

Frequenza e fattori di rischio  
della sclerosi laterale amiotrofica (SLA)  
Adriano Chiò

Centro SLA di Torino, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

Incidenza (numero di nuovi casi di una malattia in un anno). Nei paesi occidentali, l'incidenza della SLA varia da 0,6 a 2,6 casi per 100.000 abitanti all'anno. Questa notevole differenza dei tassi di incidenza può essere in gran parte spiegata dai differenti metodi utilizzati per l'individuazione dei casi nei vari studi epidemiologici e dalle dimensioni del campione utilizzato. L'epidemiologia della SLA è stata ampiamente studiata in Italia sin dagli anni '70 del novecento. Diversi studi hanno valutato i tassi di incidenza in numerose province italiane, rilevando tassi grezzi annuali che variavano da 0,4/100.000 (nella provincia di Palermo) e 1,5/100.000 (nelle province di Asti e Cuneo), con tassi che diminuiscono andando da nord a sud. Più recentemente, in quattro regioni italiane (Piemonte e Valle d'Aosta, Lombardia e Puglia) è stata utilizzata la metodologia dei registri di popolazione per analizzare l'epidemiologia della SLA. Questi studi hanno riscontrato tassi di incidenza sostanzialmente maggiori di quelli individuati precedentemente, con valori intorno a 2-2,5/100.000 abitanti/anno, e minime differenze fra le quattro regioni dopo standardizzazione dei tassi a una popolazione di riferimento comune. Questo dato sembra indicare che, almeno nel nostro paese, la SLA ha una diffusione omogenea, senza rilevanti differenze in aree socioeconomiche diverse.

Variazioni temporali della frequenza. Studi basati sui dati di mortalità hanno indicato in vari paesi, fra i quali l'Italia, un netto aumento del tasso di mortalità fra il 1960 e il 2000. Questi dati non sono stati del tutto confermati dagli studi di incidenza. Nel complesso, tuttavia, i tassi rilevati dagli studi più recenti sono certamente maggiori di quelli degli studi eseguiti 2 o 3 decenni fa, ma ciò potrebbe essere dovuto al miglioramento della diagnosi e alla maggiore consapevolezza della malattia fra gli operatori sanitari.

Prevalenza (numero di casi di una malattia esistenti in un dato momento). Il tasso di prevalenza per la SLA è pari a circa 6-8 casi/100.000 abitanti, cioè circa 4500 persone ammalate di SLA in Italia. Il tasso di prevalenza sta lentamente aumentando, sia per il miglioramento delle diagnosi, sia per l'aumento della sopravvivenza, legato alle terapie e al maggiore ricorso alla tracheostomia.

Sesso. I tassi di incidenza presentano generalmente valori maggiori nel sesso maschile, anche se la differenza fra i due sessi è risultata più bassa negli studi più recenti. La ragione dell'aumento della malattia nel sesso femminile è ignota, anche se si ipotizza che sia soprattutto da attribuire a un miglioramento della diagnosi fra le donne. Non si può tuttavia escludere che la modificazione progressiva dello stile di vita da parte delle donne negli ultimi decenni, che le ha avvicinate a quello degli uomini, possa avere un ruolo in questo fenomeno.

Età. L'età media di esordio della SLA è di circa 65 anni. La SLA presenta un picco di incidenza della SLA fra i 64 e i 75 anni in entrambi i sessi. Questo fa definire la malattia una patologia propria dell'età avanzata. Tuttavia, sono relativamente frequenti casi con esordio in età giovanile (sotto i 40 anni), che presentano un decorso clinico assai più benigno rispetto ai casi con esordio in età adulta.

Prognosi. La SLA è una malattia quasi sempre mortale, con una sopravvivenza dall'esordio pari a circa 3 anni in media. Fattori prognostici favorevoli sono un'età di esordio inferiore a 45 anni, un esordio a livello spinale (arti), un interessamento respiratorio più tardivo e l'essere seguiti in centri specializzati per la SLA. La prognosi è stata migliorata da alcuni trattamenti, quali il riluzolo, gli interventi nutrizionali (nutrizione enterale via gastrostomia endoscopica percutanea) e quelli sulla funzione respiratoria (ventilazione non invasiva, tracheostomia).

