

Amyotrofinen lateraaliskleroosi ALS

EMIL YLIKALLIO, LT, DOS, NEUROLOGIAN EL

9.12.2021

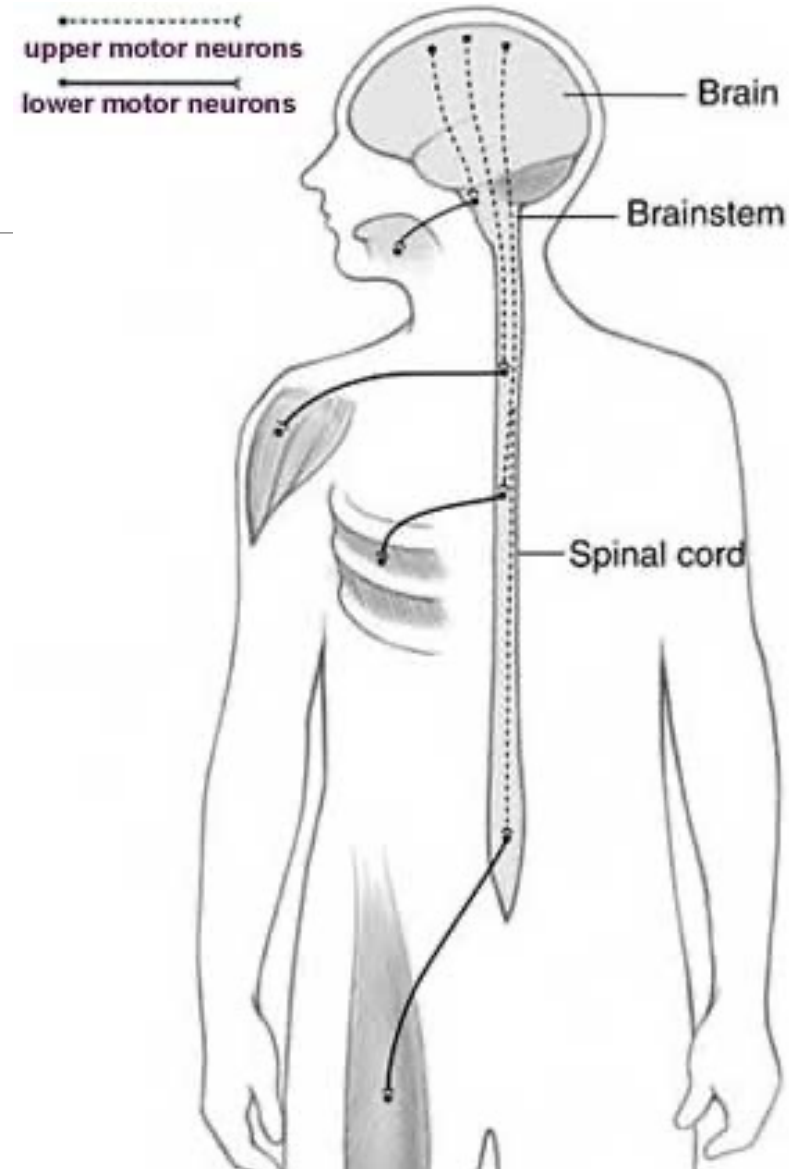
ALS = amyotrofinen lateraaliskleroosi

Ylempiä ja alempia motoneuroneita rappeuttava neurodegeneratiivinen syndrooma

Ylempi motoneuroni: aivoista selkäyttimeen

Alempi motoneuroni: selkäytimestä lihaksiin

ALS alkaa todennäköisesti vuosia ennen havaittavia oireita



ALS vai motoneuronitauti? Käytännössä lähes sama asia

Useita nimityksiä

- Amyotrofinen lateraaliskleroosi (ALS)
- Motoneuronitauti
- MND (motor neuron disease)
- Liikehermorappeumatauti
- Lou Gehrigin tauti

Motoneuronitauti on yleisnimitys sille, että liikehermot eli motoneuronit sairastuvat ja kuolevat

ALS on yleisin aikuisiän motoneuronitaukseista

- alamuotoja: bulbaarinen ALS, PLS....

