

## LA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA: SCHEDA SCIENTIFICA

### • LA DEFINIZIONE DELLA MALATTIA

**La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)** - conosciuta anche come **“Morbo di Lou Gehrig”**, nome del famoso giocatore statunitense di baseball che ne fu colpito, o **“malattia di Charcot”**, dal neurologo francese che per primo alla fine dell'800 la definì - è una malattia neurodegenerativa tipica dell'età adulta caratterizzata dalla progressiva paralisi muscolare, causata dalla degenerazione dei motoneuroni nella corteccia motoria primaria, nel tratto corticospinale e nel midollo spinale.

**I motoneuroni sono le cellule responsabili della contrazione della muscolatura volontaria preposta in primo luogo al movimento, ma che presiede anche funzioni vitali come deglutizione, fonazione e respirazione: la loro degenerazione comporta la paralisi progressiva dei muscoli da loro innervati, risparmiando le funzioni sensoriali, sessuali, sfinteriali e, nella maggior parte dei casi, quelle cognitive.**

La principale caratteristica clinica della SLA è il coinvolgimento dei **motoneuroni superiori** (o centrali o I motoneurone) e **inferiori** (o periferici o II motoneurone) in più regioni del tronco encefalico e del midollo spinale. I primi prendono origine dalla corteccia cerebrale, si prolungano verso la periferia e raggiungono il midollo spinale (cosiddetta via piramidale o cortico-spinale), dove stabiliscono un contatto (sinapsi) con i motoneuroni inferiori (o periferici). Questi ultimi, partendo dalle corna anteriori del midollo spinale, si prolungano verso la periferia, raggiungendo i muscoli con i quali prendono contatto nella cosiddetta placca neuromuscolare.

Dal punto di vista clinico, il coinvolgimento dei motoneuroni superiori compromette la funzionalità degli arti e conduce alla spasticità, alla debolezza e a vivaci riflessi tendinei profondi; il coinvolgimento dei motoneuroni inferiori causa la presenza di fascicolazioni, atrofia e debolezza; ma si evidenziano anche fatica nella deglutizione e difficoltà nella parola, fino alla perdita della capacità di comunicare verbalmente, quando la degenerazione coinvolge i motoneuroni del tronco encefalico.

La SLA può presentarsi in due forme:

- **Sporadica** (90/95% dei casi) - ossia non legata a trasmissibilità familiare. Nell'85% dei casi sporadici non è ancora stata identificata alcuna causa genetica.
- **Familiare** (5/10% dei casi) - il 20% di questi è legata ad una mutazione del gene SOD1, circa il 2-5% ha mutazioni del gene TARDBP (TDP-43) e circa il 25% di essi presenta un'espansione nucleotidica del gene C9ORF72. Le mutazioni di questi ultimi due geni hanno dimostrato una correlazione anche con alcune forme di demenza fronto temporale, creando un continuum tra le due patologie.

## • I NUMERI SULLA MALATTIA

L'età media di insorgenza della SLA sporadica è di circa 60 anni, con esordio più precoce nei casi familiari. In generale vi è una leggera prevalenza maschile (rapporto M: F ~ 1.5: 1).

**L'incidenza**, ossia il numero di nuovi casi diagnosticati in un anno, è di 1-3 su 100.000 abitanti, con 3 nuove diagnosi ogni giorno; **la prevalenza**, cioè il numero dei pazienti che convive con la SLA, è in media 5-7 casi ogni 100.000 abitanti/anno, in aumento soprattutto grazie ai miglioramenti nella diagnosi della malattia.

**In Italia si contano circa 5000 pazienti affetti da SLA.**

Incidenza e prevalenza sono relativamente uniformi nei Paesi occidentali, anche se focolai di frequenza più alta si verificano nel Pacifico occidentale (Fonte: Amyotrophic lateral sclerosis, Lokesh C Wijesekera and P Nigel Leigh, Orphanet Journal of Rare Diseases 2009, 4:3).

