SLA: UNA PATOLOGIA MULTIFATTORIALE?

Presentazione dei risultati di uno studio condotto nella provincia di Roma

MALATTIE RARE E DISABILITÀ
"Siamo Rari... ma Tanti"

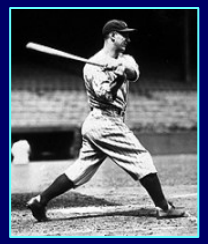
Seconda Giornata Europea delle Malattie Rare - 27 febbraio 2009

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini - Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 - Roma

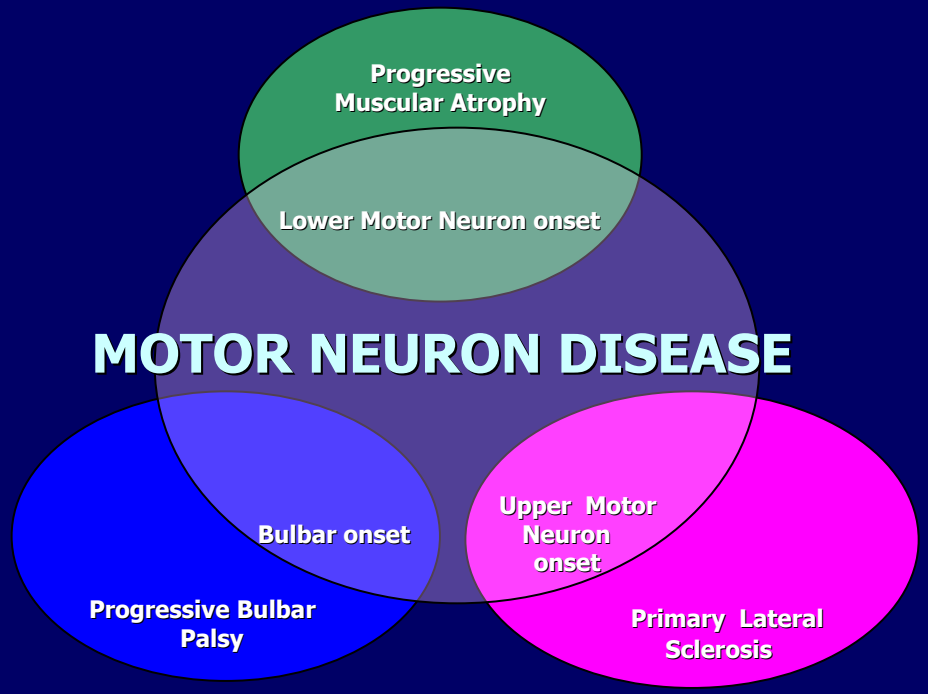
Dr. Alessandra Binazzi

SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)

(o **Malattia di Charcot** o di **Lou Gehrig**)

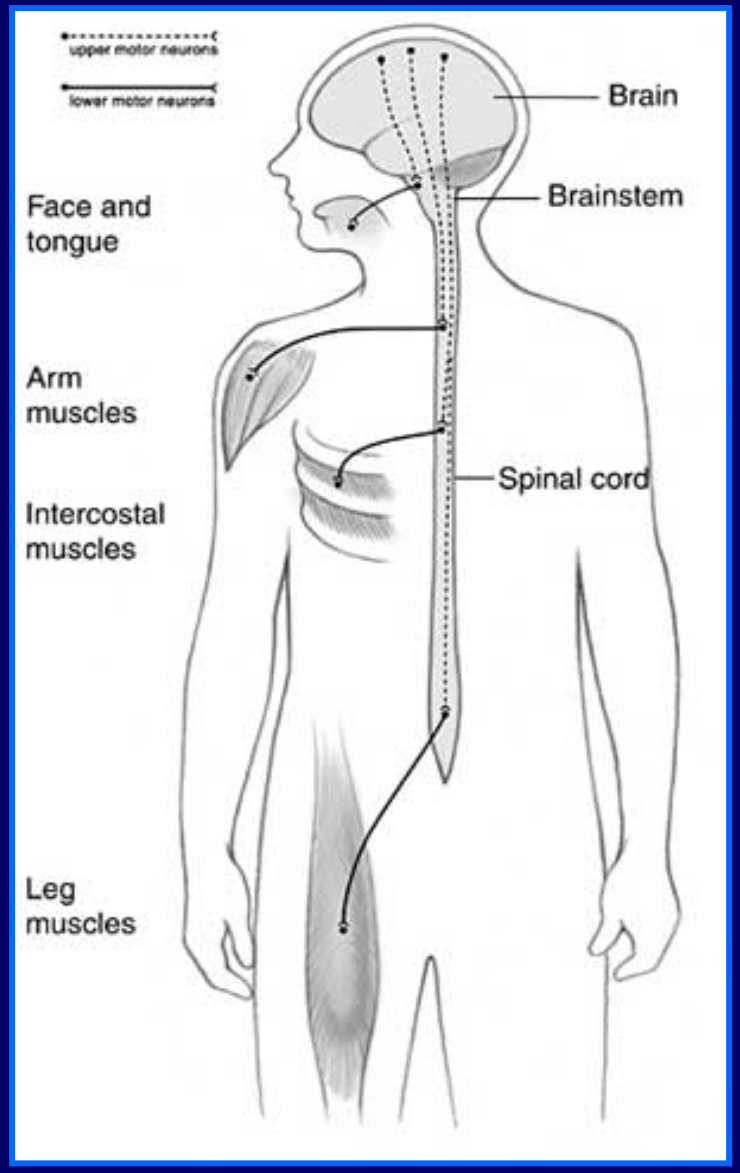


- ✓ Degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici del midollo spinale e del bulbo
- ✓ Fascicolazioni, atrofia muscolare ingravescente, paraparesi spastica, disartria, difficoltà a masticare ed ingoiare, disturbi respiratori e sincope cardiaca
- ✓ Insieme alle sindromi correlate (Atrofia Muscolare Progressiva, Sclerosi Laterale Primaria e Paralisi Bulbare Progressiva) va sotto il nome di **"Malattia del Motoneurone"**



