

kové radikály (3). Patogenní mutace v tomto genu jsou prokazovány přibližně u 15–30 % pacientů s familiární formou ALS a asi 2 % pacientů s formou sporadickou (3). Z patogene- tického hlediska zvyšují SOD1 mutace v buňce oxidativní stres a většinou vedou současně k akumulaci patologického produktu translace tohoto genu, který má odlišnou prostorovou konformaci a vyšší rezistenci vůči degradaci. V současné době je již známých více než 50 dalších genů, jejichž mutace se podílejí na rozvoji ALS, ať již jako kauzální, nebo jako mo- difikující diagnózu (3). Genetické příčiny ALS je u symptomatických pacientů v současnosti možné stanovit v několika neurogenetických laboratořích v České republice. Cíleně se této problematice věnuje Mgr. Lenka Šlachtová, Ph.D., která je na Ústavu biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN v Praze.

Klinicky se amyotrofická laterální skleróza projevuje slabostí příčně pruhovaných sva- lů. Onemocnění nejčastěji začíná oslabením některé z končetin (tzv. klasická forma ALS, která představuje 65–70 % všech případů), méně často se iniciálně projevuje postižením svalů v bulbární oblasti (tzv. progresivní bul- bární paralýza, asi 25 % ALS pacientů) (4, 5). Vzácná je respirační forma, u které je prvním projevem dušnost a/nebo poruchy odkašlání (asi 1 % pacientů). V případě všech dosud po- psaných forem dochází k současné degeneraci centrálního i periferního motoneuronu pro příslušnou oblast (a tedy klinicky k rozvoji tzv. smíšené parézy). Asi u 5–8 % ALS pacientů jsou postiženy pouze periferní motoneurony (tzv. progresivní svalová atrofie), v 1–2 % případů naopak pouze motoneurony centrální (tato forma se označuje jako primární laterální skle- róza) (4, 5). U všech forem ALS postižení v dané oblasti postupně progreduje a současně se šíří do dalších oblastí. Rychlost šíření i progresu je interindividuálně variabilní a je obecně nižší u forem s výhradním postižením periferního a zejména centrálního motoneuronu (kde dokonce onemocnění ani nezkracuje délku života). Klinický obraz je výrazně variabilní a na začátku onemocnění nemusí být jasně vyjádřený. Včasná diagnostika bývá proto komplikovaná. Při neurologickém vyšetření je typický nález progredující smíšené parézy v postižené oblasti. Paréza je čistě motorická, bez postižení senzitivity, často se zachytem

fascikulací (které však nejsou podmínkou sta- novení diagnózy a mohou se vyskytovat i u ji- ných klinických jednotek) či krampů (bolestivé křeče svalů končetin a trupu) (4, 5). V případě bulbárního postižení je typickým projevem dysartrie, dysfagie a v jejím důsledku sialorea (vytékání slin z úst v důsledku poruchy jejich polykání). Další příznaky mohou zahrnovat dušnost, depresi a emoční labilitu. U části pacientů může být klinickým projevem one- mocnění také narušení některých kognitivních (zejména exekutivních) funkcí, a to dokonce až na úrovni frontotemporální demence (FTD) (tzv. ALS plus syndromy). Kromě klinického nálezu se diagnostický proces opírá o elektro- myografické vyšetření (EMG), kde je podmín- kou pro stanovení diagnózy současný výskyt reinervačních změn motorických jednotek a denervací a/nebo fascikulací v několika ob- lastech těla. Podmínkou stanovení diagnózy je důsledné vyloučení jiných možných příčin potíží pacienta pomocí zobrazovacích metod (především magnetické rezonance), dalších elektrofyziologických vyšetření (např. repeti- tivní stimulace, somatosenzitivní evokované potenciály), vyšetření mozkomíšního moku atd. (4, 5).

Optimální management péče o pacienty s ALS je založený na multidisciplinárním přístu- pu s významným podílem paliativní medicíny v terminálním stadiu. Cílem je zachování nej- lepší možné kvality života a schopnosti sebe- obsluhy po co nejdelší dobu. Farmakoterapie spočívá v dlouhodobém podávání kauzální terapie a včasném zahájení terapie sympto- matické. Nefarmakologická terapie zahrnuje dle potíží a požadavků pacienta kompenzační pomůcky (berle, chodítko, vozík, peroneální pásky a další), rehabilitaci (včetně dechové rehabilitace), augmentativní a alternativní ko- munikaci, dietní opatření a správnou techniku polykání, perkutánní gastrostomii, kašlacího asistenta (cough-assist), umělou plicní venti- laci a/nebo radioterapii slinných žláz.

Kauzální farmakoterapie

Riluzol

Riluzol (Rilutek, Riluzol) byl schválený Evropskou lékovou agenturou (EMA) již v ro- ce 1996 a jedná se tedy o nejdéle známou farmakoterapii zpomalující průběh ALS.

Mechanismus jeho účinku není plně objas- něn, pravděpodobně ale snižuje působení excitačního neurotransmiteru glutamátu, což vede k redukci neurotoxického působení této aminokyseliny (6, 7). Další diskutovanou funkcí je blokáda sodíkových kanálů, která vede ke snižování excitability nervových buněk (6, 7), protože jejich nadměrná excitabilita může být rovněž spojena s neurodegenerací. Riluzol působí také jako antioxidant a chrání buňky před volnými radikály. Původní klinické studie popisovaly při podávání riluzolu prodloužení přežití asi o dva až tři měsíce (6, 7). Dle recent- ní metaanalýzy klinických studií je však jeho efekt vyšší a jedná se přibližně o 6–19 měsíců (8). Doba od začátku onemocnění do zavedení tracheostomie je u pacientů užívajících rilu- zol asi o 3 měsíce delší (7). Riluzol také podle některých studií zvyšuje kvalitu života ALS pacientů (7). Lék se podává ve formě tablet obsahujících 50 mg účinné látky, a to dvakrát denně (ráno a večer). Preparát je velmi dobře tolerován. Častým nežádoucím účinkem léku je pouze zvýšení jaterních enzymů, které je typicky reverzibilní. Po nasazení riluzolu je vhodná kontrola jaterních funkcí, a to v prv- ních třech měsících užívání léku optimálně měsíčně, poté během prvního roku medikace jednou za 3 měsíce. Pokud hodnoty jaterních transamináz dosáhnou či překročí 5násobek horní hranice normy, doporučuje se lék vy- sadit. U pacientů s jaterním onemocněním provázeným zvýšením jaterních enzymů je nutno postupovat se zvýšenou opatrností.

Tofersen

Tofersen (Qualsody) je antisense oligonu- kleotid určený pro ALS pacienty s prokáza- nou mutací v genu pro superoxiddismutázu (SOD1). Preparát snižuje množství toxického produktu mutovaného SOD1 genu vazbou na jeho mRNA transkript s následnou degradací této mRNA a zábranou její translace (9). Dle výsledků provedených studií tofersen proka- zatelně snižuje plazmatické hladiny lehkých řetězců neurofilament a koncentraci SOD1 proteinu v mozkomíšním moku (10, 11). Lehké řetězce neurofilament jsou považovány za obecný biomarker rozpadu nervové tkáně a progresu onemocnění (12). Základní klinická studie neprokázala statisticky signifikantní vliv tofersenu na klinický stav pacientů, což