L'aspettativa di vita dopo la diagnosi è mediamente di 3-5 anni, anche se il suo decorso presenta diverse manifestazioni in ogni paziente che ne è affetto.

<b>Incidenza</b>	<b>1-3 casi ogni 100.000 abitanti/anno</b>
<b>Prevalenza</b>	<b>5-7 casi ogni 100.000 abitanti</b>
<b>Malati in Italia</b>	<b>5.000</b>
<b>Nuovi casi ogni anno in Italia</b>	<b>1.000</b>
<b>Aspettativa media di vita</b>	<b>3-5 anni</b>

## • L'ESORDIO DELLA MALATTIA

Come accade a numerose malattie anche non di origine neurologica, **la SLA si presenta spesso con sintomi aspecifici**. Questo processo può avvenire anche nell'arco di diversi anni e al momento non si può arrestare. **La malattia avanza silenziosamente e si manifesta quando la perdita progressiva dei motoneuroni supera la capacità di compenso dei motoneuroni superstiti**: iniziano così la lentezza e la difficoltà nei movimenti, le difficoltà respiratorie e nella deglutizione, i problemi nel parlare, fino alla paralisi della muscolatura volontaria. Rimangono intatte le funzioni sensoriali, sessuali, sfinteriali e, nella maggior parte dei casi, le funzioni cognitive.

La SLA può avere un esordio di tipo:

- **SPINALE** - nella quale vengono compromessi i motoneuroni del midollo spinale. Tale forma interessa circa i due terzi dei pazienti con SLA e si presenta con sintomi legati alla debolezza muscolare e atrofia focale, in cui i sintomi iniziali possono essere distali o prossimali degli arti superiori e inferiori. A poco a poco gli arti atrofici possono sviluppare spasticità, che colpisce l'abilità manuale e l'andatura;

- **BULBARE** - nei casi in cui la lesione è legata ai motoneuroni del tronco cerebrale/bulbare (in un terzo dei pazienti SLA). In tal caso la malattia presenta disartria e disfagia per solidi o liquidi ed i sintomi agli arti, nella stragrande maggioranza dei casi, si verificano entro i primi 2 anni.

Tuttavia, questa distinzione di carattere clinico, utile per definire la comparsa della malattia, non appare sempre così netta nell'evoluzione della stessa, in quanto le due forme possono sovrapporsi.

## • LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

**La progressione clinica, così come i sintomi di esordio e la gravità possono variare notevolmente da un paziente all'altro, perché diversi possono essere i muscoli colpiti, la velocità del peggioramento e l'entità della paralisi.** Purtroppo la diagnosi di SLA è difficile, richiede diverse indagini mediche e in ogni paziente l'evoluzione può essere valutata solo attraverso il controllo neurologico periodico (ogni 2-3 mesi), poiché non esiste un esame specifico con elevata accuratezza diagnostica e prognostica. Sono tuttavia indispensabili e vengono utilizzati come supporto diagnostico **l'elettromiografia (EMG)**, che permette la valutazione della funzionalità dei nervi e dei muscoli periferici, la **Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)**, in particolare per lo studio del sistema piramidale e la **PET (Tomografia ad Emissione di Positroni)**, che consente di studiare il metabolismo funzionale di diverse aree cerebrali.

In genere si osserva una progressiva perdita delle capacità di movimento, che può arrivare nel tempo alla completa immobilità. Anche la masticazione, la deglutizione e la capacità di fonazione possono essere compromesse. Gradualmente si manifesta nel soggetto la paralisi respiratoria, cui si può ovviare solo ricorrendo alla ventilazione meccanica.

**Anche nelle fasi più avanzate la malattia colpisce soltanto il sistema motorio e risparmia tutte le altre funzioni neurologiche.** La SLA non compromette gli organi interni (il cuore, il fegato, i reni), né i cinque sensi (vista, udito, olfatto, gusto, tatto). Sono raramente affetti i muscoli che controllano i movimenti oculari e quelli degli sfinteri esterni che trattengono le feci nell'intestino e le urine nella vescica; le funzioni sessuali sono preservate e, nella maggior parte dei casi, non vengono coinvolti il pensiero e le attività mentali.