Forma spinale

All'esordio mostra coinvolgimento dei motoneuroni in una o più delle 3 regioni (cervicale, toracica, lombosacrale) del midollo spinale



Forma bulbare

All'esordio mostra disartria e/o disfagia e colpisce i motoneuroni localizzati nella regione bulbare del tronco cerebrale che controllano i muscoli della masticazione, della deglutizione e della parola

Brooks BR et al. *World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. **Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord** 2000;1:293-9

DATI EPIDEMIOLOGICI

- Forme **sporadiche** e **familiari** (5-10%), di cui il 20% legato a mutazioni del gene per la Superossido-dismutasi 1 (SOD-1)
- **Sex ratio** 1.4:1.0 (ma sta cambiando negli ultimi anni)
- **Incidenza**: 1-3/100,000
- **Prevalenza**: 5-9/100,000
- **Tassi di sopravvivenza**: il 50% varia da 27 a 49 mesi dall'esordio dei sintomi (descritti alcuni casi con sopravvivenza di 12-15 anni nelle classi d'età più avanzate)

DISEGNO DELLO STUDIO

- **Studio caso-controllo**: confronto tra un gruppo di casi (*affetti dalla malattia di interesse*) e un gruppo di controlli (*senza la malattia di interesse*); in ciascuno dei due gruppi è valutata la proporzione di esposti all'ipotetico fattore di rischio

- **77 casi** e **185 controlli**; casi considerati "in toto" e separatamente rispetto alle forme cliniche (44 spinali e 32 bulbari, 1 missing)

- Arruolamento (17/01/2005-06/07/2006) presso 4 centri specialistici di Roma:
  - Dipartimento Scienze Neurologiche, Policlinico "Umberto I", Università di Roma "Sapienza"
  - Clinica Neurologica Ospedale "S. Eugenio", Università di Roma "Tor Vergata"
  - Servizio Neurofisiopatologia, Dipartimento Neuroscienze, Ospedale "S. Camillo", Roma
  - Dipartimento Scienze Neurologiche Ospedale "S.Andrea", II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Roma "Sapienza"

- Questionari somministrati ai soggetti o parenti (in caso di pz SLA disartrici)

- Consenso informato scritto

METODOLOGIA

- **Classi d'età**: <55 anni, 55-65 anni, >65 anni
- **Titolo di studio**: basso (<5 anni), medio (5-13 anni), alto (>13 anni)
- **Servizio militare**: esercito, aeronautica, marina
- **Fumo**: mai/fumatore/ex-fumatore; n° pack-years: <24.75; ≥24.75 (cut-off alla mediana)
- **Consumo di alcool**: mai, raro (<1 bicchiere/die), frequente (≥1 bicchiere/die)
- **Attività fisica pesante**: sforzi e sollevamenti di carichi pesanti (età, frequenza e durata)
- **Sport**: livello (professionistico, amatoriale) e disciplina (calcio, atletica, tennis, ginnastica e 'altri')
- **Durata attività sportiva**: prodotto degli anni di attività con le ore frequenza settimanale: <37.5 anni; ≥37.5 anni (cut-off alla mediana)
- **Integratori alimentari**: aminoacidi, vitamine, sali minerali (età, frequenza e durata)
- **Dieta:** latte, prodotti caseari, carne, pesce, insaccati, cereali, legumi, verdure, frutta, succhi di frutta, grassi e condimenti, cibi in scatola, acqua del rubinetto o imbottigliata (consumo giornaliero/settimanale vs consumo raro/assente)

METODOLOGIA

- **Residenza** in prossimità di aree rurali o industriali: proxy di esposizione ambientale
- **Attività occupazionali** [1)] codificate secondo criteri standardizzati usati in epidemiologia occupazionale
- **Traumi** [2)]**:**
  1. almeno 1 trauma vs nessuno
  2. n° traumi (1, >1) vs nessuno
  3. sedi (testa, arti superiori, arti inferiori, tronco)
  4. età all'ultimo trauma alla testa (<30 aa; 30-40 aa; >40 aa)
  5. anni trascorsi dall'ultimo trauma alla testa (≤10 aa; 11-30 aa; >30 aa)
  6. traumi alla testa vs traumi alla testa + altre sedi
- **Estimatori epidemologici**:
  - ✓ OR di Mantel-Haenszel aggiustati per sesso ed età con rispettivi intervalli di confidenza al 90%
  - ✓ valori espressi come medie ± deviazione standard (S.D.)
  - ✓ software utilizzato: STATA (http://www.stata.com)

1) Costa G et al. *Mortalità per Professioni in Italia negli anni '80*. **Collana Quaderni ISPESL**, Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato 1995
2) Chen H et al. *Head injury and amyotrophic lateral sclerosis*. **Am J Epidemiol** 2007;166:810-6

Table II. Familial history of ALS and other neurodegenerative disorders, life-style factors and occupational history.