ALS:n epidemiologia ja genetiikka

Suomessa vajaat 200 potilasta/vuosi

Vaikutelma suuremmasta ilmaantuvuudesta matalan geneettisen monimuotoisuuden alueilla

Ilmaantuvuushuippu 65 vuoden iässä

Genetiikka

- Noin 10 %:lla sairaus ALS/FTD (frontotemporaalinen dementia) periytyy Mendelin sääntöjen mukaan

Ympäristötekijät

On tutkittu neurotoksisten aineiden vaikutusta riskiin: lyijy, tuholaismyrkyt, sinilevät...

Eri tutkimuksissa vaihtelevia tuloksia ympäristötekijöiden vaikutuksesta

- Tupakointi lisää riskiä maltillisesti
- Liikunnallinen aktiivisuus saattaa lisätä riskiä marginaalisesti

ALS-potilaat ovat usein aiemmin hyvinkin terveitä

- hoikkia ja liikunnallisia
- BMI < 25 on itsenäinen ALS:n riskitekijä
- Mitään yksiselitteistä ympäristön riskitekijää ei ole osoitettu

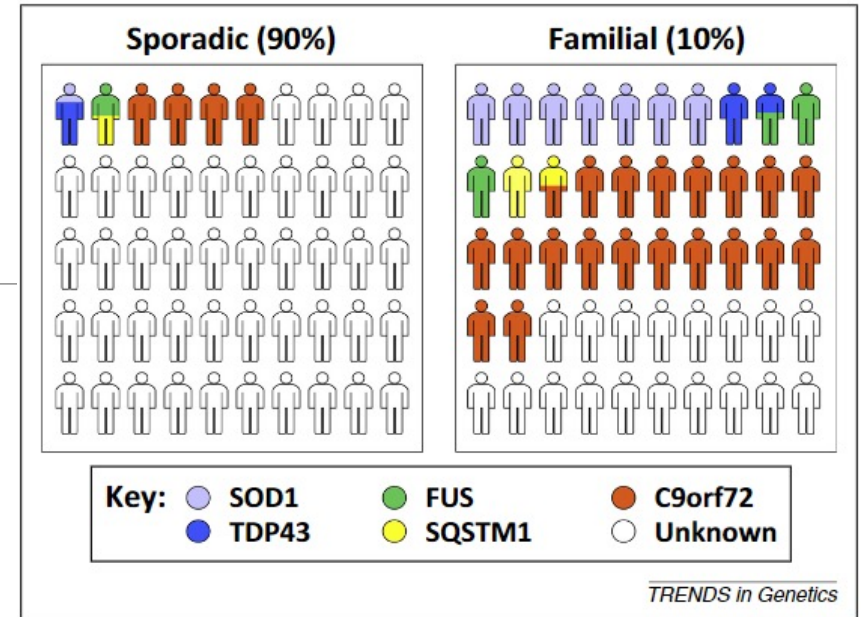
ALS-geenit

C9ORF72

- Heksanukleotidin toistojakson pidentymä
- Geenin toimintaa ei tunneta hyvin
- Löydettiin ensin suomalaisilta potilailta
- Vallitseva periytyminen, lapsella 50 %:n todennäköisyys olla kantaja
- ALS:n lisäksi voi aiheuttaa otsalohkodementian

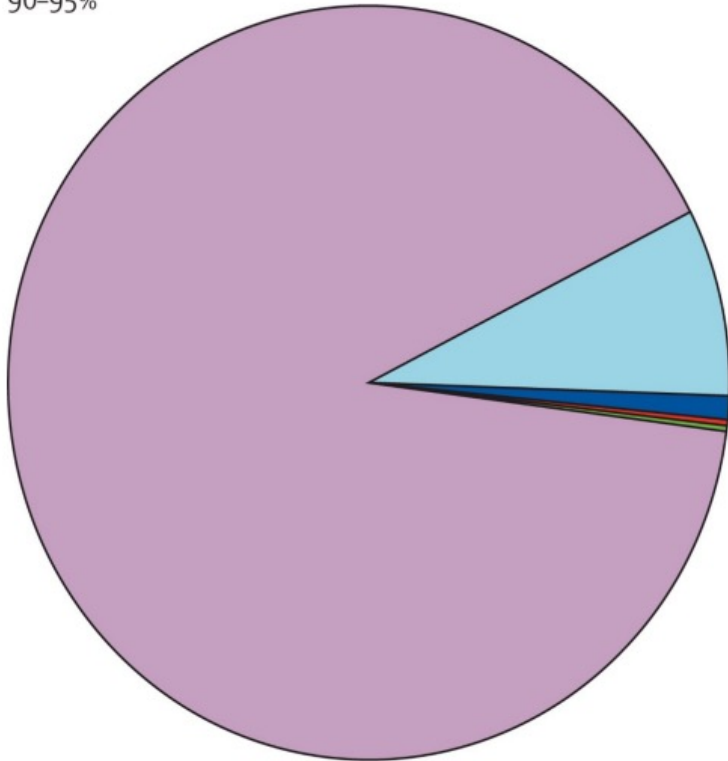
SOD1 (superoxide dismutase 1)

