

Sesja 9. Choroby neuronu ruchowego

Przewodniczą: prof. Hubert Kwieciński, dr hab. Agnieszka Słowik

Genetyka stwardnienia bocznego zanikowego

Agnieszka Słowik, Aleksandra Golenia 60

Rozpoznawanie SLA: aktualne kryteria diagnostyczne

Halina Grzelec 61

Klasyczne SLA i inne choroby neuronu ruchowego

Barbara Tomik 62

Leczenie SLA

Andrzej Opuchlik 63

Genetyka stwardnienia bocznego zanikowego

Agnieszka Stowik, Aleksandra Golenia

Klinika Neurologii UJ CM w Krakowie

Stwardnienie boczne zanikowe (SLA, *sclerosis lateralis amyotrophica*) należy do chorób zwyrodnieniowych (neurodegeneracyjnych) układu nerwowego. W większości przypadków SLA występuje sporadycznie. Postaci rodzinne SLA to 5 do 10% przypadków, dziedziczone są głównie autosomalnie dominująco, rzadziej autosomalnie recesywnie lub są sprzężone z chromosomem X [2]. Jak dotąd zidentyfikowano zaledwie 25% genów, które są odpowiedzialne za występowanie postaci rodzinnych. Wśród postaci rodzinnych dziedziczonych autosomalnie dominująco w 15–20% przypadków występuje mutacja genu dysmutazy ponadtlenkowej miedziowo-cynkowej (SOD1). Zidentyfikowano dotychczas ponad 130 mutacji tego genu. Gen SOD1 jest enzymem antyoksydacyjnym, występującym we wszystkich komórkach eukariotycznych organizmów. Bierze udział w usuwaniu anionorodnika ponadtlenkowego przez przekształcenie go do nadtlenku wodoru, który następnie jest rozkładany przez peroksydazę glutationu lub katalazę do wody i tlenu. Gen SOD1 jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 21 (21q22.1), składa się z 5 egzonów i koduje białko o długości 153 aminokwasów. Nie wyjaśniono jednoznacznie, w jaki sposób mutacje genu SOD1 prowadzą do wystąpienia choroby. Determinują one wiek zachorowania, postać kliniczną oraz przebieg choroby i mogą występować z różną penetracją. Poza mutacjami genu SOD1 stwierdzono także związek rodzinnej postaci SLA z mutacjami innych genów, które występują rzadko (tab. 1).

Uważa się, że istotny wpływ na ryzyko wystąpienia sporadycznej postaci SLA ma współdziałanie czynników środowiskowych i genetycznych. Poszukiwanie genetycznych czynników ryzyka umożliwiają dwie metody: analiza znaczenia wybranych genów kandydatów (ang. *candidate gene approach*) i przeszukiwanie całego genomu w celu wykrycia genów ryzyka (GWAS, *genome-wide association study*). Pierwsza metoda polega na sprawdzeniu,

czy wybrany polimorfizm genu białka zaangażowanego w patofizjologię choroby częściej występuje u chorych w porównaniu z osobami zdrowymi z tej samej populacji, dobranymi pod względem płci i wieku. U chorych na SLA tylko w odniesieniu do kilku wariantów genetycznych uzyskiwano powtórzenie wyników pozytywnych w niezależnych populacjach. Ostatecznie jednak metaanalizy wyników wszystkich przeprowadzonych badań nie potwierdziły ich związku z ryzykiem choroby. Dotyczy to polimorfizmów genów paraoksonaz [4], VEGF, angiogeniny, hemochromatozy czy genu APEX.

W patogenezie SLA badano także rolę genu przeżycia neuronów ruchowych (SMN, *survival motor neuron*). Gen ludzki SMN jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 5 (5q13.3), występuje w postaci dwóch kopii: SMN1 w obszarze telomeru i SMN2 w obszarze centromeru. Homozygotyczna delecja genu SMN1 odpowiada za wystąpienie rdzeniowego zaniku mięśni, podczas gdy od liczby kopii genu SMN2 zależy stopień nasilenia objawów tej choroby. Badania wykazały, że typowa delecja genu SMN obserwowana w rdzeniowym zaniku mięśni nie występuje u chorych na SLA. Natomiast u chorych na SLA stwierdzano częściej nieprawidłową liczbę kopii genu SMN1 (jedna lub trzy kopie zamiast dwóch) w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 2,8; 95% CI: 1,8–4,4).

