

# Co nowego w SLA?

Monika Ostrowska

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym

i Pododdziałem Rehabilitacyjnym

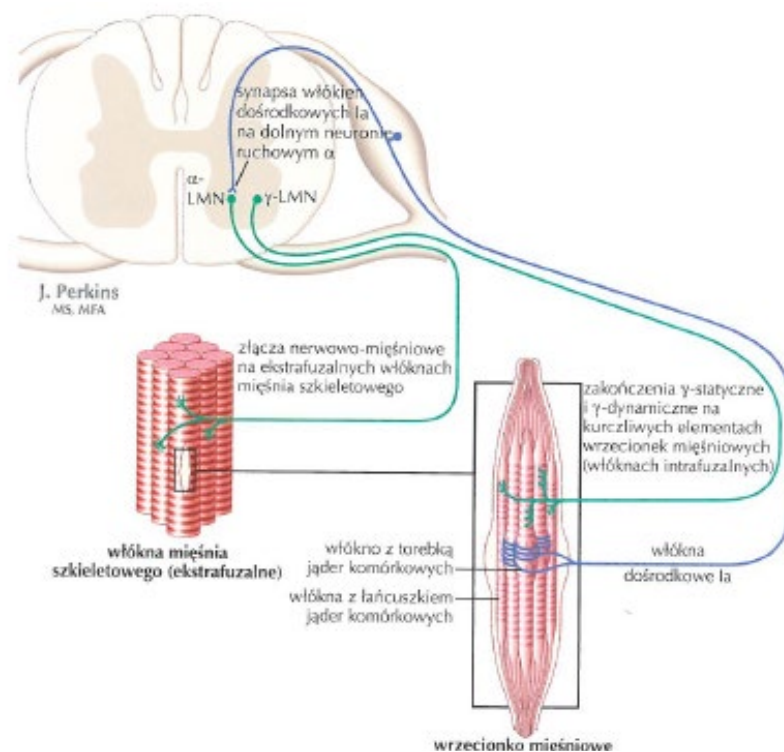
Szpital im. Jana Pawła II w Krakowie

Kraków, 12.09.2015

# Stwardnienie boczne zanikowe

*łac. Sclerosis Lateralis Amyotrophica, SLA*  
*ang. Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS*

- choroba zwyrodnieniowa układu nerwowego o postępującym przebiegu
- uszkodzenie górnych neuronów ruchowych (w korze mózgu)
- uszkodzenie dolnych neuronów ruchowych (w pniu mózgu i rdzeniu kręgowym)



