenamente, per la maggior parte durante il sonno, e nessuno di loro è morto per soffocamento<sup>(52)</sup>. Se i pazienti con SLA non

sono ventilati artificialmente, la morte sopravviene di solito in concomitanza con il passaggio dal sonno al coma a seguito dell'aumento dell'ipercapnia. In questa fase della malattia, gli sforzi devono essere diretti solo a mantenere il comfort del paziente<sup>(77)</sup>. Se si manifestano irrequietezza o dispnea, dovrebbe essere somministrata morfina [Morfina Cloridrato®, MS Contin®, Oramorph®, Skenan®] a partire da 2,5-5 mg per os, sottocute o endovena ogni 4 ore (se è necessario, in combinazione con clorpromazina [Largactil®, Prozin®] come antiemetico). Dato che la morfina non è un farmaco ansiolitico, se è presente uno stato di ansia, dovrebbe essere trattato con lorazepam [Control®, Lorans®, Tavor®] sublinguale (cominciando con 1-2,5 mg) oppure midazolam [Ipnovel®] per os o sottocute (iniziando con 1-2 mg). Il dosaggio della morfina e degli ansiolitici dovrebbe essere aumentato fino a ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi. Il rischio (di solito sovrastimato) che questi farmaci inducano una depressione respiratoria è irrilevante nella fase terminale, in base alla dottrina del "doppio effetto"<sup>(15)</sup>. Può essere psicologicamente utile la somministrazione di ossigeno, ma di solito è di minore importanza.

La maggior parte dei pazienti affetti da SLA desidera morire nella propria casa. Questo può essere raggiunto al meglio coinvolgendo il paziente in un programma di ricovero in hospice, che può essere di enorme aiuto ai pazienti e alle loro famiglie<sup>(62)</sup>. È consigliabile per il medico iniziare a contattare l'hospice, dove possibile, ben in anticipo rispetto alla fase terminale. Se la morte in casa non è possibile, dovrebbe essere preso in considerazione un ricovero in hospice o in un'unità di cure palliative. I gruppi di lavoro in hospice possono anche assistere i familiari nella fase di lutto dopo la morte del paziente.

### CONSIDERAZIONI FINALI

I pazienti affetti da SLA assistono alla loro progressiva debilitazione in piena lucidità mentale. Questa situazione viene considerata da molti neurologi come un incubo. Tuttavia, l'integrità delle funzioni cognitive offre ai

pazienti affetti da SLA la possibilità di sviluppare dei meccanismi di  *coping*  che possono portarli ad accettare la malattia in modo sorprendentemente sereno. In effetti, la maggior parte degli operatori professionali che hanno a che fare con i pazienti di SLA e le loro famiglie sarebbero d'accordo sul fatto che queste persone sono eccezionalmente piacevoli e cordiali. Questa osservazione, sebbene non spiegata, colpisce così tanto da essere stata oggetto di presentazioni ai convegni scientifici<sup>(79)</sup>. Come medici, è un privilegio lavorare con pazienti di SLA e testimoniare la formidabile forza interiore che spesso si sviluppa nel corso di avversità apparentemente insopportabili. I pazienti affetti da SLA e le loro famiglie di solito desiderano essere coinvolti attivamente nei processi decisionali relativi al trattamento sintomatico. È responsabilità del medico stabilire un rapporto attivo con il paziente e la famiglia che renda possibile la loro piena partecipazione in tutti gli aspetti delle cure palliative.

Ottimisticamente, nuovi sviluppi della ricerca porteranno a farmaci che possono indurre un significativo prolungamento della vita per i pazienti affetti da SLA. Ciò aumenterà la prevalenza della malattia e sarà probabilmente affiancato da una forte domanda di trattamenti palliativi ottimali. Di conseguenza, le misure della qualità di vita sono diventate uno standard negli studi clinici sulla SLA<sup>(16)</sup>. Dobbiamo perciò sforzarci di allargare la base scientifica degli interventi palliativi in questa malattia. Particolarmente per la SLA, non è sufficiente aggiungere anni alla vita, abbiamo bisogno anche di imparare come aggiungere vita agli anni che rimangono.