Od niedawna coraz większe zastosowanie w poszukiwaniu genetycznych czynników ryzyka ma przeszukiwanie całego genomu ludzkiego (GWAS) w celu wykrycia wariantów genetycznych odpowiedzialnych za to ryzyko. Wyniki pierwszego badania GWAS w SLA zostały opublikowane w *Lancet Neurology* w 2007 roku. W badaniu tym uczestniczyło 276 osób chorych na SLA i 271 zdrowych osób z grupy kontrolnej, wywodzących się z populacji amerykańskiej [1]. Przetestowano znaczenie ponad 550 000 polimorfizmów znacznikowych i wykazano, że 34 polimorfizmy mają wpływ na ryzyko choroby ($p < 10^{-4}$). Jednak po zastosowaniu korekty Bonferroniego wymaganej dla tego typu badań ($p < 10^{-6}$) żaden z tych polimorfizmów nie pozostał znamienny statystycznie [1]. Od tego czasu przeprowadzono jeszcze kilka badań przeszukiwania całego genomu ludzkiego w SLA, każde na stosunkowo niewielkiej liczbie uczestników. Badania te albo nie wykazały związku zachorowania na SLA z badanymi

Tabela 1. Postaci rodzinne SLA. Na podstawie: Wijesekera L.C., Leigh P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009; 4:3, modyfikacja własna

Typ rodzinnego SLA	Locus genu	Gen	Dziedziczenie	Postać
SLA1	21q	SOD1	AD	Klasyczna
SLA2	2q33	ALSIN	AR	Młodzieńcza
SLA3	18q21		AD	Klasyczna
SLA4	9q34	SETX	AD	Młodzieńcza, powolny przebieg
SLA5	15q15	Nieznany	AR	Młodzieńcza
SLA6	16q21	Nieznany	AD	Klasyczna
SLA7	20ptel-p13	Nieznany	AD	Klasyczna
SLA8	20q13.3	VAPB	AD	Różnorodna
SLA-FTD	9q21-q22	Nieznany	AD	Z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD)
SLA-FTD	9p21.3	Nieznany	AD	Z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD)
SLA	14q11.2	Angiogenin	AD	klasyczna
FTD (FTD3)	3	CHMP2B	AD	FTD (SLA)
SLA	1	TDP43	AD	SLA
LMND	2p13	DCTNI	AD	LMND

polimorfizmami, albo stwierdzenie takiej zależności nie zostało potwierdzone w badaniach replikacyjnych. Dopiero opublikowane w październiku 2009 roku badanie van Es i wsp. [3], w którym uczestniczyło łącznie 19 808 osób, potwierdziło w niezależnych populacjach znaczenie polimorfizmu rs12608932 ($p = 2,53 \times 10^{-14}$) jako czynnika ryzyka SLA. Polimorfizm ten jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19 (19p13.11) w genie UNC13A. Gen ten koduje białko biorące udział w procesie ekscytotoksyczności zależnej od glutaminianu. Dodatkowo udokumentowano, że dwa inne polimorfizmy rs2814707 i rs3849942 zlokalizowane na krótkim ramieniu chromosomu 9 (9p21.2), będące w nierównowadze sprzężeń z trzema genami: MOBKL2B, IFNK, C9orf72, także zwiększają ryzyko zachorowania na sporadyczną postać SLA ($p < 10^{-8}$).

Piśmiennictwo

1. Schymick J.C. i wsp. Genome-wide genotyping in amyotrophic lateral sclerosis and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 322–328.
2. Shaw P.J. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 1046–1057.
3. van Es M.A. i wsp. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1083–1087.
4. Wills A.M. i wsp. A large-scale international meta-analysis of paraoxonase gene polymorphisms in sporadic ALS. *Neurology* 2009; 73: 16–24.
5. Wijesekera L.C., Leigh P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009; 4: 3.