	Cases[3] ($n=77$)	Spinal ($n=44$)	Bulbar ($n=32$)	Controls ($n=185$)
	n	*n*	*n*	*n*
Familial history of ALS				
no	70	40	29	185
yes	7	4	3	0
Familial history of other neurodegenerative disorders				
no	66	39	26	169
yes	11	5	6	16
OR_{MH} (90% CI)	1.58 (0.74-3.37)	1.37 (0.52-3.59)	2.43 (0.95-6.18)	–
Smoking habits				
never	27	19	8	87
former	17	16	16	51
OR_{MH} (90% CI)	1.72 (0.86-3.44)	0.99 (0.50-1.96)	4.55 (1.72-12.08)	–
current	33	9	8	47
OR_{MH} (90% CI)	1.30 (0.71-2.37)	0.81 (0.39-1.69)	2.68 (1.00-7.20)	–
N° of pack-year[4]				
never	27	19	8	87
<24.75	20	11	9	53
OR_{MH} (90% CI)	1.21 (0.66-2.21)	0.93 (0.47-1.81)	1.80 (0.70-4.63)	–
≥24.75	27	13	13	45
OR_{MH} (90% CI)	1.19 (0.65-2.16)	0.54 (0.23-1.28)	2.62 (1.17-5.91)	–
Dietary habits				
Cold cuts				
no	28	17	11	89
yes	49	27	21	96
OR_{MH} (90% CI)	1.94 (1.18-3.19)	1.60 (0.88-2.91)	1.94 (1.01-3.71)	–
Vegetables				
no	9	4	5	6
yes	68	40	27	179
OR_{MH} (90% CI)	0.26 (0.10-0.69)	0.37 (0.12-1.18)	0.24 (0.08-0.69)	–
Occupational history				
Building and construction sector of economic activity				
no	70	38	31	179
yes	7	6	1	6
OR_{MH} (90% CI)	2.06 (0.74-5.78)	3.01 (1.01-8.99)	0.75 (0.12-4.46)	–
Exposure to building and construction materials				
no	72	40	31	182
yes	5	4	1	3
OR_{MH} (90% CI)	4.41 (0.98-19.84)	5.27 (1.15-24.12)	2.08 (0.28-15.03)	–
Exposure to metals and metal fumes				
no	68	36	31	178
yes	9	8	1	7
OR_{MH} (90% CI)	1.83 (0.81-4.14)	2.94 (1.20-7.21)	0.60 (0.11-3.21)	-

[3]Information regarding clinical onset of ALS is missing for one case.
[4]For three former smokers (one spinal and two bulbar) information about the number of pack-years was missing.

Table IV. Head injuries.

	Cases[6] ($n=77$)	Spinal ($n=44$)	Bulbar ($n=32$)	Controls ($n=185$)
	n	*n*	*n*	*n*
Head				
no	61	35	25	162
yes	16	9	7	23
OR_{MH} (90% CI)	0.54 (0.79-3.00)	1.45 (0.66-3.16)	2.01(0.83-4.89)	-
N° of injuries				
0	61	35	25	162
1	15	9	6	23
OR_{MH} (90% CI)	1.45 (0.74-2.86)	1.45 (0.66-3.16)	1.70 (0.67-4.32)	
0	61	35	25	162
>1	1	0	1	0
OR_{MH} (90% CI)	–	–	–	–
Years since last injury[7]				
never injured	61	35	25	162
≤10	4	2	2	7
OR_{MH} (90% CI)	2.23 (0.67-7.44)	1.88 (0.44-8.01)	3.42 (0.57-20.31)	–
never injured	61	35	25	162
11-30	5	1	4	9
OR_{MH} (90% CI)	1.40 (0.43-4.55)	0.41 (0.06-2.93)	3.51 (1.03-11.95)	–
never injured	61	35	25	162
>30	6	5	1	7
OR_{MH} (90% CI)	1.39 (0.52-3.76)	2.16 (0.73-6.40)	0.60 (0.08-4.11)	–
Age at last injury[2]				
never injured	61	35	25	162
<30	4	4	0	3
OR_{MH} (90% CI)	5.77 (0.80-41.80)	7.13 (1.34-37.94)	–	
never injured	61	35	25	162
30-40	5	2	3	1
OR_{MH} (90% CI)	14.2 (1.04-194.42)	7.11 (0.61-83.13)	17.4 (1.70-178.5)	
never injured	61	35	25	162
>40	6	2	4	19
OR_{MH} (90% CI)	0.69 (0.30-1.60)	0.42 (0.12-1.48)	1.26 (0.42-3.80)	–
Involvement of other sites				
never injured	61	35	25	162
head only	11	6	5	12
OR_{MH} (90% CI)	2.01 (0.86-4.65)	1.90 (0.70-5.13)	2.90 (0.94-8.95)	
never injured	61	35	25	162
Head+other sites	5	3	2	11
OR_{MH} (90% CI)	1.06 (0.39-2.90)	1.05 (0.33-3.33)	1.12 (0.28-4.49)	–

[6]Information regarding clinical onset of ALS is missing for one case.
[7]Information missing for one spinal case.

