

verbální fluence či dalších jazykových funkcí, exekutivní dysfunkci nebo poruchy sociální kognice. Nejčastější změnou chování je apatie (Abrahams, 2023). K častým komorbiditám onemocnění patří také úzkost, deprese a poruchy spánku (Goutmann et al., 2022a; Abrahams, 2023).

Patofyziologie ALS je pravděpodobně komplexní a nadále není plně objasněna. Nepochybný je podíl genetické predispozice: přibližně 5–10 % případů je familiárních a dosud bylo u nich identifikováno více než 40 genů zodpovědných za rozvoj tohoto onemocnění. Mutace v některém z genů identifikovaných jako příčina familiárních forem onemocnění jsou prokazovány také přibližně u 15 % pacientů se sporadickým výskytem onemocnění. Zbýlých 85 % pacientů se sporadickou formou onemocnění však podobnou monogenní příčinu ALS nesdílí a jde u nich zřejmě o výsledek interakce více genů menšího významu a faktorů prostředí. Mezery v plném porozumění patofyziologii onemocnění jsou zřejmě jednou z příčin absence vysoce účinné léčby modifikující průběh ALS (Goutman et al., 2022).

Onemocnění je vzácné: recentní metaanalýza velkého počtu epidemiologických studií prokazuje globální incidenci 1,59 a prevalenci 4,42 na 100 000 obyvatel (Xu et al., 2020) s určitými regionálními rozdíly. Výskyt však narůstá s věkem a je poněkud vyšší u mužů: při dožití 85 let je celoživotní pravděpodobnost rozvoje ALS asi 1 : 250–300 u mužů a 1 : 400 u žen. Přežití pacientů je obecně udáváno mezi 2 a 3 roky od stanovení diagnózy, existují však velmi výrazné rozdíly mezi jednotlivými pacienty. Recentní poznatky založené na velkých souborech dat z existujících registrů umožnily vytvoření predikčních modelů, které dokážou pravděpodobně přežití stanovit významně přesněji (Westeneng et al., 2018; Roche et al., 2012). Klíčovými faktory v predikci přežití jsou m. j. věk, výskyt frontotemporální demence, genetická výbava a také klinický fenotyp: přežití je nejkratší u pacientů s respirační a následně bulbární formou onemocnění, prognosticky málo příznivé jsou také formy kombinující současnou degeneraci centrálního a periferního motoneuronu. Naopak u forem s izolovaným postižením periferního (progresivní svalová atrofie) a zejména centrálního

motoneuronu (primární laterální skleróza) je přežití výrazně delší a poslední jmenovaná forma dokonce nezkracuje délku života (ale snižuje jeho kvalitu) (Goutmann et al., 2022a).

Recentně bylo publikováno několik doporučení k diagnostice a terapii tohoto onemocnění. Většina zmiňovaných doporučení využívá pro identifikaci klíčových otázek metodiku PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2015) a pro tvorbu příslušných doporučení a hodnocení jejich síly a kvality dostupné evidence systém GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (Guyatt et al., 2008), případně EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) (Teutsch et al., 2009) nebo jejich kombinaci. Popsané přístupy jsou v současnosti považované za zlatý standard tvorby doporučených postupů a všechna publikovaná doporučení lze tedy pokládat za vysoce validní. Cílem tohoto přehledného článku je sumarizace nejdůležitějších informací týkajících se aktuálního vývoje diagnostiky a terapie onemocnění ALS, která z uvedených doporučení vyplývají.

Doporučení pro diagnostiku ALS

Obecná klinická či klinicko-elektrofyzilogická diagnostická kritéria

Z hlediska diagnostiky nadále platí kritéria ElEscorial (Brooks, 1994), resp. jejich revidovaná verze (Brooks et al., 2000). Tato kritéria jsou založena především na klinickém obraze onemocnění s průkazem čistě motorické smíšené parézy ve více klinických oblastech (bulbární, cervikální, thorakální a lumbosakrální) s doplňkovým významem elektromyografie (EMG). Podle počtu postižených oblastí je dle těchto kritérií diagnóza stanovena na úrovni možné, pravděpodobné či jisté. V r. 2008 bylo publikováno Awaji doporučení k těmto revidovaným ElEscorial kritériím, které významně posílilo roli elektrodiagnostiky a postavilo na roveň význam klinických a EMG nálezů (de Carvalho et al., 2008). Podmínkou pro stanovení průkazu postižení v dané oblasti je dle těchto kritérií současný průkaz reinervačních a denervačních změn a/nebo fascikulací, a to nejméně v 1 svalu bulbární či thorakální oblasti a ve 2 svalecth ob-

lasti cervikální či lumbosakrální (inervovaných z různých kořenů a periferních nervů). Identický přístup přetrvává i v recentně publikovaných tzv. Gold Coast kritériích (Shefner et al., 2020), v nichž však došlo k redukci počtu postižených oblastí požadovaných pro stanovení diagnózy (nově jsou postačující současné změny periferního a centrálního motoneuronu v 1 oblasti nebo změny periferního motoneuronu ve 2 hodnocených oblastech). Vypuštěna byla také stratifikace míry diagnostické jistoty: nově diagnóza stanovena je, nebo není. Podobně jako u všech předchozích kritérií však platí nadále klíčové podmínky zahrnující postupnou progresi a šíření deficitu do dalších oblastí těla a vyloučení jiných diagnostických možností vysvětlujících klinický stav pacienta. Srovnání nejnovějších Gold Coast kritérií s dosud využívanými ElEscorial/Awaji kritérii je uvedeno v tabulce 1.

Gold Coast kritéria prokázala dobrou diagnostickou validitu s vyšší senzitivitou oproti předchozím kritériím při zachování specifity, a to bez ohledu na trvání onemocnění, funkční stav pacientů či oblast iniciální klinické manifestace (bulbární, končetinová či atypické fenotypy) (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Tuto skutečnost potvrzuje i recentní review (Timmins et al., 2024), které prokazuje, že Gold Coast kritéria umožňují zařazovat do klinických studií až o 50 % více pacientů, kteří zatím nesplní podmínky stanovení jisté diagnózy dle kritérií ElEscorial. Z uvedených důvodů je doporučováno zvážit jejich použití v praxi i klinických studiích (Hannaford et al., 2021; Vucic et al., 2021). Z dalších diagnostických metod narůstá význam genetického testování (viz níže). Ostatní diagnostické metody (zobrazovací vyšetření mozku a míchy, tedy zejména MRI, ev. PET, stanovení hladiny neurofilament v séru či mozkomíšním moku, další elektrofyziologické metody kromě EMG) mají v klinické praxi zatím jen pomocný, zejména diferenciálně-diagnostický význam (Goutmann et al., 2022a) a jejich nálezy samy o sobě neumožňují stanovení diagnózy ALS podle platných kritérií.

Doporučení pro genetické testování ALS pacientů

Specifickou otázkou úzce spojenou i s recentním pokrokem v otázce modifikace průběhu onemocnění prostřednictvím cílených