Rozpoznawanie SLA: aktualne kryteria diagnostyczne

Halina Grzelec

Klinika Neurologii PAM w Szczecinie

Pomimo postępów w medycynie badawczej diagnoza stwardnienia bocznego zanikowego (SLA) nadal opiera się na charakterystycznym obrazie klinicznym z kombinacją objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego (UMN) i dolnego neuronu ruchowego (LMN), postępującym przebiegu typowym dla schorzeń neurodegeneracyjnych, badaniu elektromiograficznym (EMG) i wykluczeniu zespołów imitujących SLA, szczególnie radikulomielopatii szyjnej, odpowiedzialnej za 5–10% błędów diagnostycznych. Każdy przypadek z objawami uszkodzenia UMN i LMN, których nie można wytłumaczyć innym procesem chorobowym, sugeruje SLA [1–4]. Jak dotąd nie wykryto żadnego markera biologicznego SLA, a wyniki badań pomocniczych, np. cechy przewlekłego odnerwienia mięśni w EMG, muszą być interpretowane w świetle danych klinicznych i same w sobie nie stanowią o rozpoznaniu.

Grupa Badawcza Światowej Federacji Neurologii ds. Chorób Neuronu Ruchowego w 1994 roku wypracowała i opublikowała kryteria diagnostyczne *EL Escorial* [2]. Następnie dokonano ich modyfikacji i opublikowano zrewidowane kryteria *El Escorial*, nazywane też kryteriami *Airlie House* [3]. Zgodnie z tymi kryteriami chorzy klasyfikowani są do jednej z czterech kategorii: 1) pewne SLA, 2) prawdopodobne SLA, 3) prawdopodobne SLA potwierdzone laboratoryjnie, 4) możliwe SLA. Kryteria te są użyteczne dla celów badawczych i prób terapeutycznych, jednak

w codziennej praktyce klinicznej okazują się nierzadko zbyt restrykcyjne. Około 20% chorych na SLA lub z wariantem SLA, manifestujących się czystym zespołem LMN lub mieszanym zespołem UMN/LMN z późnym zajęciem UMN, nie kwalifikuje się do rozpoznania pewnego SLA i aż do momentu śmierci spełnia jedynie kryteria możliwego SLA [4].

Pojawianie się nowych terapii modyfikujących naturalny przebieg SLA oraz terapii eksperymentalnych wymaga wcześnie rozpoznania choroby, aby chorzy z zachowaną znaczącą pulą czynnych neuronów ruchowych mogli się kwalifikować do leczenia. Spodziewana efektywność tych terapii, choć ograniczona, dotyczyć będzie przede wszystkim tej grupy pacjentów. U każdego chorego zalecane jest również wcześnie wdrożenie optymalnej terapii objawowej. Okoliczności te wymusiły kolejną rewizję kryteriów diagnostycznych SLA. W 2006 roku grupa neurofizjologów zaproponowała poprawki do kryteriów *Airlie House*, tj. algorytm Awaji (konferencja uzgadniająca w ramach Sympozjum Międzynarodowej Federacji Neurofizjologii Klinicznej IFCN, wyspa Awaji, Japonia) [4]. W opinii wielu ekspertów ostatnio zmodyfikowane kryteria wykazują większą czułość we wczesnym i właściwym rozpoznaniu choroby i zasługują na upowszechnienie [1, 5]. Dla stwierdzenia choroby LMN w jakimkolwiek obszarze ciała zmiany kliniczne i elektrofizjologiczne mają jednakową wartość diagnostyczną. Oznacza to, że obecnie wystarczy jedna z tych metod, by uznać obecność choroby w określonych miotomach lub w kończynach. Dla stwierdzenia choroby UMN wystarczy badanie kliniczne. Neurofizjologiczne i neuroobrazowe metody wykrywania zmian w zakresie UMN w przebiegu SLA są różnie czułe, niedostatecznie poznane i rozpowszechnione, a w przypadku najnowszych technik MRI, dokumentujących zmiany w korze ruchowej i szlakach korowo-rdzeniowych, także skomplikowane i kosztowne [1]. Przechwaszkowa stymulacja magnetyczna z zastosowaniem metody potrójnej stymulacji ma się cechować większą czułością w wykrywaniu dysfunkcji UMN niż wcześniejsze techniki [1, 4]. Interpretacja wymienionych badań jest trudna, zwłaszcza gdy kliniczne objawy zajęcia UMN są niepewne. Stąd też nadal nie są one włączone do kryteriów rozpoznawania SLA, a klasyczne badania neuroobrazowe służą jedynie wykluczeniu innych schorzeń [1–4]. Przyżyciowe badania patomorfologiczne mięśnia, nerwu obwodowego lub innych tkanek nie są wymagane do rozpoznania SLA. Sporadyczne wskazania odnośnie do tych badań dotyczą przypadków nietypowych i trudnych diagnostycznie, np. celem różnicowania SLA z wtórnym zapaleniem mięśni (IBM) [3]. W świetle aktualnych kryteriów wyróżnia się trzy postaci kliniczne SLA [4].