## SLA i otępienie czołowo-skroniowe

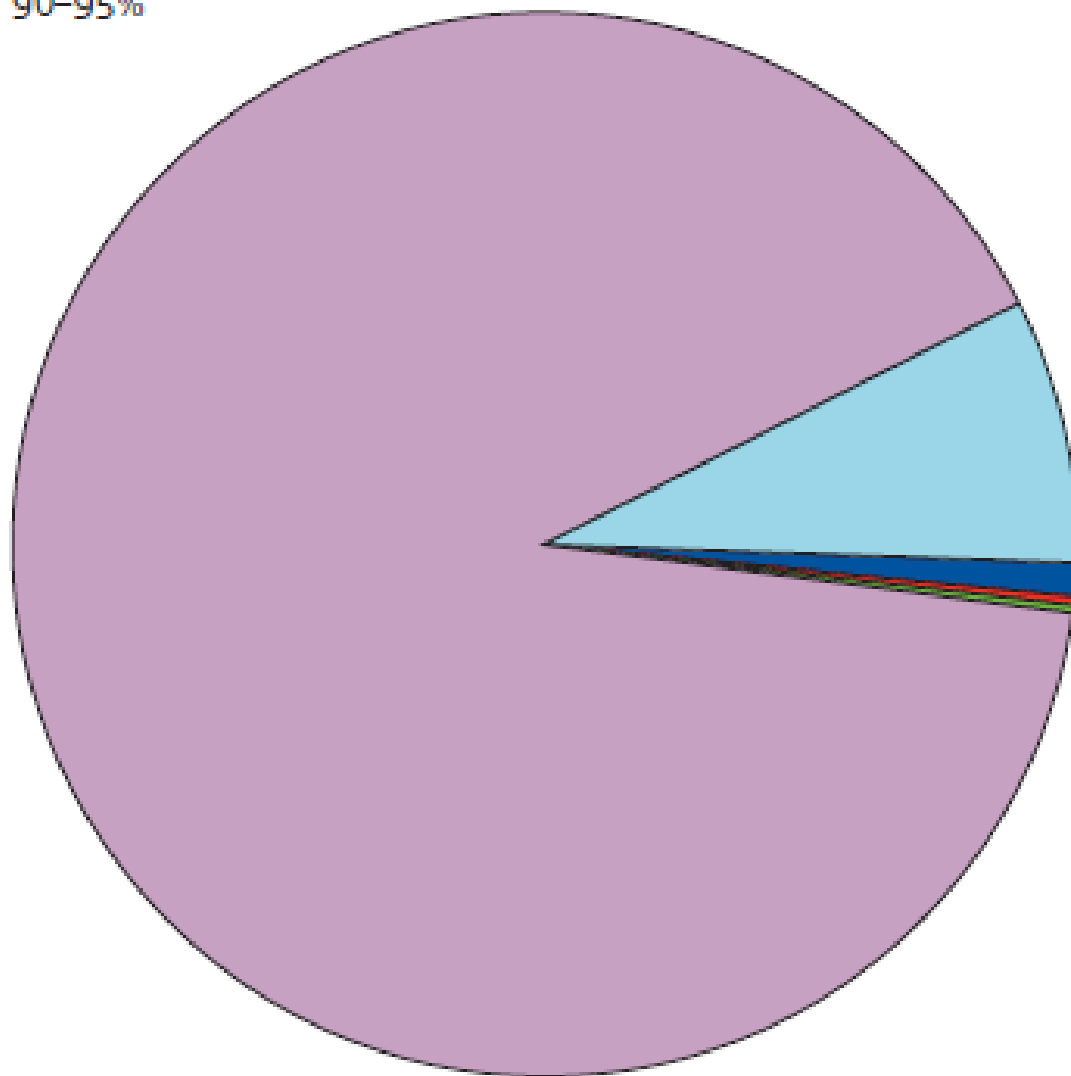
- u kilku % chorych na SLA współistnieje otępienie czołowo-skroniowe
- u ok. 1/3 chorych na SLA występują dyskretne zaburzenia poznawcze (podobne do tych w otępieniu czołowo-skroniowym, ale znacznie mniej nasilone), często wykrywane dopiero w testach neuropsychologicznych

W 2006 r. odkryto wspólną dla tych dwóch schorzeń patologię białkową: u chorych ze współistniejącą chorobą neuronu ruchowego i otępieniem czołowo-skroniowym gromadzone jest w komórkach nerwowych nieprawidłowe białko **TDP-43**. Występuje ono także u większości chorych na SLA bez otępienia.

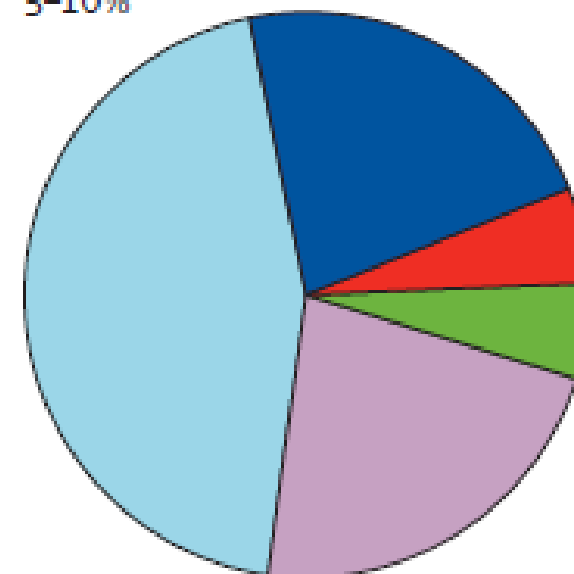
W 2011 r. odkryto wspólne podłoże genetyczne: opisano mutacje genu **C9orf72** w rodzinach, w których współistniało SLA i otępienie czołowo-skroniowe. Następnie okazało się, że mutacje **C9orf72** odpowiadają za ponad 1/3 przypadków rodzinnego SLA.