- Mitokondriossa oleva proteiini, joka osallistuu happiradikaalien poistoon
- Tautimutaatiot aiheuttavat proteiinin pakkautumisen liukenemattomiin inkluusioihin
- Suomessa esiintyy mutaatio D91A, joka homotsygoottisena patologinen (noin 1 % väestöstä heterotsygoottisia kantajia)
 - Käytännössä aina alaraaja-alkuinen tauti ja hidas progressio

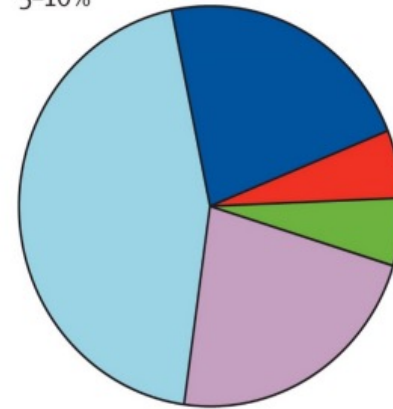


ALS – yleisimmät geenivirheet

Apparently sporadic ALS
90–95%



Familial ALS
5–10%

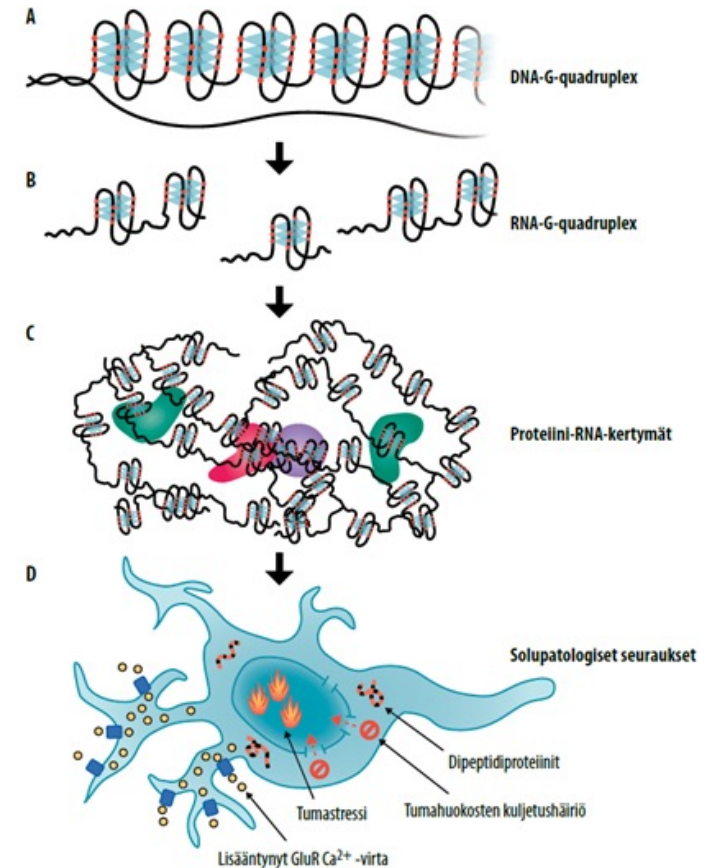
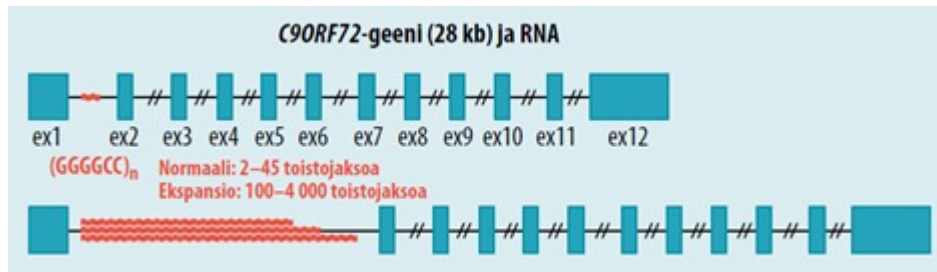