Klinicznie pewne SLA — kliniczne lub elektrofizjologiczne cechy zajęcia LMN i UMN w segmencie pniowym (most–opuszka) i przynajmniej dwóch segmentach rdzeniowych albo kliniczne i elektrofizjologiczne cechy zajęcia LMN i UMN w trzech segmentach rdzeniowych (szyjny, piersiowy, lędźwiowo-krzyżowy).

Klinicznie prawdopodobne SLA — kliniczne lub elektrofizjologiczne cechy zajęcia LMN i UMN w przynajmniej dwóch z czterech segmentów i jednocześnie objawy zajęcia UMN rostralnie (powyżej) segmentów z uszkodzeniem LMN.

Klinicznie możliwe SLA — kliniczne lub elektrofizjologiczne objawy uszkodzenia UMN i LMN tylko w jednym segmencie albo objawy zajęcia tylko UMN w dwóch lub więcej segmentach, albo objawy zajęcia LMN rostralnie do objawów zajęcia UMN. W tej kategorii należy wykonać badania neuroobrazowe i badania laboratoryjne celem wykluczenia innych możliwych schorzeń, klasyfikowanych do zespołów: SLA-plus, SLA z odchyleniami laboratoryjnymi niejasnego pochodzenia oraz imitujących SLA [3].

Do ustalenia diagnozy SLA wymagane jest stwierdzenie obecności: 1) cech zwyrodnienia LMN w badaniu klinicznym, elektrofizjologicznym lub neuropatologicznym, 2) cech zwyrodnienia UMN w badaniu klinicznym, 3) postępującego szerzenia się objawów w obrębie zajętego obszaru anatomicznego lub do innych obszarów (na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i badania elektrofizjologicznego); **oraz stwierdzenie nieobecności:** 1) elektrofizjologicznych lub patologicznych cech innych procesów chorobowych, które mogą tłumaczyć zwyrodnienie LMN i/lub UMN, 2) zmian w badaniach neuroobrazowych, wskazujących na inne schorzenia, które mogą tłumaczyć obserwowane objawy kliniczne i elektrofizjologiczne.

Kryteria elektrofizjologiczne SLA zostały opublikowane po raz pierwszy przez Lamberta i Muldera z *Mayo Clinic* w 1957 roku i były w znacznej mierze respektowane w kolejnych propozycjach. Obecnie w pełni potwierdzono przydatność konwencjonalnej EMG i pełnego badania neurograficznego, szczególnie w aspekcie wykrywania dysfunkcji LMN w obszarach niezmiennych klinicznie, śledzenia dynamiki choroby oraz wykluczenia innych schorzeń (np. wielogniskowa neuropatia ruchowa). W algorytmie Awaji dokonano jednak zmian w interpretacji odchyłań elektrofizjologicznych [1, 4, 5]; niektóre z zaproponowanych nowelizacji można uznać za dyskusyjne [5], niemniej zwiększają one czułość kryteriów i zostały powszechnie zaakceptowane z niewątpliwą korzyścią dla chorych.

Piśmiennictwo

1. Wijesekera L.C., Leigh P.N. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Orphanet J. Rare Dis.* 2009; 4 (3): 1750–1772.
2. Brooks B.R. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Contributors. *J. Neurol. Sci.* 1994; 124 (supl.): 96–107.
3. Brooks R.B., Miller R.G., Swash M., Munsat T.L. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor. Neuron. Disord.* 2000; 1: 293–299.
4. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. i wsp. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 497–503.
5. Fuglsang-Frederiksen A. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 495–496.