# Podłoże genetyczne SLA

Apparently sporadic ALS  
90-95%



Familial ALS  
5-10%



- SOD1
- TDP-43
- FUS
- Unknown
- C9orf72

# Hipotezy dotyczące przyczyn i mechanizmów choroby

- stres oksydacyjny
- mechanizmy ekscytotoksyczne
- uszkodzenie mitochondriów
- mechanizmy zapalne i udział komórek glejowych
- apoptoza
- zaburzenie transportu aksonalnego i zaburzenia funkcji cytoszkieletu
- patologia białek
- zaburzenia metabolizmu RNA

# Częstość występowania

- 1-2 nowe zachorowania na 100 000 osób/rok
- 4-6 chorych na 100 000 osób
- średni wiek w momencie zachorowania: 55-65 lat
- nieco częściej chorują mężczyźni (1.6:1)
- średnie przeżycie 2-5 lat, ok. 20% chorych przeżywa 5-10 lat od początku choroby

# Objawy choroby

- osłabienie mięśni
- bóle, kurcze mięśni
- zanik mięśni (wyszczuplenie kończyn)
- utrata masy ciała
- fascykulacje
- zaburzenia mowy
- zaburzenia połykania
- labilność emocjonalna (nieadekwatny płacz lub śmiech)
- zaburzenia oddechowe

# Różnicowanie SLA

- wieloogniskowa neuropatia ruchowa
- rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni (choroba Kennedy'ego)
- rdzeniowy zanik mięśni - postać dorosłych
- guzy podstawy czaszki, otworu potylicznego wielkiego, pnia mózgu
- guzy rdzenia kręgowego
- syringomielia, syringobulbia
- uszkodzenie naczyniowe pnia mózgu
- miastenia
- mielopatia szyjna, uszkodzenie korzeni nerwowych szyjnych lub lędźwiowo-krzyżowych
- polineuropatie np. przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, polineuropatie towarzyszące gammopatiom monoklonalnym
- wtrętowe zapalenie mięśni
- nadczynność tarczycy/przytarczyc
- łagodne facykulacje
- uszkodzenie splotu ramiennego, uszkodzenie nerwów obwodowych z ucisku
- dziedziczne paraparezy spastyczne, ataksje rdzeniowo-mózdkowe



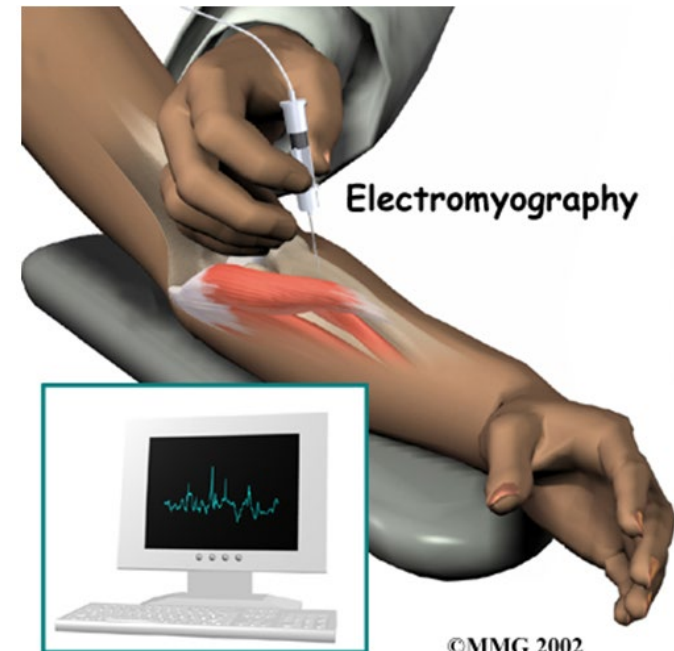
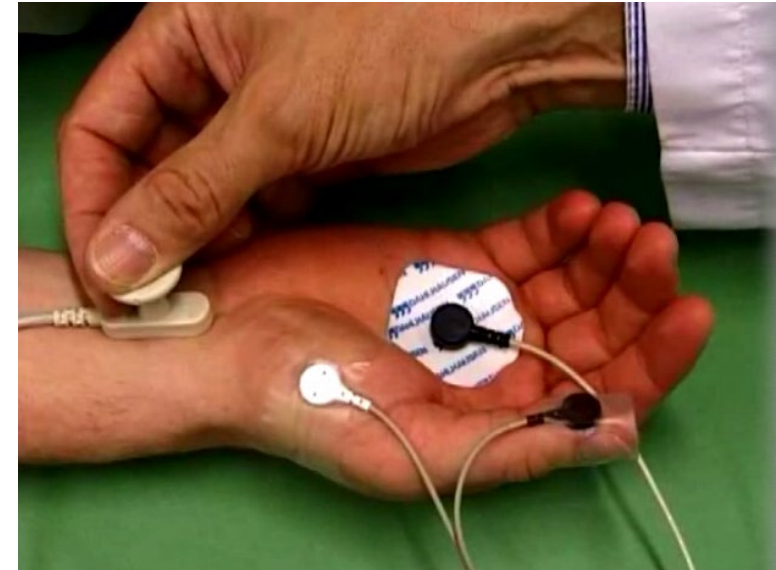
# Rozpoznanie choroby