(Prognostic factors in ALS: A critical review. Adriano Chiò, Giancarlo Logroscino, Orla Hardiman, Robert Swingler, Douglas Mitchell, Ettore Beghi, Bryan G. Traynor, and Eurals Consortium. Amyotroph Lateral Scler. 2009 Oct-Dec; 10(5-6): 310-323).

(The epidemiology and treatment of ALS: Focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials. Ettore Beghi, Adriano Chiò, Philippe Couratier, Jesús Esteban, Orla Hardiman, Giancarlo Logroscino, Andrea Millul, Douglas Mitchell, Pierre-Marie Preux, Elisabetta Pupillo, Zorica Stevic, Robert Swingler, Bryan J. Traynor, Leonard H. Van den Berg, Jan H. Veldink, and Stefano Zoccollella, On Behalf Of The Eurals Consortium Amyotroph Lateral Scler. Jan 2011; 12(1): 1-10.).

## • LE IPOTESI SULLE CAUSE DELLA MALATTIA

Sebbene in questi anni siano stati realizzati importanti progressi nella comprensione dell'eziopatologia, **la SLA rimane ancora una malattia per molti aspetti sconosciuta.**

**I meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della SLA sono molteplici e multifattoriali, con il coinvolgimento di una complessa interazione tra caratteristiche genetiche e molecolari.**

In particolare, tra le principali ipotesi patogenetiche che potrebbero condurre alla neurodegenerazione si trovano:

- il danno eccitotossico legato al glutammato, un aminoacido usato dai neuroni come segnale chimico, il cui eccesso può essere nocivo;
- i radicali liberi e lo stress ossidativo;
- gli aggregati citoplasmatici di proteine, intesi come accumuli di proteine alterate nella loro struttura;
- le disfunzioni mitocondriali, ossia le alterazioni delle "centrali energetiche" delle cellule;
- l'alterazione dei processi di trasporto assonale, ossia il trasporto di molecole lungo la cellula motoneuronale;
- l'aberrante attivazione della microglia, ossia l'infiammazione del sistema nervoso;
- la carenza dei fattori di crescita, cioè la mancanza delle sostanze preposte alla crescita e alla funzione dei motoneuroni.

**La diagnosi di SLA avviene dunque per esclusione:** un neurologo esperto richiede indagini mediche e valutazioni cliniche ripetute nel tempo in un percorso diagnostico che prevede test neurologici ed esami strumentali. **In Italia esistono dei centri clinici specializzati per le diagnosi di SLA** e accreditati per la certificazione e la definizione del piano terapeutico assistenziale per la malattia (D.M. 279/2001).

Tuttavia, notevoli progressi si stanno facendo nel campo della diagnostica strumentale. Mentre i metodi tradizionali di **Risonanza Magnetica (RM)** vengono utilizzati principalmente per escludere patologie simili alla SLA, diverse tecniche di RM, come la **morfometria voxel-based**, hanno consentito di identificare le modificazioni cerebrali indotte dalla patologia. Anche l'impiego della **Spettroscopia con Risonanza Magnetica (H-MRS)**, tecnica ancora in sviluppo, è in grado di dare almeno potenzialmente un certo supporto diagnostico, essendo una tecnica non invasiva in grado di investigare la presenza di sostanze chimiche in un determinato volume del cervello in vivo. Inoltre, la **Tomografia a Emissione di Positroni (PET)** ha dimostrato anche recentemente di avere le potenzialità per permettere a breve di diagnosticare precocemente la malattia in maniera piuttosto accurata.

Non esistono al momento terapie farmacologiche efficaci in grado di arrestare o rallentare significativamente la progressione della malattia: **ad oggi l'unico farmaco indicato per la SLA è il Riluzolo** (Riluteck, Sanofi-Aventis), approvato dall'FDA, in grado di rallentare il decorso della malattia di alcuni mesi.