Klasyczne SLA i inne choroby neuronu ruchowego

Barbara Tomik

Katedra i Klinika Neurologii CM UJ w Krakowie

Kliniczno-patologiczne cechy najczęstszej choroby neuronu ruchowego — SLA zostały opisane przez Charcota w 1869 roku. W klasycznym i najczęstszym fenotypie spo-

radycznego SLA (tzw. SLA Charcota) występuje ruchowy zespół „mieszany”, w którym jednocześnie pojawiają się objawy uszkodzenia zarówno górnego neuronu ruchowego — GNR (spastyczne napięcie, niedowład z wygórowaniem odruchów głębokich, obecność odruchu Babińskiego, klonusy), jak i dolnego neuronu ruchowego — DNR (zanik mięśni, niedowład z obniżonym napięciem mięśniowym, fascykulacje i osłabienie odruchów głębokich). Pierwsze objawy choroby: ogniskowe osłabienie mięśni, fascykulacje, występują najczęściej niesymetrycznie i od siebie w kończynach górnych, ale bywają zlokalizowane dosiebnie, niekiedy pierwotnie w kończynach dolnych, może być to parapareza spastyczna [1].

Ze względu na początkową lokalizację objawów wyróżnia się: postać SLA z objawami zlokalizowanymi w kończynach („kończynową”; ang. *limb onset*; *spinal onset*; ok. 2/3 przypadków) oraz postać „opuszkową” (ang. *bulbar onset*; ok. 1/3 SLA) z dominującymi zaburzeniami mowy, połykania, o cechach zespołu opuszkowego (uszkodzenie DNR) i rzekomoopuszkowego (uszkodzenie GNR). Rzadko (mniej niż 5%) choroba rozpoczyna się niewydolnością mięśni oddechowych (z dusznością, zaburzeniami koncentracji i snu) bez ewidentnych objawów opuszkowych czy kończynowych [1]. W miarę postępu choroby objawy kliniczne uogólniają się, toteż w pełnoobjawowym SLA występują zarówno objawy uszkodzenia obu neuronów ruchowych zlokalizowane w kończynach, tułowiu, na poziomie opuszkowym, jak i niewydolność oddechu. W wariacie klasycznym postępująca choroba prowadzi nieuchronnie do zgonu po kilku latach od wystąpienia pierwszych jej objawów.

Oprócz klasycznego SLA występują mniej typowe fenotypy choroby, które w miarę postępu schorzenia rozwijają objawy charakterystyczne dla SLA Charcota. Zespoły te najczęściej różnią się rokowaniem.

W fenotypie SLA zwanym *flail arm syndrome* [2] (ręka cepowata, ramienna diplegia amiotroficzna, zespół Vulpian-Bernhardta) stopniowo rozwija się postępujący zespół symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn górnych, zwłaszcza w odcinkach dosiebnych. Nie towarzyszą mu objawy uszkodzenia DNR czy GNR w zakresie nerwów czaszkowych, kończyn dolnych czy tułowia przez kilka–kilkanaście miesięcy [1, 2]. Po tym czasie u chorych stopniowo rozwija się pełnoobjawowe, klasyczne SLA. *Flail arm-ALS* występuje u ok. 10% chorych na SLA, znacznie częściej u mężczyzn (10:1). W późniejszym okresie choroby rozwija się niewydolność oddechu, przeżycie jest jednak dłuższe niż w klasycznym SLA [2].

Fenotyp *flail leg-ALS* (noga cepowata, rzekomopolineuropatyczna postać SLA) oznacza występowanie u chorego dominującego, dystalnego, symetrycznego niedowładu wiotkiego kończyn dolnych, bez towarzyszących objawów uszkodzenia neuronów ruchowych (DNR i/lub GNR) w kończynach górnych, tułowiu czy też w nerwach czaszkowych. W dalszym przebiegu choroby u chorych stopniowo rozwija się pełnoobjawowe, klasyczne SLA. Taki początek choroby występuje u mniej niż kilku procent chorych i wiąże się z dłuższym przeżyciem niż w klasycznym SLA [1].

Warianty kliniczne SLA mają różny obraz kliniczny, częstość występowania, progresję i rokowanie. Nie ma zgodności, czy zespoły te stanowią inną grupę chorób

neuronu ruchowego, czy też są postaciami SLA. Wiele z nich może się przekształcić w SLA, posiadając wspólne z nim patomechanizmy molekularne.

Postępujące porażenie opuszkowe (PBP, *progressive bulbar palsy*) charakteryzują objawy kliniczne (postępująca dyzartria i dysfagia) wynikające z uszkodzenia jąder ruchowych i nerwów czaszkowych (V–XII) na poziomie pnia mózgu oraz dróg korowo-jądrowych. Częstość występowania PBP jest trudna do oceny, szacuje się ją na 5–20% przypadków. Zespół izolowany może być czasami początkiem pełnoobjawowego SLA.