- SOD1
- TDP-43
- FUS
- Unknown
- C9orf72

C9ORF72 tautimekanismit

Toistojakson pidentymä aiheuttaa monia seurauksia solutasolla

1. Alentunut C9ORF72 proteiinin tuotanto
2. RNA:n poikkeava laskostuminen, joka häiritsee geeniekspressiota
3. Toistojakso-RNA:n translaatio aiheuttaa dipeptiproteiineja, jotka kertyvät solunsisäisesti



Patologia

Motoneuronien kato, glioosi, mikroglia-infiltraatio

Proteiinikertymät motoneuronien sisällä

- TDP-43, dipeptide repeat protein, SOD1, neurofilamentit

Patofysiologia ilmeisesti monen prosessin summa

- ALS:n syntyyn vaaditaan 5-6 askelta (Vucic et al. *Neurology* 2020)
- Perinnöllisessä taudissa ensimmäinen askel on synnynnäinen mutaatio

Oireet

Ylempi motoneuroni: spastisuus, heikkous

Alempi motoneuroni: faskikulaatiot, krampit, lihasten surkastuminen

Bulbaarioireet: dysartria, nielemisvaikeus, pakkoitku ja -nauru

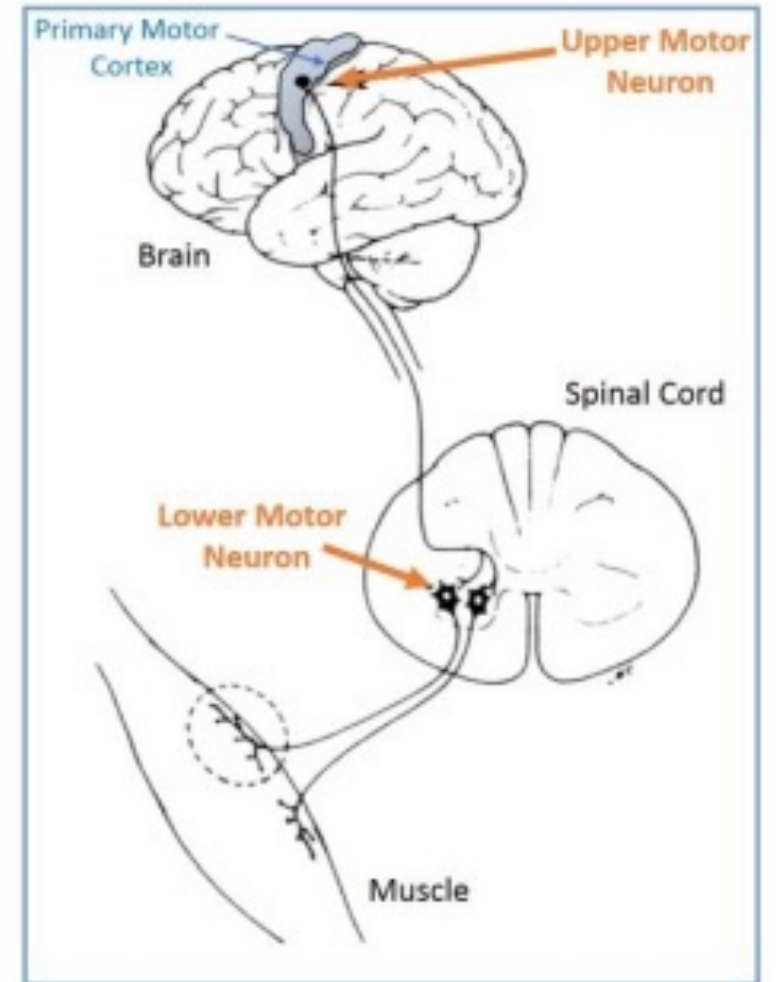
Ensioireet

- Raajat n. 60 %
- Bulbaarialue n. 33 %
- Hengityslihakset <5 %.