FATTORI DI RISCHIO E FORME CLINICHE

- ✓ **Familiarità per SLA**
- ✓ **Pattern di esposizione di forme bulbari e spinali di vita:**
  - ⇢ dilizia, a metalli e
  - ⇢ sigarette), dieta
- ✓ **Tra**
  - ⇢
  - ⇢ **esordio bulbare**: età all'ultimo trauma 30-40 aa; tempo trascorso dall'ultimo trauma: 11-30 aa

La diversità dei pattern di esposizione tra SLA spinale e bulbare suggerisce che in futuro la ricerca epidemiologica consideri le due forme come patologie separate

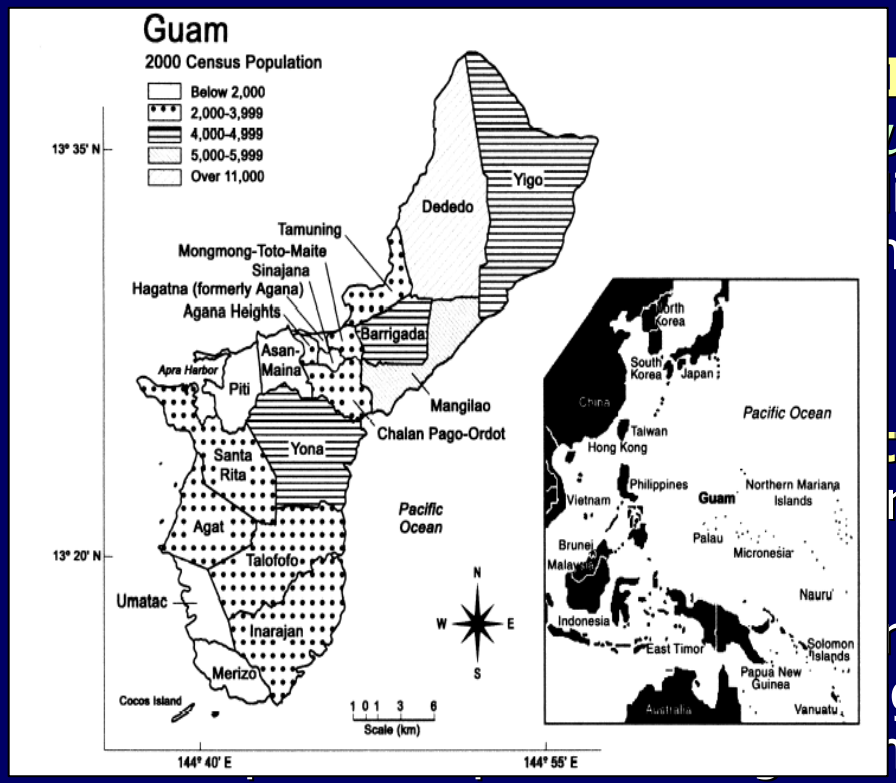
FATTORI GENETICI E AMBIENTALI: il dibattito sull'eziopatogenesi della SLA

- ✓ **Mutazioni Cu/Zn – SOD1**
- ✓ **Eccitotossicità da Glutammato**
- ✓ **"Geni maggiori"** (ALS1, ALS2, ALS3, ALS4, ALS5)
- ✓ **"Geni di suscettibilità"** (IF, ApoE, CNTF, CYP2D6, APEX, PON1)

- ✓ **Stili di vita** (fumo, dieta)
- ✓ **Traumi**
- ✓ **Attività fisica pesante**
- ✓ **Calcio professionistico**
- ✓ **Integratori alimentari**

- ✓ **ELF**
- ✓ **Metalli pesanti** (piombo, mercurio, manganese e selenio, alluminio, calcio, cadmio)
- ✓ **Lavorazione pelli e solventi**
- ✓ **Agricoltura: ruolo dei pesticidi**
- ✓ **Cianobatteri**

L'IPOTESI AMBIENTALE:
il cluster del Pacifico Occidentale



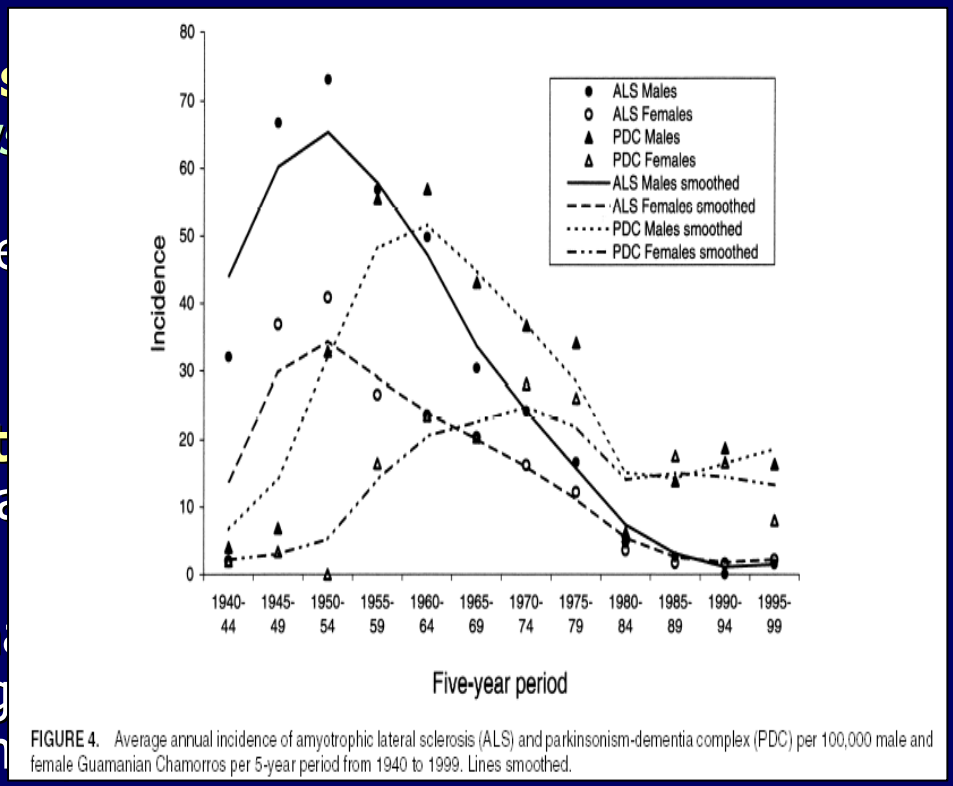


FIGURE 4. Average annual incidence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and parkinsonism-dementia complex (PDC) per 100,000 male and female Guamanian Chamorros per 5-year period from 1940 to 1999. Lines smoothed.