W postępującym porażeniu mięśni (PMA, *progressive muscular atrophy*; postępujący rdzeniowy zanik mięśni [PSMA, *progressive spinal muscular atrophy*]) pojawiają się cechy uszkodzenia tylko DNR, początkowo najczęściej dosiebnie w kończynach górnych. Zwykle nie ma objawów uszkodzenia na poziomie pnia mózgu (brak objawów opuszkowych). W tej rzadko występującej postaci SLA (ok. 10% przypadków SLA), ograniczonej tylko do DNR, przeżycia są długie: nawet do 30 lat od pierwszych objawów. Uważa się jednak, że u więcej niż 50% chorych na PMA rozwijają się cechy uszkodzenia GNR i następnie SLA [1].

Pierwotne stwardnienie boczne (PLS, *primary lateral sclerosis*) jest postępującą chorobą GNR. W PLS występuje niedowład kurczowy kończyn dolnych, stopniowo mogą się pojawiać objawy spastyczne w kończynach górnych oraz dyzartria spastyczna (jako cecha zespołu rzekomo-opuszkowego). PLS występuje u kilku procent chorych na SLA; progresja choroby jest bardzo powolna, wieloletnia (do 20 lat) [4]. W początkowym stadium PLS trudno jest odróżnić je od klasycznego SLA. W niektórych przypadkach PLS nawet po kilku latach trwania choroby mogą się rozwinąć objawy klasycznego SLA. Do rozpoznania PLS wymagany jest brak klinicznych i elektrofizjologicznych objawów uszkodzenia DNR [4]. Częściej niż PLS rozpoznaje się SLA z dominacją objawów GNR (ang. *UMN-dominant ALS*), który ma łagodniejszy niż SLA przebieg, a objawy DNR rozwijają się po kilku latach dominacji GNR [4].

Spektrum kliniczne SLA jest poszerzone także o przypadki, w których klasyczny fenotyp SLA występuje z innymi niż ruchowe objawami klinicznymi. U 25–50% chorych na SLA występują zaburzenia czynności wyższych (zwłaszcza funkcji wykonawczych płata czołowego), zaburzenia zachowania (behawioralne) [5] czy też otępienie typu czołowo-skroniowego (5–10% chorych na SLA) [5]. Zaburzenia czynności wyższych mogą poprzedzać występowanie objawów ruchowych lub występować po ich ujawnieniu.

Dziesięć procent SLA stanowią przypadki rodzinne (FALS), spowodowane najczęściej mutacjami enzymu dysmutazy nadtlenkowej (SOD1). Dotychczas poznano ponad 140 mutacji SOD1. W tych przypadkach choroba rozpoczyna się ok. 10 lat wcześniej, a objawy kliniczne, przebieg FALS i rokowanie są często uzależnione od rodzaju mutacji i typu dziedziczenia (AD, AR). Zaobserwowano też zmienność fenotypową u członków tej samej rodziny.

Piśmiennictwo

1. Wijesekera L.C., Leigh P.N. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2009; 4: 3.

2. Hu M.T., Ellis C.M., Al-Chalabi A. i wsp. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 65: 950–951.
3. Van Den Berg-Vos R.M., Van Den Berg L.H., Visser J. i wsp. The spectrum of lower motor neuron syndromes. *J. Neurol.* 2003; 250: 1279–1292.
4. Gordon P.H., Cheng B., Katz I.B. i wsp. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 647–653.
5. Strong M.J., Grace G.M., Freedman M. i wsp. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral. Scler.* 2009; 10: 131–146.

Leczenie SLA

Andrzej Opuchlik

Klinika Neurologii SP CSK w Warszawie

Pomimo wieloletnich wysiłków SLA pozostaje chorobą nieuleczalną, w odniesieniu do której brak jest skutecznego leczenia przyczynowego. W badaniach na modelach zwierzęcych przetestowano ponad 100 leków neuroprotekcyjnych, których skuteczności nie udało się potwierdzić w próbach klinicznych II i III fazy. Jedynym lekiem o udowodnionej, acz niewielkiej skuteczności w przedłużeniu życia u chorych na SLA jest riluzol [1]. Udowodniono, że riluzol stosowany w dawce 100 mg/dobę przez 18 miesięcy wydłużał średnio przeżycie chorych o 2–3 miesiące. Lek jest na ogół dość dobrze tolerowany, a jedynie około 10% pacjentów odstawia go z powodu działań niepożądanych, takich jak nudności, astenia i apatia. W trakcie leczenia zalecane jest monitorowanie enzymów wątrobowych i morfologii krwi.