Rozpoznanie oparte jest na obrazie klinicznym (wywiad chorobowy i badanie neurologiczne) oraz badaniu elektrofizjologicznym (EMG).



# Badanie EMG

- służy do oceny czynności nerwów obwodowych i mięśni
- najpierw wykonuje się badanie przewodnictwa nerwowego, które polega na stymulacji bodźcem elektrycznym nerwów obwodowych i oceny ich zdolności do przewodzenia
- następnie badanie elektromiograficzne, które polega na rejestrowaniu czynności bioelektrycznej mięśnia za pomocą wkłutej do niego cienkiej elektrody igłowej



## Rozpoznanie choroby – c.d.

Rola badania EMG: potwierdza rozpoznanie i wyklucza inne choroby nerwowo-mięśniowe, mogące dawać podobne objawy.

Od 2006 r. zmodyfikowane kryteria rozpoznania SLA: obecnie EMG jest traktowane jako rozszerzenie badania klinicznego i jest integralną częścią kryteriów rozpoznania choroby. Dzięki temu choroba może być rozpoznana na wcześniejszym etapie.

Badania laboratoryjne (krwi, czasem płynu mózgowo-rdzeniowego) i obrazowe (TK lub MR głowy lub kręgosłupa) wykonywane są aby wykluczyć inne choroby mogące dawać podobne objawy, ich dobór zależy od obrazu klinicznego.

Rozpoznanie powinno być postawione jak najwcześniej.

# Nowe badania diagnostyczne - przyszłość w diagnostyce SLA???

- USG mięśni
- przezczaszkowa stymulacja magnetyczna podwójnym bodźcem z wykorzystaniem techniki śledzenia zmian progu pobudliwości

Nowe techniki neuroobrazowania:

- morfometria powierzchniowa rezonansu magnetycznego
- obrazowanie tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego
- spektroskopia rezonansu magnetycznego
- PET z zastosowaniem znaczników neuronów i komórek mikrogleju

Na razie badania te mają zastosowanie naukowe, a nie praktyczne. Nie wiadomo, czy okażą się przydatne w rozpoznawaniu SLA.

# Postępowanie w SLA

Postępowanie w zakresie diagnostyki i leczenia SLA jest tematem zaleceń wydawanych co kilka lat przez międzynarodowe towarzystwa neurologiczne – Europejską Federację Towarzystw Neurologicznych w Europie i Amerykańską Akademię Neurologii w USA. Ostatnie zalecenia EFNS zostały opublikowane w 2012 r. , AAN w 2009 r.

Zalecenia służą pomocą, postępowanie powinno być zindywidualizowane.