### Ringraziamenti

Questo articolo è una versione aggiornata di un capitolo apparso su *Neurologic Clinics* 2001; 19: 829-847, riprodotto con autorizzazione. Ringraziamo la dott.ssa Kathy Foley e la casa editrice Elsevier per il loro permesso a usare il materiale. Un sentito ringraziamento alla signora Elsa Fanuli per la traduzione e al collega Paolo Bongioanni per la revisione dei termini medico-scientifici e l'introduzione dei nomi italiani dei farmaci.



**Bibliografia**

1. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 450-3.
2. Abrahams S, Goldstein LH, Al-Chalabi A, et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 464-72.
3. Ackerman GM, Oliver D. Psychosocial support in an outpatient clinic. *Palliat-Med* 1997; 11: 167-8.
4. Anonymous. Practice advisory on the treatment of amyotrophic lateral sclerosis with riluzole: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1997; 49: 657-9.
5. Appel V, Stewart SS, Smith G, et al. A rating scale for amyotrophic lateral sclerosis: description and preliminary experience. *Ann Neurol* 1978; 22: 328-33.
6. Bach JR, Smith WH, Michaels J, et al. Airway secretion clearance by mechanical exsufflation for postpoliomyelitis ventilator assisted individuals. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 170-7.
7. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation: Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993; 104: 1553-62.
8. Blasco PA, Stansbury JCK. Glycopyrrolate treatment of chronic drooling. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 932-35.
9. Borasio GD. Meditation and ALS. In: Mitsumoto H and Munsat T (eds). *Amyotrophic Lateral Sclerosis: a comprehensive guide to management*. New York: Demos Medical Publ, in press.
10. Borasio GD, Appel SH, Büttner U. Upper and lower motor neuron disorders. In: *Neurological Disorders: Course and Treatment*. Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C (eds). San Diego: Academic Press, 1996: 811-7.
11. Borasio GD, Miller RG. Clinical characteristics and management of ALS. *Sem Neurol* 2001; 21: 155-66.
12. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O, et al for the European ALS Study Group: Survey on the standards of palliative care in ALS in Europe and proposals for future studies. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(Suppl): S57.
13. Borasio GD, Sloan R, Pongratz DE. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998; 160(Suppl 1): S127-S133.
14. Borasio GD, Voltz R. Advance directives. In: Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Oxford, Oxford University Press, 2000: 36-41.
15. Borasio GD, Voltz R. Discontinuation of life support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1998; 245: 717-22.
16. Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis: lessons in trial design from recent trials. *J Neurol Sci* 1997; 152(Suppl 1): S23-S28.
17. Brodtkorb E, Wyzocka-Bakowska MM, Lillevold PE, et al. Transdermal scopolamine in drooling. *J Ment Defic Res* 1988; 32: 233-7.
18. Camp-Bruno JA, Winsberg BG, Green-Parsons AR, et al. Efficacy of benzotropine therapy for drooling. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 309-19.
19. Caroscio JT, Cohen JA, Gudesblatt M. Amitriptyline in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 1985; 313: 1478.
20. Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: Nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996; 139(Suppl): 123-8.
