

Primární laterální skleróza

doc MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika Pardubická krajská nemocnice a Fakulta zdravotnických studií Univerzity Pardubice

Primární laterální skleróza je degenerativní onemocnění postihující motoneurony v precentrální kortikální oblasti. Projevuje se progredující spastickou parézou s maximem na dolních končetinách, dále v bulbární oblasti, na trupu a méně na horních končetinách. Obtížná spastická chůze, dysartrie a dysfagie jsou charakteristické příznaky. Důležitá je diferenciální diagnostika, a to zejména vůči amyotrofické laterální skleróze, která má podstatně horší prognózu. Ovlivnění spasticity, poruch polykání, artikulace, rehabilitace jsou v popředí terapie těchto těžce postižených nemocných.

Klíčová slova: primární laterální skleróza, spastická paraparéza, dysartrie, dysfagie, motorické evokované potenciály, EMG.

Primary lateral sclerosis

Primary lateral sclerosis is a degenerative disease characterized by loss of motoneurons in precentral cortical region. Progressive spastic paresis with maximum of lower extremities, then of bulbar region, trunk and lesser of upper extremities is the most common clinical syndrome. A difficult spastic gait, dysarthria and dysphagia are characteristic symptoms. Differential diagnosis is very important, especially against amyotrophic lateral sclerosis, which has substantially worse prognosis. Decrease of spasticity, influence of dysphagia, dysarthria, and rehabilitation are the most important therapeutic measures of these severely affected patients.

Key words: primary lateral sclerosis, spastic paraparesis, dysarthria, dysphagia, motor evoked potentials, EMG.

Definice

Primární laterální skleróza (PLS) je vzácné ne zcela objasněné onemocnění, pro které zatím není k dispozici jasný potvrzující test. PLS zůstává onemocněním diagnostikovaným per exclusionem u nemocných s pomalu progredujícím syndromem centrálního motoneuronu. Amyotrofická laterální skleróza či komplex MND/ALS (motor neuron disease – MND/ amyotrofická laterální skleróza – ALS) bývá jen u části nemocných příčinou PLS.

Epidemiologie

PLS tvoří 1,5–5% případů ze širší skupiny nemocí motoneuronu. Ženy i muži jsou postiženi stejně. Průměrný věk při začátku onemocnění je 44,5 let. Samotné stanovení diagnózy PLS trvá 2–28 let a nemoc trvá 6–35 let (Kuypers-Upmeyer et al., 2001).

Etiologie a patogeneze

Stále není jednoznačně stanoveno, zda je PLS zcela samostatnou nosologickou jednotkou nebo zda je chorobou patřící do skupiny ALS/MND. PLS byla definována jako vzácná, non-hereditární choroba, charakterizovaná progredující spinobulbární spasticitou na podkladě selektivního postižení pyramidových buněk v precentrální kůře se sekundární degenerací pyramidové dráhy a se zachováním předních míšních rohů (Le Forestier et al., 2001). Kosaka et al. zdůrazňují nález pTDP-43 proteinu (fosforylovaný TAR-DNA-binding protein, 43 kDa) ve frontotemporálním laloku a v míše. Nález ubiquitinů v inkluzích v gangliových buňkách je projevem těžších degenerativních změn, které jsou vyjádřeny zejména v motorické kůře.

Klinický obraz

Ve 46 % se nejprve objevují příznaky na DK, ve 33 % jsou to bulbární symptomy a ve 21 % nemoc začíná na horních končetinách (Almeida et al., 2013). Podstatně více bývají postiženy dolní končetiny a v menším rozsahu i kortikobulbární oblast (řeč, polykání). Přitom horní končetiny bývají postiženy pouze mírně. Typický je chronický rozvoj spasticity DK, většinou asymetrický, s přítomností cirkumdukce. Nemocné s PLS je možno rozdělit do tří kategorií – ascendentní forma, multifokální forma a sporadická paraparéza (Floeter et Mills, 2009). V neurologickém nálezů je spasticita se zvýšenými reflexy, je přítomen Babinského příznak, klony a porucha chůze pro výraznou spasticitu. Asi v polovině případů není přítomna slabost. A pokud je paréza přítomna, pak bývá lehkého stupně a na HK postihuje



