

Sclerosi laterale amiotrofica familiare

Dr Davide Giacomo Corda

Criteria di Byrne (2011)

Definite FALS: A patient with ALS with at least two first- or second-degree relatives with ALS OR a patient with ALS with at least one relative with ALS and gene-positive cosegregation.

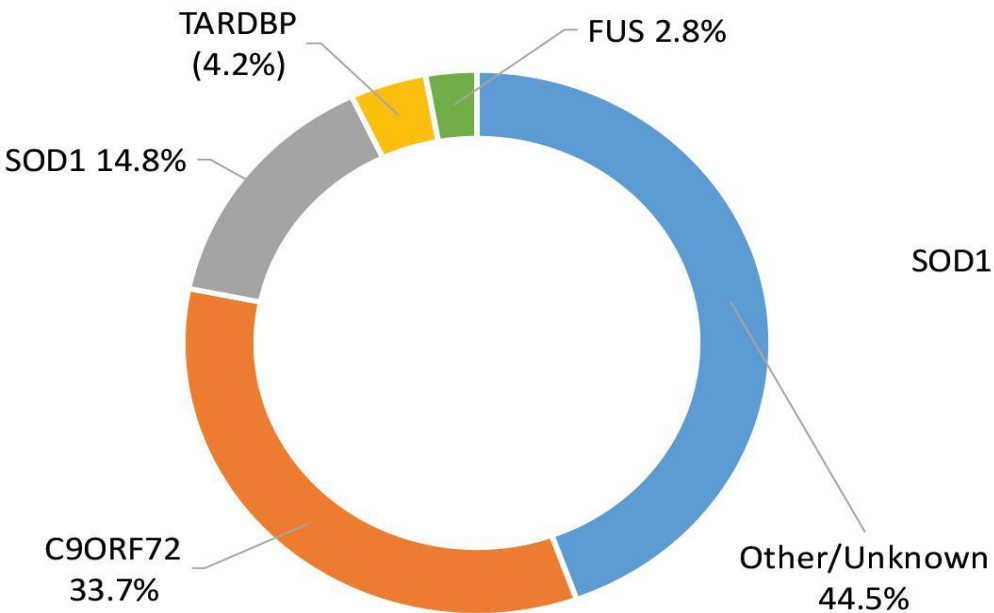
Probable FALS: A patient with ALS with one first- or second-degree relative with ALS.

Possible FALS: A patient with ALS with a distant relative with ALS OR a patient with sporadic ALS, but positive for a FALS gene OR a patient with ALS with a family member with confirmed frontotemporal dementia

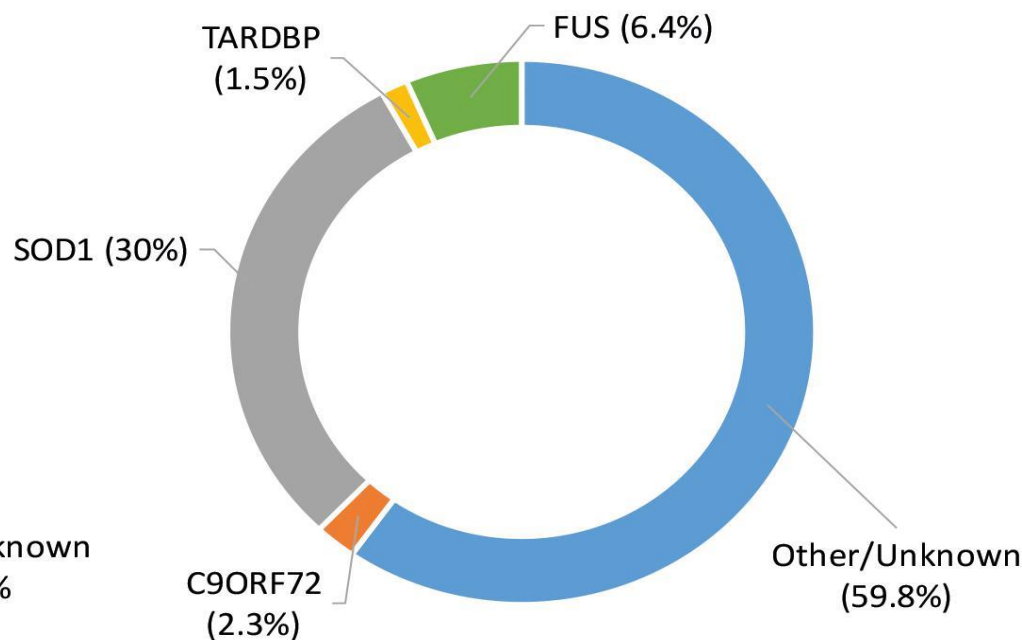
Sclerosi laterale amiotrofica: geni implicati