21. Doyle D, O'Connell S. Breaking bad news: starting palliative care. *J R Soc Med* 1996; 89: 590-1.
22. Gallagher D, Monroe B. Psychosocial Care. In: Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 92-103.
23. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: A search for their origin. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 114-7.
24. Ganzini L, Johnston WS, McFarland-BH, et al. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. *N Engl J Med* 1998; 339: 967-73.
25. Gelinas D, Miller RG. A treatable disease: a guide to the management of amyotrophic lateral sclerosis. In: Brown RH Jr, Meininger V, Swash M (eds). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: Martin Dunitz, 2000: 405-21.
26. Gelinas DE. Nocturnal oxymetry as an early indicator of respiratory involvement in ALS - correlation with FVC plus symptoms and response to NIPPV therapy. *Amyotr Lat Scler* 2000; 1(Suppl 3): 38-9.
27. Gelinas DE, O'Connor P, Miller RG. Quality of life for ventilator-dependent ALS patients and their caregivers. *J Neurol Sci* 1998; 160(Suppl 1): S134-6.
28. Giess R, Naumann M, Werner E, et al. Injections of botulinum toxin A into the salivary glands improve sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 121-3.
29. Goldblatt D, Greenlaw J. Starting and stopping the ventilator for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1989; 7: 789-806.
30. Goldstein LH, Adamson M, Jeffrey L, et al. The psychological impact of MND on patients and carers. *J Neurol Sci* 1998; 160(Suppl 1): S114-21.
31. Grohne K, von Maravic M, Gasser T, et al. A case of amyotrophic lateral sclerosis with a very slow progression over 44 years. *Neuromuscul Disord*, in press.
32. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a study of its presentation and prognosis. *J Neurol* 1985; 232: 295-300.
33. Hayashi H, Shuichi K, Kawada A. Amyotrophic lateral sclerosis patients living beyond respiratory failure. *J Neurol Sci* 1991; 105: 73-8.
34. Holmes T, Versenyi A, Hayashi H, et al. Models of care. In: Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 143-58.
35. Iannaccone S, Ferini-Strambi L. Pharmacologic treatment of emotional lability. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 532-5.
36. Janzen VD, Rae R, Hudson AJ. Otolaryngologic manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. *J Otolaryngol* 1988; 17: 41-2.
37. Kaub-Witteimer D, von Steinbüchel N, Wasner M, et al. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 890-6.
38. Lewis DW, Fontana C, Mehallick LK, et al. Transdermal scopolamine for reductions in drooling in developmentally delayed children. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 484-6.
39. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical associations of 560 cases of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 51: 778-84.
40. Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, et al. Rising mortality from motor neuron disease in the USA 1962-1984. *Lancet* 1989; 1: 710-3.
41. Marquardt G, Lorenz R. Intrathecal baclofen for intractable spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 619-20.
42. Martin J, Turnbull J. Lasting impact, and ongoing needs, in families months to years after death from ALS. *Amyotr Lat Scler* 2000; 1(Suppl 3): S14-S15.
43. Mathus-Vliegen LM, Louwse LS, Merkus MP, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 463-9.
44. Mazzini L, Corra T, Zaccala M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1995; 242: 695-8.