## Postępowanie w SLA

- optymalnie chorzy powinni być pod opieką zespołu wielodyscyplinarnego: neurolog, specjalista rehabilitacji medycznej, pulmonolog, gastroenterolog, specjalista medycyny paliatywnej, pielęgniarka, fizjoterapeuta, terapeuta zajęciowy, logopeda, dietetyk, psycholog, pracownik socjalny
- chorym na SLA należy zaproponować leczenie riluzolem w dawce 2x50 mg; leczenie to należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania

## Leczenie objawowe

- **ślinotok** – amitryptylina, skopolamina doustnie lub w plastrach, atropina pod język, w opornych przypadkach można rozważyć wstrzyknięcia toksyny botulinowej do ślinianek, w szczególnie opornych przypadkach – napromienianie ślinianek
- **wydzielina drzewa oskrzelowego** – mukolityk np. N-acetylocysteina, ewentualnie leki rozszerzające oskrzela w nebulizacji; przydatne mogą być mechaniczne urządzenia wspomagające odkrztuszanie oraz aparaty do odsysania wydzieliny i nawilżacze powietrza

# Leczenie objawowe

- **rzekomoopuszczkowa chwiejność emocjonalna** – leki przeciwdepresyjne np. amitryptylina, citalopram, fluwoksamina; dekstrometorfan + chinidyna (Nuedexta)
- **kurcze mięśni** – fizjoterapia: ćwiczenia fizyczne, hydroterapia, diazepam, baklofen, karbamazepina, lewetyracetam, siarczan chininy



# Leczenie objawowe

- **spastyczność** – fizjoterapia - można rozważyć hydroterapię z ćwiczeniami fizycznymi w basenie z ciepłą wodą, krioterapię; można stosować baklofen, tyzanidynę
- **depresja i lęk** – odpowiednio dobrany lek przeciwdepresyjny lub przeciwlękowy
- **bezsenna i zmęczenie** – leki przeciwdepresyjne np. amitryptylina, mirtazapina; lub nasenne np. zolpidem

# Leczenie zaburzeń oddechowych

- nieinwazyjna wentylacja (NIV) z dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych – przedłuża życie i poprawia jakość życia (jest mniej skuteczna u chorych z porażeniem opuszkowym)
- inwazyjna wentylacja mechaniczna może przedłużyć życie, ale nie udokumentowano poprawy jakości życia
- nie zaleca się rutynowego stosowania tlenoterapii
- leczenie farmakologiczne krótkotrwałej duszności: lorazepam, morfina
- leczenie farmakologiczne przewlekłej duszności: morfina, midazolam, diazepam

# Kiedy rozpocząć wentylację nieinwazyjną?

Na potrzebę rozpoczęcia wentylacji wspomaganej wskazują poniższe objawy:

- duszność
- duszność podczas leżenia płasko na wznak
- zaburzenia snu (częste wybudzenia)
- poranne bóle głowy
- zmęczenie w ciągu dnia
- nadmierna senność w ciągu dnia

Badania dodatkowe przydatne przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu wspomaganego oddychania:

- spirometria
- nocna pulsoksymetria
- gazometria

# Postępowanie w zaburzeniach połykania

- w razie wystąpienia zaburzeń połykania: poradnictwo dietetyczne, zmiana konsystencji pokarmów i płynów, techniki połykania (logopeda), bogatobiałkowe i wysokoenergetyczne suplementy
- karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy – krótkoterminowo
- przezskórna endoskopowa gastrostomia (PEG)
- przezskórna gastrostomia wykonywana pod kontrolą radiologiczną (PRG), jako alternatywa dla PEG

## Od czasu opublikowania zaleceń EFNS...

- podkreśla się rolę opieki zespołu wielodyscyplinarnego
- zaleca się badanie chorych w kierunku występowania zaburzeń poznawczych, a u chorych z zaburzeniami poznawczo-behawioralnymi zaleca się terapię zajęciową
- podkreśla się rolę medycyny paliatywnej
- leczenie bólu w SLA: różne rodzaje bólu (mięśniowo-szkieletowy), neuropatyczny, bolesne kurcze mięśni – różne metody leczenia farmakologicznego + fizjoterapia
- zaleca się odpowiednio wczesne przeprowadzenie rozmowy na temat rozwiązań w terminalnej fazie choroby

## 3 fazy choroby – 3 etapy opieki

diagnostyczna	rehabilitacyjna	terminalna
neurolog	specjalista rehabilitacji	lekarz rodzinny & specjalista medycyny paliatywnej