Kognitio

- Frontotemporaalinen dementia (FTD) n. 10 %
- Lievempi toiminnanohjauksen heikentyminen n. 30 %

Autonomisen hermoston oireita (rakko, sulkijalihas, suolisto, verenkierto) ei yleensä ole



Diagnostiset kriteerit (El Escorial ja Awaji)

DIAGNOSTISET KRITERIT

1. Alemman motoneuronin vaurio kliinisen, neurofysiologisen tai neuropatologisen tutkimuksen perusteella
2. Ylemmän motoneuronin vaurio kliinisen tutkimuksen perusteella
3. Oireiden tai löydösten etenevä leviäminen anatomisen alueen sisällä tai anatomisten alueiden välillä perustuen anamneesiin, kliiniseen tutkimukseen tai neurofysiologiseen testaukseen

POISSULKUKRITERIT

1. Neurofysiologinen tai patologinen todiste toisesta tautiprosessista, joka voi selittää löydökset
2. Kuvantamistutkimuksella todettu löydös, joka voi selittää todetut löydökset

Käytännössä ALS diagnoosi varmentuu viimeistään seurannan ja toistetun neurologisen statuksen perusteella

Tärkein konetutkimus on ENMG

Konsultoi neurologia, jos epäilet ALS-tautia

ENMG

Käytännössä vaaditaan diagnoosiin alemman motoneuronin vaurion olemassaolon varmentamiseksi

ALS:ssa löydös ei ole erityisen spesifi vaan pyritään osoittamaan laaja-alaisen alemman motoneuronin vaurion olemassaolo, ja toisaalta poissulkemaan muita tauteja

Poissulkuutkimukset

Verikokeet: PVK, La, CRP, kilpirauhasarvot, krea, CK, elektrolyytit, gluk, B12-vit, foolihappo, S-prot.fraktiot, ALAT (ajatellen mahd Rilutek aloitusta)

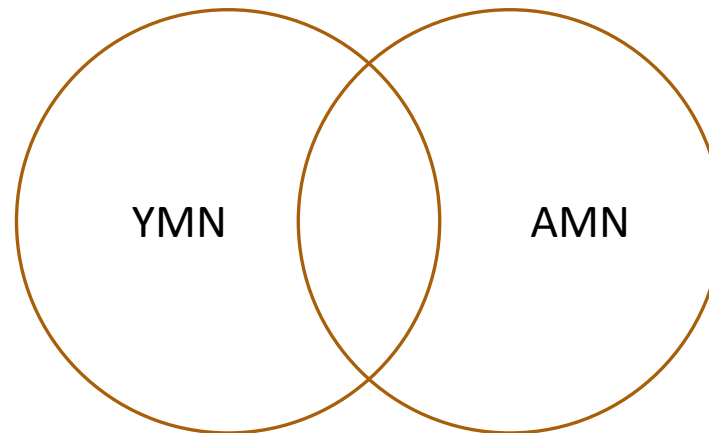
Kuvantaminen: pään ja tarvittaessa kaulaytimen MRI esim. tuumorien ja myelopaitan poissulkemiseksi

Erotusdiagnooseja

- Kervikaalinen myelopatia
- Multifokaalinen motorinen neuropatia (MMN) – konduktioblokit, koholla olevat gangliosidivasta-aineet (GM1)
- Myastenia gravis
- Lambert-Eaton myasteninen syndrooma
- Kennedyn tauti eli spinobulbaarinen lihasatrofia
- Inklusiokappalemyosiitti
- LOSMoN (SMAJ)

”Red flags”: symmetriset löydökset, selkeästi positiiviset Babinskin merkit (myelopatia?), sensoriset löydökset, selkeä heikkous ilman atrofiaa (myastenia? MMN?), selkeä quadriceps affiisio (IBM?)

Motoneuronivaurion erotusdg.