- Autosomica dominante: C9ORF72, SOD1, TARDBP, FUS + 22 ulteriori geni ritenuti causali
- Autosomica dominante: 4 ulteriori geni in attesa di conferma
- Autosomica recessiva: ALS2, SPG11, SIGMAR1
- Dominante legata all'X: UBQLN2

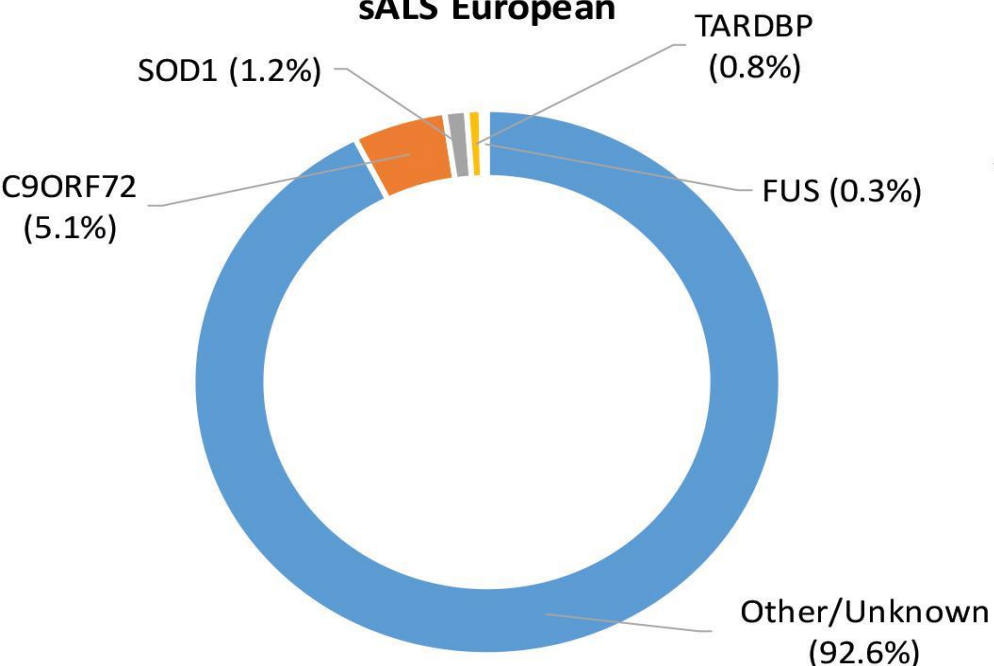
fALS European



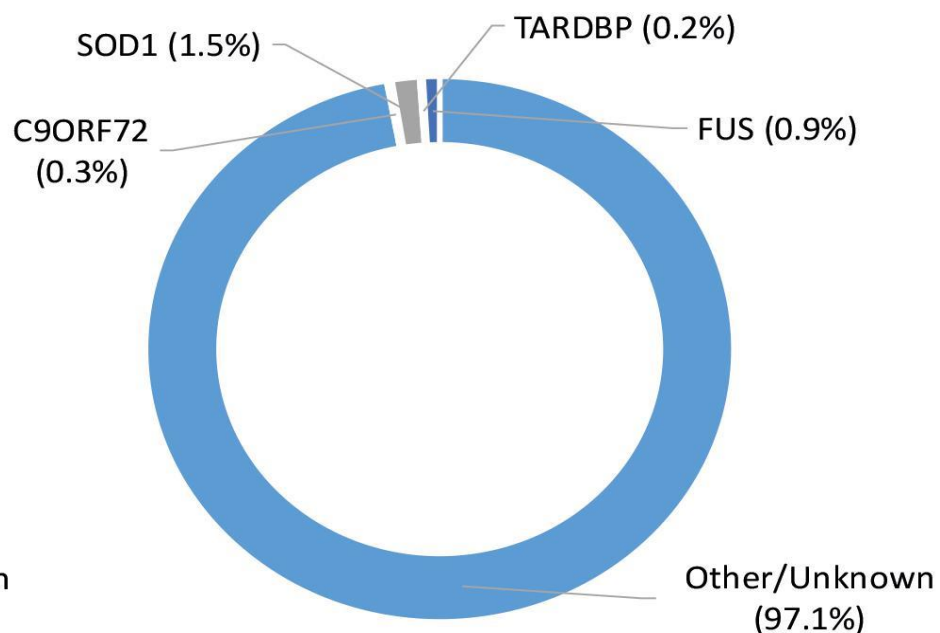
fALS Asian



sALS European



sALS Asian



Sclerosi laterale amiotrofica in Sardegna

- **Large Proportion of Amyotrophic Lateral Sclerosis Cases in Sardinia Due to a Single Founder Mutation of the TARDBP Gene.** Chiò et al, Arch Neurol. 2011;68(5):594-598

Considerati 135 ALS e 156 controlli sani; 39 pz portatori di p.**A382T** di TARDBP (15 FALS e 24 sALS), nessuno dei controlli.