# Leczenie neuroprotektoryjne i modyfikujące przebieg choroby – stan aktualny

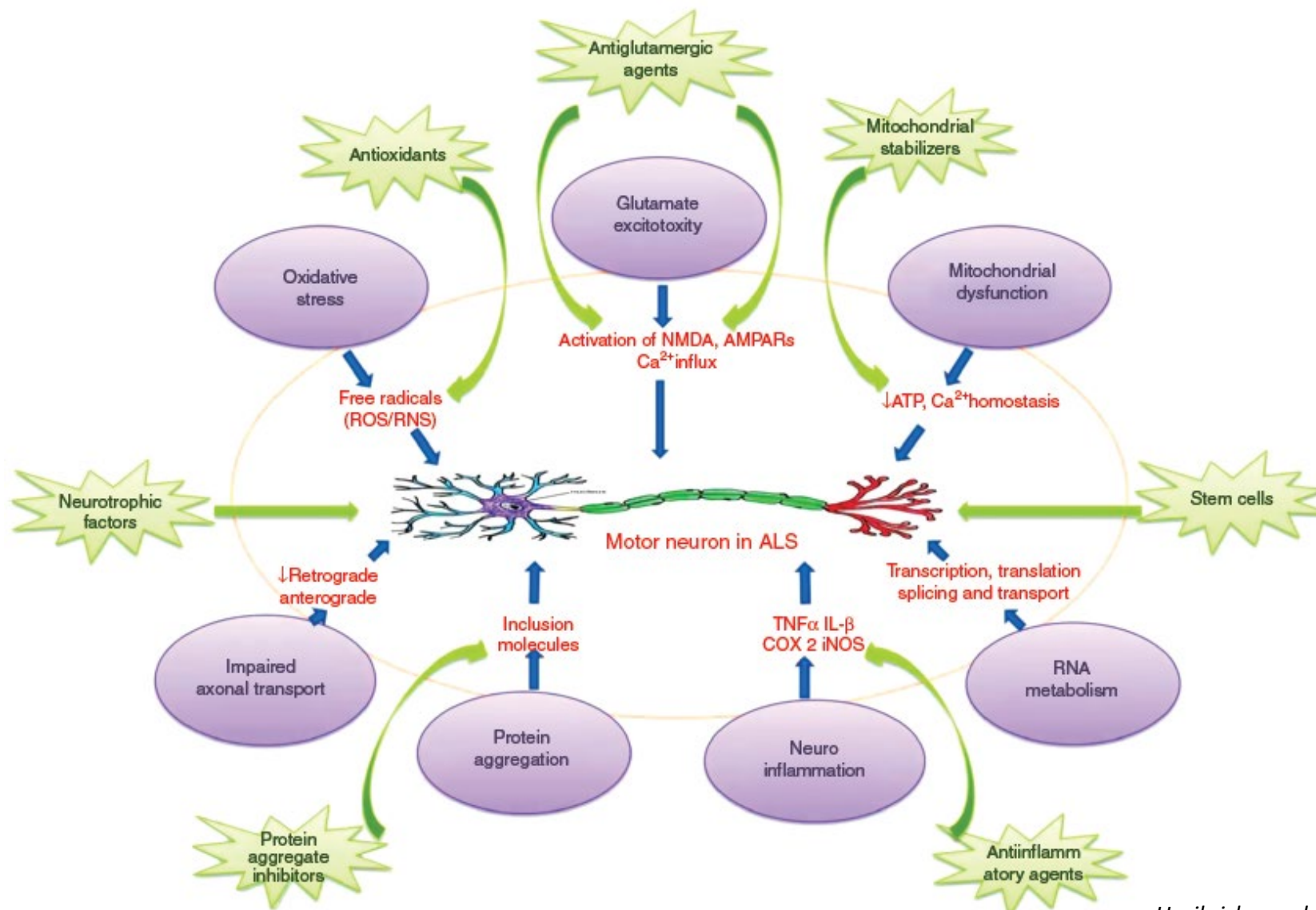
- **RILUZOL** jest jak dotąd jedynym znanym lekiem spowalniającym przebieg SLA
- jego korzystne działanie wykazano w 4 randomizowanych badaniach kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą, z użyciem placebo
- riluzol w dawce 100 mg/dobę wydłużył przeżycie o 3 miesiące po 18-miesięcznym okresie stosowania; badania kliniczne z riluzolem nie obejmowały chorych we wczesnym okresie choroby
- późniejsze badania retrospektywne, oparte na dużych bazach danych wskazywały, że wydłużenie przeżycia dzięki stosowaniu riluzolu (w całym spektrum zaawansowania choroby) wynosiło od 6 do 21 miesięcy – ale dane te mogą być obciążone błędem systematycznym
- lek jest bezpieczny i powoduje niewiele poważnych działań niepożądanych
- leczenie riluzolem należy rozpocząć jak najwcześniej po postawieniu rozpoznania
- nie ma danych czy i kiedy należy przerwać leczenie