Cox PA et al. *Biomagnification of cyanobacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam*. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003 Nov 11;100(23):13380-3

CALCIO PROFESSIONISTICO: un fattore di rischio per la SLA?

Dei 77 casi, 13 sono stati calciatori, di cui **2** a livello professionistico

CASO 1

- ✓ spinale
- ✓ età esordio: 70 aa
- ✓ età diagnosi: 70 aa
- ✓ età all'ultimo trauma cranico: <30 aa
- ✓ allenamenti: dai 16 ai 45 aa (a livello professionistico dai 16 ai 19 aa)
- ✓ frequenza media: 2-7 h/sett

CASO 2

- ✓ bulbare
- ✓ età esordio: 53 aa
- ✓ età diagnosi: 56 aa
- ✓ età all'ultimo trauma cranico: <40 aa
- ✓ anni trascorsi dall'ultimo trauma cranico: <30
- ✓ allenamenti: dai 13 ai 50 aa (a livello professionistico dai 13 ai 39 aa)
- ✓ frequenza media: 2 h/sett
- ✓ corteccia surrenale, Micoren

CALCIATORI ED EX-CALCIATORI (coorte 24,000 soggetti; serie A, B, C)

Decessi osservati e attesi per causa di morte (1960-1996)

Cause of death	Obs.	Expected	SPMR	95% CI
All causes	350	350.00	100	–
Infectious diseases	1	2.50	40	6–264
Malignant neoplasms	126	112.78	111	97–128
Immunity disorders[a]	10	6.08	165	93–291
Diseases of the nervous system	13	6.05	215	127–364
Motor neuron disease[b]	8	0.69	1158	672–1998
Other diseases	5	5.36	93	30–218
Diseases of the circulatory system	77	[illegible]	83	69–100
Diseases of the respiratory system	[illegible]			
Diseases of the digestive system				
Diseases of the genitourinary system				
Ill-defined conditions				
Other diseases				
Violences				

[a]All the 10 cases are AIDS.
[b]All the 8 cases are amyotrophic lateral

- **Il numero di decessi per SLA nella stessa coorte di calciatori è salito a 16 nel 2004**
- **Al 23/10/2007 sono stati riportati 42 decessi tra i calciatori professionisti italiani (ANSA)**
- **Squadre di provenienza: Torino, Sampdoria, Pisa, Genoa e Fiorentina**

Belli S, Vanacore N. *Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease?* **Eur J Epidemiol** 2005;20(3):237-42

CALCIATORI ED EX-CALCIATORI (coorte 7,325 SOGGETTI, serie A, B)

Casi incidenti SLA: **5** vs 0.77 attesi, SMR **6.5** (1970-2001)

Table 1 *SMRs by age classes*

Age classes	Expected cases	Observed cases
15–49	0.53	4
50–69	0.24	

Table 2 *SMRs by pe*

Years	Expected
1970–1979	0.04
1980–1989	0.14
1990–2001	0.59

Table 3 *SMR by playing position*

Playing position	Expected cases	Observed cases	SMR	95% CI

- **La coorte è stata aggiornata al 2006: si è passati da 5 a 8 casi (vs 1.24 attesi)**
- **Il rischio è rimasto invariato rispetto al dato dello studio precedente**
- **Il numero di casi incidenti potrebbe essere sottostimato, in quanto lo studio ha escluso le serie C1 e C2, incluse invece nello studio di mortalità**
- **6 degli 8 casi sono centrocampisti**

Chio A et al. *Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players*. **Brain** 2005 Mar;128(Pt 3):472-6

Caratteristiche clinico-epidemiologiche del cluster dei calciatori: SLA malattia professionale?

- Elevata e inattesa frequenza di SLA tra i calciatori professionisti italiani (mortalità e incidenza)
- Rischio di mortalità per SLA tra i calciatori professionisti italiani circa **30 volte superiore rispetto alla popolazione generale**
- Segnalazione casi dalla metà degli anni '80, apparentemente in crescente aumento
- **Forma giovanile** prevalente: meccanismo neurodegenerativo accelerato
- **Forma bulbare** (più aggressiva) maggiormente rappresentata nella coorte dei calciatori italiani (3/5 = 60%) rispetto alla popolazione generale (25%)
- Possibile relazione tra **numero di anni di professionismo** e rischio di SLA
- Frequenza di SLA maggiore per i **centrocampisti** (maggior sforzo fisico?)
- **Casi sporadici**: eventuale interazione di fattori genetici e ambientali in soggetti geneticamente suscettibili
- Studi di coorte analoghi su **1,700 ciclisti** (1945-2001) e **1,971 giocatori di basket** (1980-2003) in attività: nessun caso incidente di SLA; studio in corso su **40,000 giocatori di rugby**