La mutazione missense p.A382T del gene TARDBP rende conto di circa un terzo di tutti i casi di ALS in Sardegna che condividono un aplotipo di rischio indicante un **effetto fondatore**.

Sclerosi laterale amiotrofica in Sardegna

- **High frequency of the TARDBP p.Ala382Thr mutation in Sardinian patients with amyotrophic lateral sclerosis.** Orrù et al, Clin Genet 2012: 81: 172–178

Il gene TARDBP è stato studiato in 97 pazienti SLA, SOD1 negativi, trovando la mutazione p.Ala382Thr in 30 patients (30.9%) dei quali 24 erano familiari (80% delle FALS) e 6 sporadici (9% degli sporadici).
Caratteristiche cliniche, effetto fondatore, **penetranza età specifica (60% a 70 anni).**

Sclerosi laterale amiotrofica in Sardegna

- **Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9ORF72. Chiò et al, Brain 2012: 135; 784–793**

Mutazione C9ORF72 in 12 FALS dalla Sardegna su 21 (57.1%).

Sclerosi laterale amiotrofica in Sardegna

- **C9ORF72 hexanucleotide repeat expansions in the Italian sporadic ALS population.** Sabatelli et al, *Neurobiology of Aging* 33 (2012) 1848.e15–1848.e20.

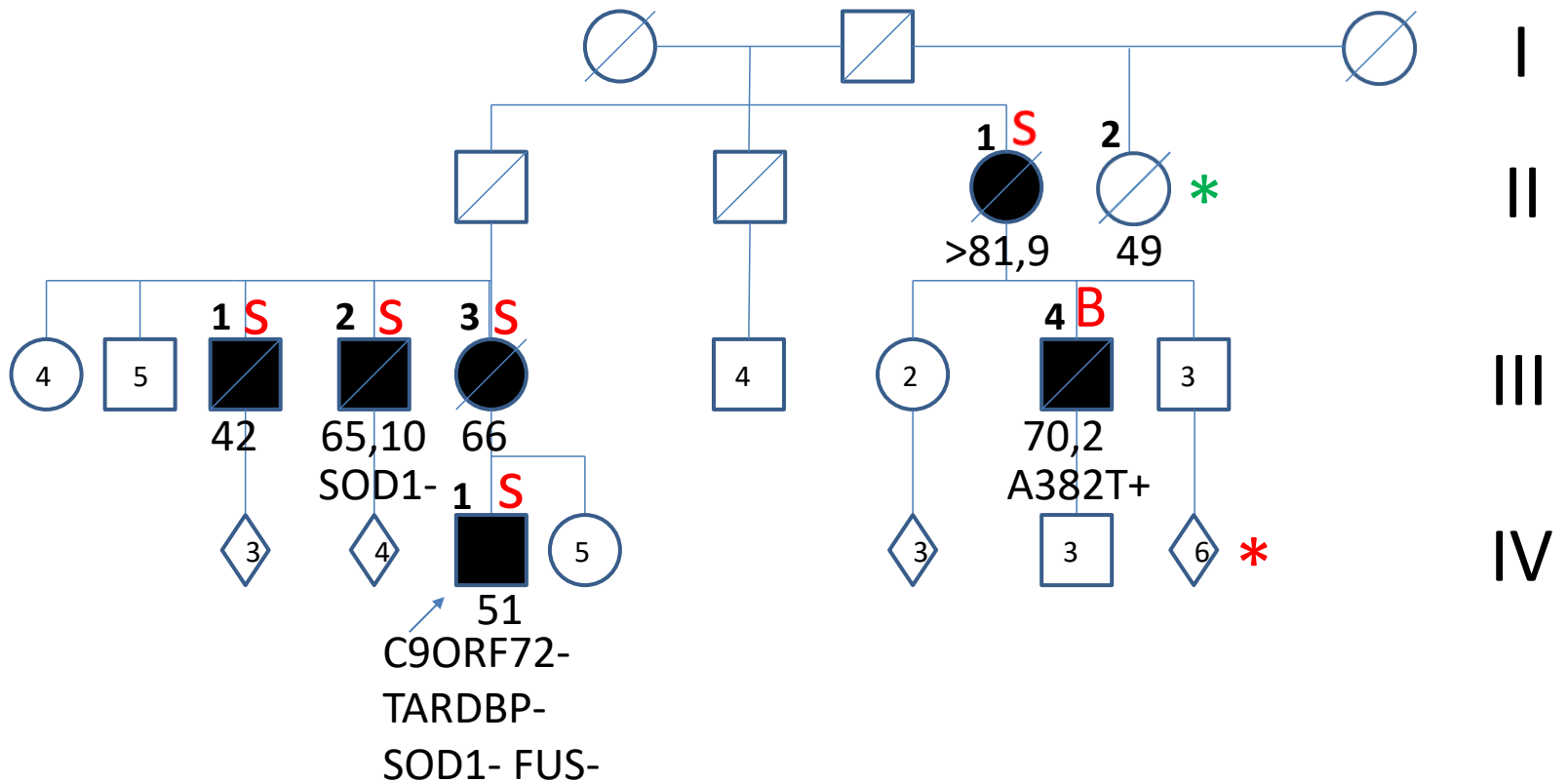
133 sSLA Sardegna (+pazienti Sicilia e penisola), 9 pz (**6.8%**) C9ORF72 (60 pz, 3.7% dei pz restanti). La mutazione del C9ORF72 è la più comune mutazione in Italia mentre **in Sardegna è al secondo posto.** Fenomeno della deriva genetica e dell'effetto fondatore nelle comunità relativamente isolate.