# Leczenie riluzolem

- preparaty dostępne w Polsce: Rilutek (oryginalny), Riluzol PMCS, Zolerilis, Sclefic
- tabletki po 50 mg, należy zażywać 2x dziennie (rano i wieczorem)
- podczas leczenia riluzolem należy kontrolować próby wątrobowe (ASPAT, AIAT) – co miesiąc przez pierwsze pół roku leczenia, potem co 3 miesiące
- nie zaleca się stosowania leku u chorych z upośledzoną funkcją wątroby lub gdy wyjściowy poziom prób wątrobowych przekracza trzy razy górną granicę normy
- okresowo należy też kontrolować morfologię krwi, zwłaszcza na początku leczenia



# Leczenie neuroprotekcyjne i modyfikujące przebieg choroby – przyszłość?



## Niedawno zakończone badania kliniczne

lek	wynik	rok
memantyna	dobrze tolerowana, bezpieczna, nie udowodniono korzyści, ale nie można wykluczyć pozytywnego wpływu na przeżycie	2010
ceftriakson	bez wpływu na progresję i przeżycie	2014
edavarone	bezpieczny, dobrze tolerowany, sugerowane spowolnienie progresji	2014
olezoksym	bezpieczny, dobrze tolerowany, bez znaczącego efektu na progresję i przeżycie	2014
dexpramipeksol	dobrze tolerowany, korzystny efekt dawki 300 mg na sprawność i przeżycie	2013
	nie potwierdziło korzystnego efektu	2014

# Trwające aktualnie badania

## Leczenie neuroprotekcyjne:

- **fingolimod** - hamuje migrację limfocytów do OUN (mechanizm przeciwzapalny), badanie II fazy
- **masitinib** - inhibitor kinazy tyrozynowej (mechanizm przeciwzapalny), badanie III fazy
- **fasudil** – inhibitor kinazy Rho (mechanizm przeciwzapalny), badanie II fazy
- **ariclomol** - hamuje agregację białek poprzez indukcję białek szoku cieplnego; badanie w fALS SOD1, II/III fazy
- **rasagilina** - wpływ na funkcję mitochondriów, badanie II fazy
- **ozanezumab** - przeciwciało przeciwko czynnikowi Nogo A, badanie II fazy

# Trwające aktualnie badania

## Leczenie objawowe:

- **Cannabis sativa** w leczeniu spastyczności, badanie II/III fazy
- **tirasemtiv** - poprawia kurczliwość mięśni szkieletowych, badanie II fazy
- **stymulacja przepony** – badanie II fazy

# Komórki macierzyste

- postulowane mechanizmy działania komórek macierzystych: zastąpienie uszkodzonych neuronów ruchowych lub działanie ochronne na niezniszczone jeszcze neurony ruchowe
- pozytywne efekty w badaniach przedklinicznych
- przeprowadzone do tej pory badania z udziałem ludzi były badaniami 1/2 fazy; trwają badania 2 fazy
- terapia komórkami macierzystymi w SLA jest na etapie badań eksperymentalnych; brak dowodów na skuteczność, brak informacji na temat bezpieczeństwa w dłuższej obserwacji

# Terapia genowa

Prowadzone są badania nad zastosowaniem terapii genowej w leczeniu rodzinnych postaci SLA (są to badania na wczesnym jeszcze etapie).

- [www.mndassociation.org](http://www.mndassociation.org)
- [www.wfnals.org](http://www.wfnals.org)
- [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org)

*„Let us keep looking, in spite of everything. Let us keep searching. It is indeed the best method of finding, and perhaps thanks to our efforts , the verdict we will give such a patient tomorrow will not be the same we must give this man today.”*

*Charcot (1889)*



**Dziękuję za uwagę**