AMN=alempi motoneuroni
YMN=ylempi motoneuroni
PLS=progressiivinen lateraaliskleroosi
ALS=amyotrofinen lateraaliskleroosi
SMA=spinaalinen lihasatrofia
HSP=hereditaarinen spastinen parapareesi
CMT=Charcot-Marie-Toothin tauti

Neuronopatiat:	PLS	ALS	SMA
Aksonopatiat:	HSP		CMT

Ennuste

Aika oireiden alusta menehtymiseen (tai jatkuvan invasiivisen ventilaation tarpeeseen) vaihtelee kuukausista yli 10 vuoteen

Suurin osa potilaista menehtyy 3-5 vuoden kuluessa oireiden alusta

- 20 % elää yli 5 vuotta
- 10 % elää yli 10 vuotta

Bulbaarialkuinen tauti huonompi ennusteinen kuin raajoista alkava

Huonoin ennuste hengityslihaksista alkavilla

- Lähes aina iäkkäämpiä miehiä

SOD1 D91A mutaatio korreloi hitaampaan taudinkuvaan: jopa yli 20 vuotta

Diagnoosi

Diagnoosi kerrotaan vastaanotolla mahdollisimman kiireettömästi kohdaten potilas yksilöllisesti

Todennäköisesti on hyödyllistä korostaa toivoa ja jättää jonkinlainen mahdollisuus diagnoosin epävarmuudelle, esim. ”luulen, että teillä on ALS, mutta voin olla väärässä”

Voi pyrkiä löytämään tekijöitä, jotka assosioituvat parempaan ennusteeseen ja korostaa niitä

Lähde: H Matsumoto 2018 Lancet Neurol

Hoito

Moniammatillinen hoito parantaa eloonjäämisennustetta, vähentää ja lyhentää sairaalahoitajaksoja, ja parantaa potilaan elämänlaatua

Neurologi, fysioterapeutti, psykiatri/psykologi, keuhkolääkäri, palliatiivisen hoidon erikoislääkäri, puheterapeutti, toimintaterapeutti, sosiaalityöntekijä, erikoistunut sairaanhoitaja...

ALS lääketutkimus

1971-2016 on tehty >50 kliinistä lääketutkimusta, joista vain 2 on johtanut lääkkeen FDA-hyväksyntään

ClinicalTrials.gov 2018: 158 päättynyttä interventiotutkimusta

Lääketutkimuksen haasteita:

- Taudin harvinaisuus
- Iso vaihtelevuus oireiden kehityksessä ja vaikeusasteessa
- Biomarkkereiden puute
- Eläinmallit eivät välttämättä täysin edusta ihmistautia

Lääketutkimuksen kannalta edullista:

- Tauti on nopeasti etenevä
- Ilmaantuvuus on korkeampi kuin mitä esiintyvyyysluku antaa ymmärtää

Rilutsoli – mekanismi(t)