Per definire i livelli di certezza diagnostica si fa riferimento ai cosiddetti criteri definiti di **El Escorial**. Seguendo tali criteri si può parlare di:

- **SLA sospetta** - segni di interessamento del II motoneurone in due distretti corporei;
- **SLA possibile** - presenza di segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in un solo distretto corporeo e segni del II motoneurone posti all'estremità anteriore o cefalica rispetto a quelli del I;
- **SLA probabile** - segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in almeno 2 distretti corporei;
- **SLA definitiva** - segni clinici di compromissione del I e II motoneurone in 3 regioni. Fondamentale è la presenza di segnali centrali e periferici nella stessa regione.

(El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Brooks BR1, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Dec;1(5):293-9).

## • LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE E DEL SUO SISTEMA FAMILIARE

La complessità nella gestione di una persona affetta da SLA richiede la presenza di un **team multidisciplinare** di professionisti, che ha il compito di prendersi cura non solo degli aspetti diagnostici e di assistenza clinica in tutte le fasi della malattia, ma anche di prendersi in carico del sistema familiare e dei caregiver.

A tal fine **sono necessarie competenze e funzioni differenti ed integrate**: dal medico di base, al neurologo, neurofisiologo, fisiatra, pneumologo, rianimatore, gastroenterologo, psicologo, dietista, ortofonista, fisioterapista, fisioterapista esperto in ausili, infermieri particolarmente formati, assistente sociale.

La gestione della malattia è principalmente di supporto, palliativa e multidisciplinare, tuttavia, grazie all'importante sviluppo degli ausili tecnologici, alla maggiore consapevolezza dei bisogni dei pazienti e al sorgere di centri clinici specializzati, nel corso degli anni la qualità di vita dei pazienti è notevolmente migliorata.

## • LA RICERCA

Come già anticipato, la SLA è una malattia ad eziologia multifattoriale e di patogenesi complessa, determinata dal concorso di molteplici fattori di rischio ambientali e/o predisposizione genetica. Per questa ragione la ricerca si sta concentrando su diversi fronti e negli ultimi anni sono stati compiuti importanti passi in avanti sulla conoscenza della malattia e sulla comprensione delle sue basi biologiche. L'obiettivo finale è individuare strategie terapeutiche efficaci e identificare nuovi e affidabili marcatori, fondamentali sia per la diagnosi che per la definizione della progressione. Inoltre, data l'elevata eterogeneità della malattia, i marcatori potrebbero essere utilizzati anche a supporto di un reclutamento omogeneo dei pazienti per gli studi clinici.

- Importanti risultati sono stati ottenuti nell'ambito degli **studi genetici**, che hanno portato alla scoperta di nuove mutazioni causative della patologia, due delle quali identificate grazie anche al contributo di AriSLA: il gene **Profilina 1** e il gene **Matrin 3**.
- Recenti pubblicazioni scientifiche hanno fatto emergere l'importanza della **immunità innata** e della **neuroinfiammazione** nella progressione della SLA, aprendo la strada a nuovi possibili percorsi terapeutici che abbiano come target molecole attive nel sistema immunitario.
- Risultati interessanti si stanno ottenendo anche nel campo delle **cellule staminali**, sfruttabili sia nella terapia sia come modello di malattia. In particolare ora è possibile riprogrammare cellule somatiche di pazienti SLA, come ad esempio fibroblasti, in cellule staminali chiamate iPSCs (Induced Pluripotent Stem Cells), che rappresentano un nuovo modello cellulare per lo studio della patologia in grado di riprodurre caratteristiche paziente-specifiche.
- Sono inoltre in corso **trial clinici** in diverse parti del mondo con nuove molecole e terapie biologiche avanzate, ed anche la comunità scientifica italiana è impegnata su questo fronte. A tal proposito, il contributo di AriSLA per una rapida traslazione clinica della ricerca applicata e la promozione di sinergie ha permesso la creazione di un network clinico tra centri di eccellenza, che rappresenta una piattaforma sul territorio nazionale con alta capacità di arruolamento per studi clinici controllati.