Ereditarietà. Circa il 5-10% dei casi di SLA presenta una familiarità per la malattia, nella maggior parte dei casi con apparente trasmissione autosomica-dominante. Gli studi di genetica molecolare hanno finora individuato due soli geni della forma familiare. Il primo di essi, scoperto nel 1994, è il gene della superossido dismutasi 1 (SOD1), un enzima citosolico che interviene nei processi di detossificazione degli ioni superossido, estremamente tossici per le cellule. Questo gene è stato individuato in circa il 15-20% dei casi di SLA familiare. Più recentemente, è stato scoperto un secondo gene (definito alsina o ALS2), che corrisponde a una forma autosomica-recessiva, ad esordio giovanile, diffuso quasi esclusivamente nella popolazione di origine araba. Questo gene, probabilmente, coinvolge una proteina regolatoria della GTPasi. Sono stati però identificati altri loci attualmente in fase di studio. Un'altra mutazione descritta in una forma a lenta evoluzione di malattia del secondo motoneurone è a carico di una proteina (la dinactina) coinvolta nel trasporto assonale. Sono stati inoltre individuati i loci genici (cioè la localizzazione cromosomica) di almeno altri quattro possibili geni candidati. Altri ai geni a trasmissione ereditaria classica, sono in studio vari cosiddetti polimorfismi genici che potrebbero predisporre un individuo a sviluppare la malattia, in presenza di un'esposizione, ad esempio, a fattori tossici.

Cause della SLA non ereditaria. Assai È stato ipotizzato che interessante è l'ipotesi che la SLA sia la conseguenza di un danno eccitotossico, dovuto ad accumulo di L-glutammato, che è il neurotrasmettitore delle vie piramidali. Il glutammato agisce attraverso tre recettori ionotropici (definiti NMDA, AMPA e KA) e un recettore metabotropico (ACPD). Le prove di un danno da eccitossicità nella SLA sono per lo più indirette (. E' stato dimostrato un aumento di glutammato nel liquor; di un sottogruppo di pazienti con SLA. Vi è una riduzione del reuptake del glutammato nella corteccia motoria e nel midollo). di pazienti con SLA, dovuta soprattutto ad una riduzione della funzione del trasporto gliale del glutammato da parte di uno dei due trasportatori gliali (EAAT2 o GLT-1). Non è però chiara la ragione di tale alterazione: sembrerebbe esservi un'alterazione di mRNA per l'EAAT2 con la comparsa di diversi tipi di molecole troncate nelle regioni cerebrali affette e nel liquor. In studi su culture organotipiche di midollo spinale alcune sostanze che antagonizzano la neurotossicità da glutammato si sono dimostrate neuroprotettive. Non sembrano invece esservi alterazioni dei recettori specifici del glutammato.

#### Danno ossidativo

La scoperta della mutazione dell'enzima superossido dismutasi Cu-Zn dipendente (SOD-1) in una parte di pazienti affetti da SLA familiare, ha indotto a studiare le possibili alterazioni dei meccanismi di danno ossidativo nei casi di SLA sporadica. Vi sono altre indicazioni che nella SLA vi sarebbe un'alterazione del bilancio ossidativo (; per es., in casi sporadici di SLA è stata dimostrata una riduzione dell'attività dell'enzima glutatione reduttasi; (GSH), così come anche un aumento di formazione di ossido d'azoto ([NO] da parte della NO sintetasi (NOS), con produzione di perossinitriti e nitrosoderivati), con . Tutti questi meccanismi porterebbero all'accumulo intracellulare di radicali liberi, sostanze altamente reattive che inducono la morte della cellula. Il

danno ossidativo potrebbe essere l'ultima via comune che determina la morte del motoneurone come conseguenza dell'effetto di diversi meccanismi eziopatogenetici.

#### Alterazione immunitaria

Vi sono anche alcune indirette e incerte prove a favore di un possibile ruolo dell'autoimmunità nella patogenesi della SLA (, quali un aumento di frequenza di malattie autoimmuni, e l'elevata frequenza di paraproteinemie). nei pazienti con SLA, e il riscontro di immunoglobuline monoclonali sieriche (IgG) rivolte contro i canali del calcio voltaggio-dipendenti presinaptici nei pazienti con SLA. Anche l'individuazione di anomalie immunologiche nei pazienti con neuropatia motoria multifocale (IgM contro GM1), una sindrome simile alla PMA, è stata considerata una prova di un possibile coinvolgimento di meccanismi immunitari nella SLA.