Quotidiano Milano — CORRIERE DELLA SERA — 05-SET-2008
Diffusione: 680.130 — Lettori: 2.722.000 — Direttore: Paolo Mieli — da pag. 64

Incontro con Borgonovo

Il calciatore malato di Sla «Così lotto per vivere»

L'ex attaccante di Fiorentina e Milan ha scelto di raccontare il suo dramma: «Ho aperto una Fondazione, cerco soldi per la ricerca. Magari salta fuori la penicillina del 2008»

«Io, Borgonovo, malato di Sla lotto per vivere»

Quotidiano Roma — la Repubblica — 06-SET-2008
Diffusione: 627.157 — Lettori: 2.991.000 — Direttore: Ezio Mauro — da pag. 57

Il calcio torna nell'incubo Sla Cannavaro: "Abbiamo paura"

Emozione per Borgonovo: un'amichevole per lui

Guariniello: "Altri sport sono meno colpiti. Ma a noi serve più collaborazione"

BENEDETTO FERRARA

Un incubo. Di quelli che ti rovesciano lo stomaco. Il calcio torna a fare i conti con le sue paure, quelle che non spariscono mai, che sono sempre lì, anche quando non ne se parla, anche quando si prova a fare finta di niente. Ma l'incubo ritorna. Ed è sempre lo stesso: la peste del pallone, la Sla, o morbo di Gehrig, dal nome del giocatore di baseball americano morto nel '41 a soli 38 anni. E' il caso di Stefano Borgonovo, ex attaccante di Milan e Fiorentina (che giocheranno mercoledì una partita per lui e per finanziare la ricerca), a riaprire la porta sul precipizio. «C'è strizza». La reazione dell'ambiente calcio è perfettamente sintetizzata dalle parole di Angelo Peruzzi, collaboratore di Lippi, che ha appena visto le immagini di Borgonovo, ragazzo di 44 anni oggi immobilizzato su un letto dalla sclerosi laterale amiotrofica, malattia che ti corrode il sistema nervoso, te lo mangia, paralizzandoti fino alla morte. Borgonovo, dopo una lunga riflessione, ha deciso di uscire allo scoperto nel nome della ricerca.

Nessuno sa ancora come curare questa malattia. L'ex giocatore del Milan dice che il calcio non c'entra. Ma i dati parlano di un'incidenza su giocatori ed ex giocatori di pallone superiore sei volte e mezzo alle cifre dei malati che non hanno mai praticato questo sport. sati, naturalmente, sono i farmaci, sul cui abuso dagli anni settanta in poi si continua a discutere, anche nelle aule dei tribunali. Dal ritiro azzurro parla anche Cannavaro: «Guardando le statistiche certo che c'è da preoccuparsi, anche se io non credo che dipenda dall'uso dei farmaci». «Ma il fatto che questa malattia colpisca più frequentemente i calciatori ci fa drizzare le antenne. Spero solo che si possa trovare una cura», aggiunge Buffon. «Abbiamo fatto un confronto con ciclisti e giocatori di pallacanestro — spiega Guariniello — e tra questi non si è registrato alcun caso di Sla. Da parte del calcio servirebbe però maggior collaborazione».

Le ipotesi sono tante: l'uso di sostanze dopanti, i microtraumi, le eventuali sostanze tossiche usate per il mantenimento dei campi. Ma nel frattempo in circolo restano solo paura e dolore per la storia di Borgonovo. Da Lippi ad Ancelotti, da tutto il clan azzurro («vedere Stefano così è stata una fitta al cuore» dice Ciro Ferrara) agli antichi compagni dell'attaccante, il coro di solidarietà è forte. Così come sono intense e dure le parole di Claudia Beatrice, la figlia di Bruno: «Spero con tutto il cuore che Borgonovo sia il primo calciatore a guarire dalla Sla. Ma che si tratti di una fatalità non ci credo. Io il calcio non lo assolvo».

I principali casi di Sla nel calcio

- **Armando Segato** — Primo caso in Italia, ha giocato nella Fiorentina negli anni cinquanta/sessanta
- **Giorgio Rognoni** — Ha giocato nel Milan negli anni sessanta/settanta
- **Ernst Ockwirk** — Ha giocato nella Sampdoria negli anni cinquanta/sessanta
- **Narciso Soldan** — Ha giocato nel Milan e nell'Inter negli anni cinquanta
- **Guido Vincenzi** — Ha giocato nella Samp e nell'Inter negli anni cinquanta/sessanta
- **Piergiorgio Como** — Ha giocato nell'Atalanta e nel Como negli anni sessanta
- **Albano Canazza** — Ha giocato nel Como negli anni ottanta
- **Adriano Lombardi** — Ha giocato nell'Avellino negli anni settanta
- **Gianluca Signorini** — Ha giocato nella Roma e nel Genoa negli anni ottanta/novanta
- **Stefano Borgonovo** — Ha giocato nel Como, nella Fiorentina e nel Milan negli anni ottanta/novanta

L'INCHIESTA DI GUARINIELLO

43 casi di Sla nel calcio italiano su 30 mila atleti monitorati

L'inchiesta di Guariniello ha accertato 43 casi di Sla nel calcio italiano (lo staff del magistrato torinese ha monitorato 30.000 atleti): molto più rispetto ai 6 casi ogni 100.000 nella popolazione. Tra i calciatori colpiti da Sla ci sono anche Cucchiaroni, Ocwirk e Vincenzi, tutti alla Sampdoria nel 1958-59. T… casi, ma in periodi diversi… anche nel Como, con Pier… Corno, Adriano Lombardi… Albano Canazza. È morto… pure Fulvio Bernardini, az… negli anni '20-'30 e c.t. de… tra il 1974 e il 1977.