Sclerosi laterale amiotrofica in Sardegna

- **ATXN2 is a modifier of phenotype in ALS patients of Sardinian ancestry.** Borghero et al, *Neurobiology of Aging* **2015**.

Studio su 375 SLA e 247 controlli: ≥ 31 polyQ repeats del gene ATXN2 influenzavano il fenotipo dei pazienti associandosi a esordio spinale e \downarrow sopravvivenza.

Famiglia SLA A1



Paziente IV 1

- Anamnesi: incompatibilità materno fetale alla nascita, ipertensione arteriosa.
- **Esordio all'età di 51 anni** con deficit stenico alla mano destra; dopo sei mesi, all'ingresso in reparto: disartria, fascicolazioni e ipotrofia muscolare della lingua, fascicolazioni cingolo scapolo omerale, ipotrofia muscolare trapezio e deltoide bilateralmente, ipostenia prossimale e distale arto superiore destro (marcata degli interossei). R. propriocettivi tendenzialmente vivaci e simmetrici ai 4 arti. Deficit ventilatorio restrittivo → ventilazione meccanica non invasiva. Eseguiti: **EMG, RM encefalo + rachide cervicale, rachicentesi, TC total body, PET total body ed ecografia, spirometria, polisonnografia.**
- **A due anni e 5 mesi dall'esordio è tetraplegico, disfagico e anartrico, ancora non ha eseguito tracheostomia e PEG.**

Conclusioni

- 1) Il gene in causa è apparentemente trasmesso con **ereditarietà autosomica dominante con penetranza incompleta**
- 2) Il fenotipo appare caratterizzato da un **deficit motorio puro**; si mette da parte l'individuo con emiparkinson che tuttavia potrebbe essere portatore dello stesso gene trasmesso dal padre che avrebbe presentato una mutazione solo sulla linea germinale
- 3) Il fenomeno dell'**anticipazione** è descritto in Letteratura anche per mutazioni TARDBP

SLA e fenomeno dell'anticipazione

- Defining the spectrum of frontotemporal dementias associated with **TARDBP** mutations. *Neurol Genet* 2016
- Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with **SOD1-G93S** mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002
- Clinical Evidence of Disease Anticipation in Families Segregating a **C9orf72** Repeat Expansion. *JAMA Neurol.* 2017
- Clinical and Genetic Features of Patients with Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis with Fused in Sarcoma (**FUS**) Mutation. *Med Sci Monit* 2018

Conclusioni

- Nell'individuo III 4 è stata riscontrata la mutazione più frequente in Sardegna, **A382T del gene TARDBP**. Nell'individuo IV 1 è stata riscontrata negatività a C9ORF72, SOD1, TARDBP e FUS. Due laboratori diversi

Un paziente affetto da SLA può presentare due mutazioni di geni causali noti

- **Genetic architecture of ALS in Sardinia. Borghero et al, Neurobiology of Aging 2014**