#### Alterazioni dei neurofilamenti

Esistono diverse prove di un coinvolgimento dei neurofilamenti (NF) nella patogenesi della SLA (, quali l'accumulo di NF nel pericarion e nella porzione prossimale degli assoni con formazione di (sferoidi), l'aumento della fosforilazione dei NF, l'accumulo di NF nel topo transgenico SOD-1, delezioni nei geni delle catene pesanti dei NF in alcuni casi di SLA sporadica). Altre ipotesi Altre ipotesi sono l'a

alterazione iterazione della funzione di uno o più fattori di crescita neurotrofici; l'azione di uno o più virus neurotrofici

presenza di RNA retrovirale nei motoneuroni di pazienti deceduti per SLA, il

#### SLA paraneoplastica

possibile ruolo degli androgeni/recettori degli androgeni; l'azione di sostanze tossiche esogene (tossicità da metalli, organofosforici, etc.) pesanti (Pb, Hg, Se, Mn, Al, Ca, Fe).

Per quanto riguarda i fattori di rischio nella popolazione, gli studi di caso controllo finora eseguiti non hanno individuato fattori di rischio definiti certi per la SLA, oltre ai già citati sesso maschile ed età avanzata. Fra i fattori dimostratisi significativi vi sono vanno annoverati i traumi meccanici ed elettrici agli arti e alla colonna vertebrale, la residenza in zone agricole, la partecipazione ad attività sportive agonistiche, i lavori fisicamente pesanti, un elevato consumo di latte, il contatto prolungato lavorativo con metalli, insetticidi ed erbicidi, alcune attività professionali (agricoltura, allevamento, saldatura e concia) pesanti.

Di recente è stato segnalato un eccesso significativo di casi di SLA fra militari che erano stati impegnati nella prima Guerra del Golfo; tuttavia non sono state identificate chiare correlazioni patogenetiche.

#### Modalità di morte dei motoneuroni

Vi è discussione sulla modalità di morte dei motoneuroni nella SLA. Esistono prove che questa potrebbe avvenire mediante apoptosi, ma una dimostrazione diretta di questo fenomeno non è stata ancora ottenuta ed è da alcuni contestata a favore di altri meccanismi.

#### Conclusioni

Nel complesso, Le le evidenze di cui disponiamo attualmente sembrano pertanto indicare che la SLA è sia una malattia multifattoriale, forse una sindrome che mix di include patologie clinicamente

e patologicamente simili, con una via biochimica finale. L'evento patogenetico iniziale (o gli eventi) agirebbe molto prima della comparsa clinica della sindrome (anni?) e sarebbe favorito da un terreno genetico predisponente. All'attacco da parte di questo(i) agente (i) seguirebbe un processo a cascata, con diffusione della lesione all'interno della cellula e poi alle cellule contigue, con attivazione dei meccanismi di morte cellulare programmata (apoptosi) o degenerazione cellulare conseguente ad altri meccanismi (perossidazione, formazione di nitrosoderivati).

Per quanto riguarda l'attività sportiva agonistica, la maggior parte dei dati di cui disponiamo sono rappresentati da segnalazioni aneddotiche, a partire dal celebre caso del giocatore di baseball Lou Gehrig, che sviluppò la malattia nel 1939 e da cui prende il nome la SLA negli Stati Uniti (Malattia di Gehrig). L'attività sportiva agonistica si è dimostrata un fattore di rischio per la SLA in almeno due studi casi controllo, ma la relazione fra sport e SLA non è mai stata chiarita. Di recente, in Italia è stato condotto uno studio epidemiologico retrospettivo sulle cause di morte di 24.000 giocatori di calcio. In questa coorte, il rapporto standardizzato di mortalità (SMR) per SLA tra il 1960 ed il 1996 è risultato significativamente più elevata dell'atteso (11.6 verso 0.69). La causa di tale relazione è oggetto di vari studi di base e osservazionali. La conferma di un maggiore rischio di SLA fra i calciatori e i chiarimento dei meccanismi che sono alla base di tale rapporto potrebbero fornire importantissime indicazioni sulla causa della SLA in generale, e forse sulla sua possibile terapia.