Natriumkanavan salpaus

- Vähentää kalsiumin virtausta soluun

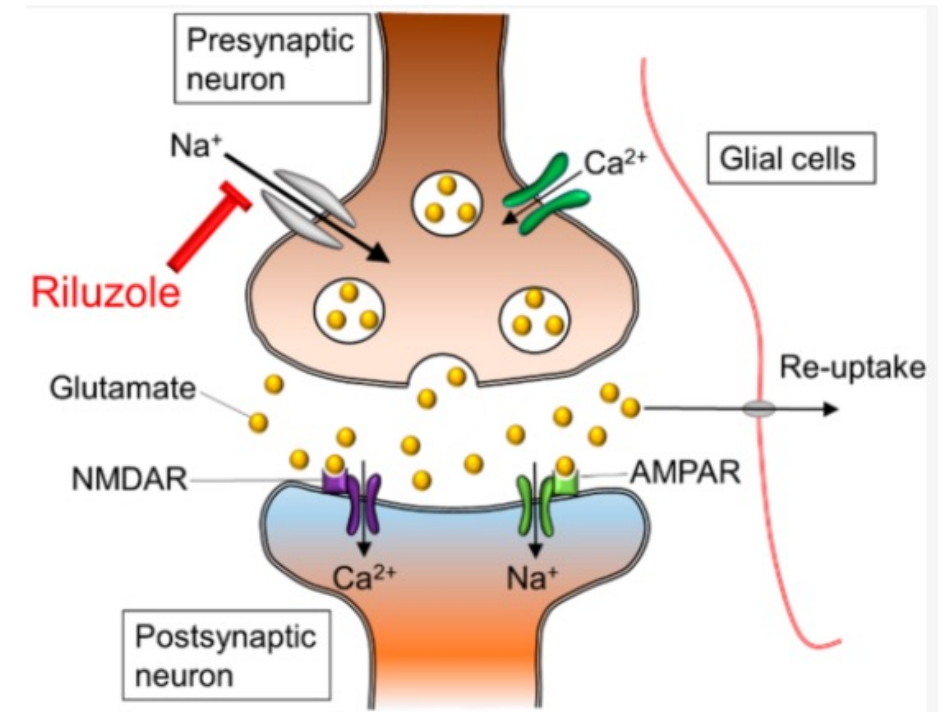
NMDA ja AMPA-reseptorit

- glutaminerginen transmissio
- muut inhibiittorit kuten keftriaksoni ja memantiini tehottomia

Kokonaiskuva mekanismeista paljolti tuntematon

- hyödyt ja haitat välittynevät samojen mekanismien kautta
- neuroprotektio (?)

Toimii siirtogeenisillä $SOD1^{G93A}$ hiirillä



Rilutsoli - käyttö

50mg x 2 p.o.

Peruskorvattava – B-lausuntoa ei tarvita

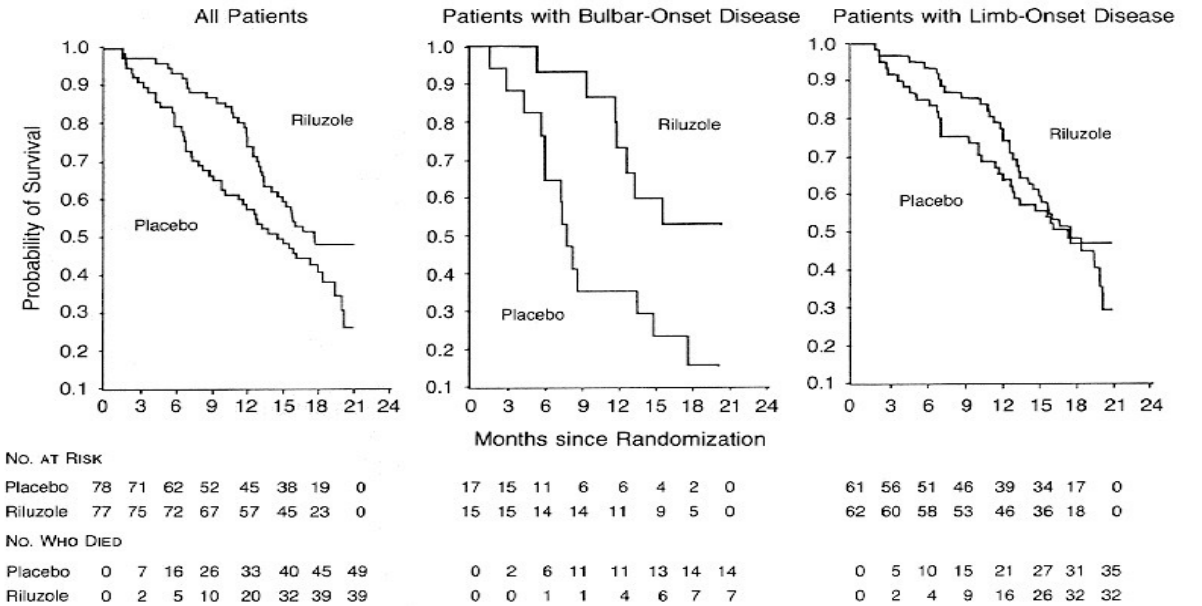
Yleisimmät sivuvaikutukset

- Pahoinvointi
 - => lääke tyhjään vatsaan tai tauolle
- Lihasheikkous
 - => lääkitys keskeytettävä
- Maksa-arvojen nousu
 - => ALAT-nousu 5-kertaiseksi => lääkitys keskeytettävä
- Interstitiaalinen keuhkosairaus
 - => lääkitys keskeytettävä

Rilutsoli - näyttö

Mediaani-eloonjääminen: 11,8 kk
(plasebo) → 14,8 kk (rilutsoli)

Ei näyttöä lihasvoiman heikentymisen
estosta



Rilutsolin kiistanalaisuuksia

Kannattaako hoitaa?