Sono state riscontrate mutazioni di TARDBP, C9ORF72, SOD1 e FUS in 155 su 375 pazienti SLA dalla Sardegna (41.3%), **un paziente aveva entrambe le mutazioni p.G295S e p.A382T di TARDBP and 8 sia la p.A382T in eterozigosi che l'espansione dell'esanucleotide di C9ORF72.**

Conclusioni

- **Rimane la possibilità che la mutazione causale sia ancora ignota nella famiglia e che quindi l'individuo portatore della p.A382T di TARDBP in eterozigosi abbia una doppia mutazione**

Paziente F II, 1

- **Esordio a 81 anni e 9 mesi** di difficoltà nei movimenti fini delle dita della mano sinistra; a 6 mesi di distanza dall'esordio, all'ENO si rilevava ipostenia brachiale sinistra con atrofia (avambraccio e mano) e fascicolazioni diffuse; EMG sofferenza muscolare neurogena; al ricovero fascicolazioni AASS (soprattutto prossimali) e AAll (vasto mediale bilateralmente), non deficit cognitivi né a carico delle vie sensitive o cerebellare, non segni extrapiramidali. Esami eseguiti VCM+VCS, PEM (>tempo di conduzione motoria centrale, non evocabili risposte a sinistra con assenza del MAP per stimolazione periferica), EMG, Rx rachide e torace ed esami ematochimici (tiroide e markers). Due mesi più tardi: dispnea notturna, disfagia, disfonia. Quattro mesi dopo il ricovero: cuore polmonare cronico alla v. cardiologica. **Exitus a 1 anno dall'esordio**

Paziente F II, 2

- **Esordio a 49 anni di emiparkinsonismo sinistro con ipostenia allo stesso emilato, il Sinemet, la bromocriptina e il metixene non avrebbero modificato il quadro; eseguiti TC cranio e scintigrafia con Tc99; comorbidità M. di Hodgkin esordita nello stesso anno regredita con terapia specifica; M. Di Basedow a 54 anni, poi persa al follow-up.**

Paziente M III, 1

- **Esordio a 42 anni** con affaticabilità ai 4 arti; dopo un anno ipotrofia distale agli AASS con fascicolazioni diffuse: EMG denotante sofferenza muscolare neurogena cronica diffusa e disomogenea compatibile con malattia del motoneurone. Perso al follow-up.

Paziente M III, 2

- **All'età di 65 anni 10 mesi esordio** di ipostenia alla mano sinistra con difficoltà nei movimenti fini; aggravamento progressivo con ipotrofia e fascicolazioni. A un anno dall'esordio, ipotrofia muscolare e fascicolazioni bilaterali AASS sinistra>destra con riflessi propriocettivi presenti bilateralmente sinistra>destra; fascicolazioni, ipotrofia e ipostenia AAll sinistra>destra, r. propriocettivi sinistra>destra; ricovero: EMG+PEM, RM rachide cervicale, spirometria, inizia Riluzolo. Successiva RM encefalo. **SOD1 negativo**. Due anni e cinque mesi dopo il ricovero difficoltà respiratorie notturne, OSAS. **Exitus a 77 anni** (tracheostomia e PEG)

Paziente F III, 3

- Comorbidità: DM tipo II e obesità.
- **Esordio a 66 anni** di impaccio nei movimenti fini di entrambe le mani, ingravescente; sei mesi dopo l'esordio, ricovero: ipostenia e ipotrofia distali AASS soprattutto a destra, ipostenia bilaterale soprattutto distale AAll; EMG e VCM+VCS, rachicentesi, RM e TC rachide cervicale, ecografia addome e tiroide. Successiva biopsia n. motorio muscolo gracile al San Raffaele, ndr, ciclofosfamide (67 aa). Deficit deambulazione e severa ipostenia ai 4 arti (68 aa). **Exitus a 69 anni dopo un mese dalla tracheostomia.**

Paziente M III, 4

- Comorbidità: tabagismo, dislipidemia, steatosi epatica, ateromatosi carotidea e periferica polidistrettuale.
- **Esordio a 70 anni 2 mesi** con disfagia per liquidi e solidi, fascicolazioni lingua e cingolo scapolo omerale, r. propriocettivi vivaci; sei mesi più tardi ipostenia mano destra. Ricovero in Neurologia a 70 anni 10 mesi, diagnosi SLA con **presenza in eterozigosi della mutazione del TARDBP in A382T, negativo per C9ORF72, ATXN2. Exitus a 72 anni.**