45. McDonald ER, Wiedenfeld SA, Hillel A, et al. Survival in amyotrophic lateral sclerosis: The role of psychological factors. *Arch Neurol* 1994; 51: 17-23.
46. McMurray A. Bereavement. In: Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 169-81.
47. Meininger V. Breaking bad news in amyotrophic lateral sclerosis. *Pall Med* 1993; 7(Suppl 2): 37-40.
48. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al, and the ALS Practice Parameters Task Force: Practice Parameter. The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52: 1311-23.
49. Moss AH, Casey P, Stocking CB, et al. Home ventilation for amyotrophic lateral sclerosis patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology* 1993; 43: 438-43.
50. Mulder DW, Howard RM. Patient resistance and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 537-41.
51. Murphy PL, Albert SM, Weber C, et al. Impact of spirituality and religiousness on outcomes in patients with ALS. *Neurology* 2000; 55: 1581-4.
52. Neudert C, Oliver D, Wasner M, et al. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 612-6.
53. Neudert C, Wasner M, Borasio GD. Patients' assessment of quality of life instruments: a randomised study of SIP, SF-36 and SEIQoL-DW in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 191: 103-9.
54. Neurick PG, Langton-Hewer R. Pain in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 838-40.
55. Norris FH, Smith RA, Denis EH. Motor neuron disease: towards better care. *Brit Med J* 1985; 291: 259-62.
56. O'Brien T, Kelly M, Saunders C. Motor neuron disease: a hospice perspective. *Brit Med J* 1992; 304: 471-3.
57. O'Brien. Palliative care and taboos within motor neuron disease. *Pall Med* 1993; 7(Suppl 2): 69-72.
58. O'Boyle C, Waldron D. Quality of life issues in palliative medicine. *J Neurol* 1997; 244(Suppl 4): S18-S25.
59. Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis (Motor Neurone Disease)*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
60. Oliver D, Webb S. The involvement of specialist palliative care in the care of people with motor neurone disease. *Palliat Med* 2000; 14: 427-8.
61. Oliver D. *Motor neurone disease*. Royal College of General Practitioners, London 1994.
62. Oliver D. The quality of care and symptom control - The effects on the terminal phase of ALS/MND. *J Neurol Sci* 1996; 139(Suppl): 134-6.
63. Oppenheimer EA. Decision-making in the respiratory care of amyotrophic lateral sclerosis patients: should home mechanical ventilation be used? *Pall Med* 1993; 7(Suppl 2): 49-64.
64. Poeck K. Pathologisches Lachen und Weinen bei bulbärer myotrophischer Lateralsklerose. *Dtsch med Wschr* 1996; 94: 310-4.
65. Puchalski C, Romer AL. Taking a spiritual history allows clinicians to understand patients more fully. *J Palliat Med* 2000; 3: 129-37.
66. Raischl J, Hirsch B, Bausewein C, et al. Hospice care for ALS patients in Germany: The Munich experience. *Proceedings of the 9th International Symposium on ALS/MND*. Munich: International Alliance of ALS/MND Associations, 1998.
67. Reddihough D, Johnson H, Staples M, et al. Use of trihexyphenidyl hydrochloride to control drooling of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 985-9.
68. Robinson ACR, Khoury GG, Robinson PM. Role of irradiation in the suppression of parotid secretions. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 594-5.
69. Schiffer RB, Cash J, Herndon RM. Treatment of emotional lability with low-dosage tricyclic antidepressants. *Psychosomatics* 1983; 24: 1094-6.
70. Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *N Engl J Med* 1985; 312: 1480-2.
71. Sieb JP, Jerusalem F, Fresmann J. Symptomatische Therapie bei amyotrophischer Lateralsklerose. *Dtsch med Wschr* 1987; 112: 769-72.
72. Silverstein MD, Stocking CB, Antel JP, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and life-sustaining therapy: patients' desires for information, participation in decision making, and life-sustaining therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 906-13.
73. Simmons Z, Bremer BA, Robbins RA, et al. Quality of life in ALS depends on factors other than strength and physical function. *Neurology* 2000; 55: 388-92.
74. Smith RA, Gillie E, Licht J. Palliative treatment of motor neuron disease. In: de Jong JMBV (ed). *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 15. *Diseases of the Motor System*. New York: Elsevier 1991: 459-73.
75. Stern LM. Preliminary study of glycopyrrolate in the management of drooling. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 52-4.
76. Sykes N. End-of-life care in ALS. In: Oliver D, Borasio GD, Walsh D (eds). *Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 159-68.
77. Voltz R, Borasio GD. Palliative therapy in the terminal stage of neurologic disease. *J Neurol* 1997; 244(Suppl 4): S2-S10.
78. Wasner M, Klier H, Borasio GD. The use of alternative medicine by patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2001; 191: 151-4.
79. Wilbourn AJ, Mitsumoto H. Why are patients with amyotrophic lateral sclerosis so nice? *Proceedings of the 9th International Symposium on ALS/MND*. Munich, International Alliance of ALS/MND Associations, 1998.
80. World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care*. Report of a WHO Expert Committee, World Health Organization, Geneva, 1990.
81. Rabkin JG, Wagner GJ, Del Bene M. Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosom Med* 2000; 62: 271-9.
82. Stalpers LJ, Moser EC. Results of radiotherapy for drooling in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2002; 58(8): 1308.
83. Chio A, Galletti R, Finocchiaro C, et al. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(4): 645-7.
84. Gregory S, Siderowf A, Golaszewski AL, et al. Gastrostomy insertion in ALS patients with low vital capacity: respiratory support and survival. *Neurology* 2002; 58: 485-7.
85. Neudert C, Wasner M, Borasio GD. Individual quality of life is not correlated with health-related quality of life or physical function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Palliat Med* 2004; 7: 551-7.
86. Robbins RA, Simmons Z, Bremer BA, et al. Quality of life in ALS is maintained as physical function declines. *Neurology* 2001; 56(4): 442-4.
87. Wasner M, Bold U, Vollmer TC, et al. Sexuality in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their partners. *J Neurol* 2004; 251: 445-8.