(22 giugno, 2007) Gazzetta dello Sport
Purtroppo si allunga la lista dei calciatori vittime di una malattia che non lascia scampo

Morbo di Gehrig Altri tre casi

Colpito un ex centravanti della serie A degli anni Ottanta e Novanta

Reflection & Reaction

The sinister side of Italian soccer

Although conclusive scientific evidence of a link between amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and soccer is lacking, new cases of the disease in soccer players are reported every month in Italian newspapers. The most high-profile fatality was that of Gianluca Signorini, a defender for Parma, Rome, and Genoa, who died in November 2002.

Aside from the sensationalism of the mass media, the Turin magistrate Raffaele Guariniello opened an inquiry in 1999 to investigate the high incidence of ALS and other diseases—such as liver tumours and leukaemia—in retired soccer players who played for top Italian clubs. Of 24 000 Italian soccer professionals who played between 1960 and 1997, eight have died from ALS. The number of cases expected in this number of people in the general population is 0·61, which indicates a ten-fold increase in risk in soccer players. The details of any current cases of ALS, diagnosed since 1997, are protected under pretrial investigation secrecy but, according to the newspapers, the number of players who have died or are affected by ALS is now more than 30. The other peculiarity of ALS in Italian soccer players is that age at disease onset is in the 40s or even earlier, whereas symptoms would typically appear in the mid 60s.

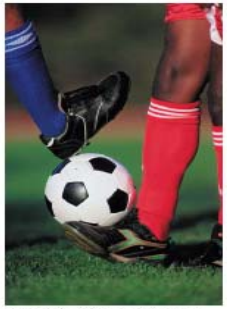
While we wait for the results of epidemiological studies in Italy, which have prompted similar studies in other European countries, it is scientifically and ethically important to speculate on the reasons for this unexpected disease risk. The potential link between ALS and soccer might offer new perspectives on the cause of this disease. The elucidation of the underlying mechanisms and cause of ALS is of overwhelming importance for finding new effective treatments.

To date, the risk factors for ALS that are supported by epidemiological observations are age, family history, male sex, and geographical clustering in the western Pacific.[1] Many environmental risk factors have also been proposed, such as exposure to metals and agricultural chemicals, rural residence, trauma, and strenuous physical activity,[2] although the available evidence is weak. Trauma and strenuous physical activity, in addition to a putative role of drug abuse that has not yet been thoroughly investigated, are suspected as possible causes of ALS in soccer professionals.

Why should soccer players be more prone to ALS? Previous studies have reported that reactive oxygen species (ROS) are generated during exercise, although most evidence for this is indirect.[3] In soccer players, an increased production of ROS may result from the combination of strenuous exercise with other factors. For example, dietary habits (eg, intake of oxidants, antioxidants, and other dietary supplements), use of drugs (many of which are pro-oxidant), and ischaemia followed by reperfusion (either due to microtraumas or to prolonged anaerobic activity followed by sudden reoxygenation) could be additional sources of oxidative stress.

The available evidence indicates that oxidative injury is one of many causative factors in several neurodegenerative diseases, including ALS. The CNS is particularly sensitive to oxidative stress for two reasons; high content of easily oxidized substrates and an inherently high production of ROS during high respiratory activity and during neurochemical reactions such as dopamine oxidation. Furthermore, metal ions, which facilitate the production of ROS, accumulate in the CNS. Oxidative stress can have detrimental effects via several interacting mechanisms, such as direct damage to crucial molecular species, increase in intracellular free calcium ions, and release of excitatory amino acids. In light of this, neuronal loss in patients with ALS might result from a complex interplay of excitotoxic stimulation, genetic factors, and dysfunction of crucial proteins and organelles (eg, mitochondria), all of which may result from oxidative stress.[4]

In ALS, the neurotoxic effect of increased ROS production seems not to be simply mediated by damage to neurons but may also involve altered function of non-neural cells. "Non-cell autonomous" death of neurons is induced by the pro-oxidant activity of a mutant form of copper/zinc superoxide dismutase (SOD) 1 in patients with familial ALS, which supports a crucial role of glia in the pathogenesis of ALS.[5,6] Several findings indicate that neuroinflammatory processes mediate ALS pathogenesis and markers of neuroinflammation, such as concentrations of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E_2, are substantially increased in ALS.[7,8] If activated glial cells participate directly in the death of motor neurons in ALS, chronic use of anti-inflammatory drugs should prevent this damage in soccer players as well as in other professional sportspeople. However, the misuse of anti-inflammatory drugs could lead to chronic inhibition of glial activation. The loss of such a physiological defence strategy may eventually contribute to pathogenetic cascades of events. Induction of protective metabolic pathways (eg, induction of molecules involved in the antioxidant defence, such as redox-sensitive transcription factors) may lead to activation of "suicide" events such as apoptosis. Indeed, evidence of the occurrence of



Putting the boot in: soccer linked to ALS?

apoptotic death of neurons in ALS is accumulating,[11] but the association between inflammatory response,

Simone Beretta, Maria Teresa Carrì, Ettore Beghi, Adriano Chiò, Carlo Ferrarese

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION®
VOL. 20, NO. 4, 2004, 505–508
0300-7995
doi:10.1185/030079904125003296
© 2004 LIBRAPHARM LIMITED

COMMENTARY

Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection?