W modelu zwierzęcym badano również zastosowanie terapii genowej, polegającej na dostarczeniu czynników neurotroficznych bezpośrednio do neuronów przez wykorzystanie adenowirusów (AAV) jako potencjalnego wektora. Wyniki badań nad zwiększeniem ekspresji genów czynników neurotroficznych u myszy transgenicznych SOD1 były bardzo obiecujące, u ludzi jak dotychczas nie przeprowadzono podobnych prób.

Kolejną metodą leczenia, z którą wiązane są ogromne nadzieje dla chorych na SLA, jest terapia komórkami macierzystymi. Próby autologicznych przeszczepów komórek macierzystych nie dały jednak przekonujących wyników u ludzi. Ostatnio nadzieję na znaczny postęp w tej dziedzinie dają odkrycia ułatwiające otrzymanie z różnych źródeł (m.in. z ludzkich fibroblastów) komórek pluripotencyjnych, podobnych do zarodkowych komórek macierzystych.

Wobec braku skutecznego leczenia powstrzymującego postęp choroby w ciągu ostatnich lat szczególną uwagę zwrócono na wielokierunkową, specjalistyczną opiekę paliatywną, której celem jest łagodzenie objawów choroby i poprawa jakości życia chorych. Wśród postępowania objawowego szczególne znaczenie ma pomoc w trudnościach w połykaniu, opanowanie duszności i ułatwienie odrzucania, umożliwienie efektywnej komunikacji chorego z otoczeniem oraz leczenie usprawniające. Ogromne znaczenie ma wsparcie psychologiczne pacjentów i ich rodzin, ponieważ depresja, lęk i rozpacz to zjawiska bardzo często towarzyszące chorobie. Każdą formę terapii i jej konsekwencje należy z odpowiednim wyprzedzeniem dokładnie omówić z pacjentem i jego rodziną, szczególnie jeśli postępowanie może się wiązać z określonym

ryzykiem (gastrostomia) lub diametralną zmianą formy opieki nad chorym (wentylacja inwazyjna) [2].

Dysfagia zwiększa ryzyko aspiracji, niedożywienia i odwodnienia. Przy pierwszych skargach chorego na ten problem należy przede wszystkim zalecić modyfikację konsystencji pożywienia (miksowanie pokarmów stałych, zagęszczanie pokarmów płynnych), zademonstrować metody ułatwiające połykanie — tzw. połykanie nadgnęsiowe (odwiedzenie głowy ku tyłowi, a następnie pochycenie jej do przodu). Należy także poinformować chorego o możliwości założenia alternatywnej drogi podawania pokarmów do przewodu pokarmowego, które powinno być rozważone, jeśli dysfagii towarzyszy istotny (> 10%) spadek masy ciała [3]. Wśród metod alternatywnego dostępu do przewodu pokarmowego zastosowanie znalazły: przezskórna endoskopowa gastrostomia (PEG), przezskórna radiologiczna gastrostomia (PRG) oraz zgłębnik nosowo-żołądkowy (NGT). Powszechnie zakładany jest PEG, a zabieg jest prosty, krótkotrwały i obciążony znikomym odsetkiem powikłań. Wymaga jednak łagodnej sedacji i dlatego nie jest zalecany u pacjentów z zaawansowaną niedomogą oddechową. W celu zminimalizowania ryzyka powikłań oddechowych zabieg powinien być wykonany, gdy pojemność życiowa płuc (VC) przekracza 50% normy. [3]. Zaletą PRG jest to, że nie wymaga sedacji pacjenta. Sonda żołądkowa, szczególnie o dużej (> 12 Ch) średnicy jest jedynie rozwiązaniem czasowym, a ze względu na znaczne ryzyko powstawania miejscowych infekcji i odleżyn może być utrzymywana maksimum przez 2 tygodnie. Cienkie (< 12 Ch), silikonowe zgłębniki mogą być wykorzystywane dłużej — do 6 tygodni.