- Potilaat: mitä tekee 3 kk:lla?
- Vrt. metastasoinut haimasyöpä
- Lääkärit: terveystaloustieteelliset tekijät

Tehoaako todella?

- Siirtogeenisillä hiirillä hyvinkin yhtenäinen taudinkuva
- Ihmisen ALS on syndrooma
- ALS:n genetiikka

Edaravoni (Radicut[®], Radicava[®])

Neuroprotektiivinen vaikutus vapaiden radikaalien poistamisen kautta

- Kehitetty alun perin akuutin aivohalvauksen hoitoon (Japani)

Hyväksytty: Japani, Etelä-Korea 2015, USA 2017, Kanada 2018

- Hyväksytään kaikille ALS-potilaille – ei ole tutkittu kaikilla

Näyttö tehosta on rajallista – ei ole hyväksytty käyttöön Euroopassa

ALS:n lihasheikkous

Ainoa oire, johon ei voida tehokkaasti vaikuttaa

Ylläpitävä liikunta erittäin tärkeätä

Ylimoitettu liikunta todennäköisesti vahingollista

- Vika on liikehermoissa, ei lihaksissa

Sairaita liikehermoja ei voi ”bodata” tai kuntouttaa vahvemmiksi

- Treenaava ALS-potilas väsyä tavanomaisista herkemmin

Hengitysvajauksen hoito

Hengityslihasten surkastumisesta johtuva hengitysvajaus on yleisin ALS-potilaan kuolinsyy

- Pelko hengityksen loppumisesta on eniten pelkoa ja ahdistusta aiheuttavia tekijöitä potilaille ja omaisille
- Kohonneen CO₂-osapaineen oireet voivat olla epämääräisiä: unen laadun heikentyminen, yöllinen heräily, aamupäänsärky, päiväväsymys

Potilas ohjataan keuhkolääkärille varhain (< 6kk diagnoosista), viimeistään silloin, kun hengitysvajasta epäillään

- Sängyn päädyn kohottaminen
- Noin-invasiivinen ventilaatio (NIV) parantaa ilmeisesti elämänlaatua ja pidentää elinikää

Invasiivinen ventilaatiohoito

Intubaatioputken tai henkitorviavanteen kautta toteutettava hengityslaitehoito

Invasiivinen ventilaatio voi pidentää elinikää jopa vuosia mutta ei estä taudin etenemistä

- Taudin edetessä potilas tulee täysin riippuvaiseksi ulkopuolisesta avusta ja laitteista
- Potilas voi ajautua ”locked-in” tilaan, jossa kommunikaatio lähes mahdotonta: eettisesti ja inhimillisesti pulmallinen tilanne
- Komplikaatoriskit: esim. henkitorvikanyylin tukkeutuminen, infektioherkkyys

USA:ssa ja Euroopassa noin 10 % ALS-potilaista, Japanissa noin 30 %, Suomessa arviolta 5 %

- Länsimaissa useimmat neurologit eivät suosittele potilaalleen invasiivista ventilaatiohoitoa

Lääkekehityksen nykytilanteesta

Voidaanko geneettisen ALS:n etenemiseen vaikuttaa hiljentämällä mutatoitunut geeni?

Antisense-oligonukleotidi (ASO): nukleiinihappo, joka sitoo spesifisti kohteena olevan geenin

ASO-lääkkeitä on kehitetty SOD1- ja C9ORF72 geeneihin

- Lääkkeet ovat tutkimusvaiheessa
- Toistaiseksi ei näyttöä kliinisestä tehosta

Lapsuusiän yleisin motoneuronisairaus: spinaalinen lihasatrofia (SMA)

- Hoito intratekaalisella ASO-lääkkeellä nusinerseeni antaa parhaimmillaan dramaattisen edun lapsen motoriseen kehitykseen
- Kehitetty myös oraalinen geeniekspressiota muokkaava lääke sekä geeniterapia