Ornella Piazza[1,2], Anna-Leena Sirén[1] and Hannelore Ehrenreich[1]

[1]*Max-Planck-Institute for Experimental Medicine Goettingen, Germany*

[2]*University of Naples 'Federico II' School of Medicine, Italy*

doi:10.1093/brain/awh426 *Brain* (2005), **128**, 451–453

Scientific Commentary

Trouble on the pitch: are professional football players at increased risk of developing amyotrophic lateral sclerosis?

Ammar Al-Chalabi, P. Nigel Leigh

ELSEVIER

Parkinsonism and Related Disorders xx (xxxx) 1–3

Parkinsonism & Related Disorders

www.elsevier.com/locate/parkreldis

Case report

Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player

Nicola Vanacore [a,*], Alessandra Binazzi [b], Marco Bottazzi [c], Stefano Belli [d]

[a] *National Centre of Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, National Institute of Health, Via Giano Della Bella, 34, 00161 Rome, Italy*
[b] *Unit of Toxicology and Biomedical Sciences, National Agency for New Technologies, Energy and the Environment, Rome, Italy*
[c] *Department of Legal Medicine, Patronato INCA, Rome, Italy*
[d] *Department of Environment and Primary Prevention, National Institute of Health, Rome, Italy*

Received 6 October 2005; received in revised form 16 November 2005; accepted 23 November 2005

FATTORI DI RISCHIO IN GIOCATORI GENETICAMENTE SUSCETTIBILI

- **Farmaci antiin**
- **Pesticidi sui c**
- **Traumi**
- **Colpi di testa**
- Elevata esposi
  coinvolgimento
  SLA che potreb
  suscettibili - da a
- Le sostanze dopanti usat cori sono le stesse impiegate nei trials clinici sui pz SLA (G -1, **Creatina, BCAA**)
- Il trial con utilizzo di **BCAA** (Leucina, Isoleucina) è l'unico che ha dato risultati negativi, con un aumento mortalità dei pz SLA

IPOTESI:

1. Il tessuto cerebrale è il secondo dopo quello muscolare dove il metabolismo dei BCAA è maggiore
2. Competizione dei BCAA (alte dosi) con gli aminoacidi aromatici nel passaggio attraverso la BEE
3. Alterazione della disponibilità di aminoacidi e delle vie biochimiche in cui sono coinvolti
4. Danno eccitotossico (i BCAA contribuiscono in maniera determinante alla sintesi del glutammato nel SNC)
5. Danno neuronale - insorgenza della SLA

RECENTI FRONTI DI RICERCA E TERAPIA

- Processi infiammatori e alterazioni del **sistema immunitario** (attivazione complemento, microglia)
- **"Bad neighbourhood theory"**: tossicità dei mutanti SOD1 nell'ambiente intercellulare (diretta o mediata da cellule immunitarie)
- **Studi multicentrici**: European Registry of ALS (EURALS)
- **Studi di epidemiologia genetica** (studi sui gemelli)
- **Riluzolo** (inibitore rilascio presinaptico di glutammato): leggero aumento della sopravvivenza di 2-3 mesi dalla diagnosi, dopo un trattamento di circa 12-18 mesi
- In sperimentazione: **cellule staminali autologhe**; **sali di litio**

SLA:
una patologia multifattoriale

- Interazione gene-ambiente: uno specifico fattore ambientale modifica il rischio per la malattia in soggetti geneticamente suscettibili
- Ogni gene/mutazione coinvolto nella SLA può rispondere a diversi fattori ambientali
- La casistica rilevata tra i calciatori professionisti italiani è probabilmente uno dei più grandi cluster mai descritti e rappresenta un'occasione unica per capire le cause della SLA
- Studio delle influenze ambientali sulla patologia per ottenere ulteriori spiegazioni sull'eziopatogenesi e implementare misure di prevenzione efficaci nei soggetti a rischio

Amyotrophic Lateral Sclerosis.
2008, 1–10, iFirst article

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

An exploratory case-control study on spinal and bulbar forms of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Rome

ALESSANDRA BINAZZI[1], STEFANO BELLI[2], RAFFAELLA UCCELLI[3], MARIA TERESA DESIATO[4], IRENE FIGÀ TALAMANCA[5], GIOVANNI ANTONINI[6], FABIO M. CORSI[7], CIRIACO SCOPPETTA[7], MAURIZIO INGHILLERI[8], FRANCESCO E. PONTIERI[6], NICOLA VANACORE[9] & ALS ROME GROUP*

[1]*Epidemiology Unit, Department of Occupational Medicine, Italian National Institute for Occupational Safety and Prevention,* [2]*Department of Environment and Primary Prevention, Istituto Superiore di Sanità,* [3]*Department of Biotechnologies, Agro-Industry and Health Protection, Italian National Agency for New Technologies, Energy and the Environment,* [4]*Neurologic Clinic, 'Tor Vergata' University, S. Eugenio Hospital,* [5]*Department of Animal and Human Biology, 'Sapienza' University,* [6]*Department of Neurological Sciences, 'Sapienza' University, S. Andrea Hospital,* [7]*Department of Neurological Sciences, S. Camillo Hospital,* [8]*Department of Neurological Sciences, 'Sapienza' University, Umberto I Hospital, and* [9]*National Centre for Epidemiology, Surveillance and Health Promotion, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

*ALS Rome Group: Pierluigi Altavista[3], Marina Mastrantonio[3], Cesare Iani[4], Dario Benincasa[6], Arianna Fornasiero[6], Ludovico Lispi[7], Chiara Marini Bettolo[8], Francesca Galeotti[8]