Niewydolność oddechowa jest głównym problemem zagrażającym życiu chorych na SLA. Typowe objawy niewydolności oddechowej to: duszność podczas wysiłku lub rozmowy, zaburzenia snu i koszmary senne, nadmierna senność w ciągu dnia, poranne bóle głowy, znużenie, zmniejszenie apetytu, depresja, zaburzenia koncentracji. Przedmiotowe objawy niewydolności oddechowej to: *tachypnoe*, wykorzystanie dodatkowych mięśni oddechowych, osłabienie odruchu kaszlowego, ściszenie mowy i sinica [3]. Do oceny zaawansowania niedomogi oddechowej powszechnie stosuje się spirometrię i pomiar natężonej pojemności życiowej płuc (FVC). Bardziej czułym, ale rzadziej wykorzystywanym wskaźnikiem jest ocena ciśnienia powietrza wydychanego nosem (SNP, *sniff nasal pressure*). W ocenie funkcji układu oddechowego mogą być pomocne także nocne pomiary pulsoksymetrii, ułatwiające wykrycie nocnej hipowentylacji. Nieprawidłowa gazometria tętnicza jest raczej objawem późnym, potwierdzającym niewydolność oddechową. W leczeniu objawowym niedomogi oddechowej należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę infekcji: sezonowe szczepienia przeciwko grypie, unikanie ekspozycji na zakażenia, ułatwianie odkrztusza-

nia wydzieliny poprzez właściwe nawodnienie chorego, podawanie leków mukolitycznych i stosowanie manewrów wspomagających wydechy (ucisk u podstawy żeber). W ostatnim czasie szczególną uwagę zwrócono na potencjalnie profilaktyczne zastosowanie nieinwazyjnej wentylacji wspomaganej (NIV) w opiece nad chorymi na SLA. W badaniu obejmującym 92 chorych udowodniono, że u pacjentów z objawami niewydolności oddechowej, którzy od początku ich wystąpienia stosowali NIV, poprawiła się jakość życia, występowało mniej zaburzeń snu, a okres przeżycia był dłuższy [4]. Zastosowanie NIV może wydłużyć życie chorych na SLA od kilku miesięcy do kilku lat, a więc w stopniu większym niż stosowanie riluzolu. Co najważniejsze, poprawie ulega również jakość życia chorych. Amerykańska Akademia Neurologii (AAN) zaleca rozważenie NIV, gdy FVC zmniejsza się poniżej 50% normy [5]. Jednakże niektórzy pacjenci mogą mieć niewydolność oddechową już przy 70% normy, szczególnie jeśli przyjmą pozycję leżącą. Stąd postuluje się wartość progową jako 75% normy [6]. Początkowo NIV stosuje się jedynie okresowo, najczęściej w godzinach nocnych, celem złagodzenia nocnej hipowentylacji, z czasem pacjenci wymagają wspomagania oddechu także w ciągu dnia. Niestety, około 1/3 chorych na SLA nie toleruje NIV. Jeśli NIV z czasem okaże się niewystarczające, należy rozważyć zastosowanie wentylacji inwazyjnej (IV) po uzyskaniu dobrowolnej zgody chorego, który jest świadomy ryzyka zakończenia choroby w stanie „całkowitego zamknięcia” (*locked-in*).

W terminalnym stadium choroby w celu złagodzenia objawów duszności i lęku dopuszczalne jest liberalne stosowanie opioidów i benzodwazepin zgodnie z zasadą tzw. „podwójnego efektu”. Morfinę podaje się najczęściej podskórnie, rozpoczynając od 2,5 mg co 4 godziny, diazepam można stosować we wlewkach doodbytniczych po 5–10 mg, midazolam s.c. 2,5–5 mg [3]. Dzięki opiece paliatywnej większość chorych na SLA umiera obecnie bez wielkich cierpień, zwykle po okresie wielogodzinnej śpiączki hiperkapniczej.

Piśmiennictwo

1. Bensimon G., Lacomblez L., Meininger V. The ALS/Riluzole Study Group: A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 585–591.
2. Andersen P.M. i wsp. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12: 921–938.
3. Leigh P.N., Abrahams S., Al-Chalabi A. i wsp. The management of motor neuron disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74 (supl. 4): iv32–iv47.
4. Bourke S.C., Tomlinson M., Williams T.L. i wsp. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 140–147.
5. Miller R.G., Rosenberg J.A., Gelinas D.F. i wsp. 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. *Neurology* 1999; 52: 1311.
6. Lechtzin N., Wiener C.M., Shade D.M. i wsp. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002; 121: 436–442.