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., edvard.ehler@nempk.cz
Neurologická klinika Pardubická krajská nemocnice a Fakulta zdravotnických studií
Univerzity Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(6): 370–372
Článek přijat redakcí: 21. 6. 2016
Článek přijat k publikaci: 15. 8. 2016

Tab. 1. Diagnostická kritéria PLS

Klinická kritéria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Léze centrálního motoroneuronu (spasticita, hyperreflexie, paréza) ■ Končetinové a/nebo bulbární postižení ■ Trvání čtyři a více let ■ Progresivní průběh ■ Začátek příznaků ve věku nad 20 let ■ Mikční potíže
Komplementární nálezy (podporující diagnózu)	<ul style="list-style-type: none"> ■ TMS s prodloužením CMCT a poklesem kortikální excitability – např. absence MEP ■ MRS s poklesem poměru NAA/Cr a NAA/Cho v motorické kůře ■ DTI s poklesem FA a zvýšením ADC v zadním raménku capsula interna
Vylučovací kritéria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Známky myelopatie ■ Abnormální likvorový nálezy ■ Známky strukturální abnormality nebo demyelinizační onemocnění (na MR mozku či míchy) ■ Abnormální motorická či senzitivní neurografie dle EMG ■ EMG nálezy svědčící pro ALS ■ Známky hereditární spastické paraplegie nebo mutace ALS2 genu
Klasifikace PLS	<ul style="list-style-type: none"> ■ Klinicky jistá PLS (splněna všechna uvedená kritéria) ■ Suspektní PLS (trvání příznaků do čtyř let, minimální známky denervace dle EMG) ■ Komplikovaná PLS (=PLS plus) (splněná kritéria + současné známky demence, parkinsonismu či senzorických abnormalit)

ADC – Apparent Diffusion Coefficient; Cho – cholin; CMCT – Central Motor Conduction Time, Cr: kreatin; DTI – Diffusion Tensor Imaging; FA – Fractional Anisotropy; MEP – motorické evokované potenciály; NAA – N-acetylaspartát; NCS – Nerve Conduction Study; TMS – transkraniální magnetická stimulace

převážně extenzory a na DK zejména flexory. Nejsou poruchy čítí. Řeč je pomalá, dysartická, někdy až nediferencovatelná. Polykání je velmi zpomalené a významná je možnost aspirace a rozvoj hyponutrice. Méně často se objevují poruchy okulomotoriky, kognitivní poruchy (nejčastěji ve formě frontálního dysexekutivního syndromu) (Rektorová, 2006) a v pozdním stadiu urgencye mikce či inkontinence.

Diagnostika

Diagnostika PLS je založena především na klinickém obrazu, přínosné bývá i elektrofyziologické vyšetření a MRI. V klinickém nálezu je postižení centrálního motoneuronu se spastickou parézou, více na DK, dysartrií s pomalou artikulací a dysfagií. Nejsou přítomny podstatnější příznaky postižení periferního motoneuronu, senzitivních drah, extrapyramidového systému a mozečku a je negativní rodinná anamnéza. Nejsou přítomny žádné patologické laboratorní nálezy (krev, mozkomíšní mok), které by svědčily pro nějaké další onemocnění. Pro diagnostiku PLS jsou stanovena diagnostická kritéria (klinická, komplementární, vylučovací). Po vyhodnocení jednotlivých položek kritérií je možno stanovit jistoty diagnostiky PLS (Singer et al., 2007) (tabulka 1).

Elektrofyziologické nálezy

Při stimulaci motorické kůry magnetickou cívkou (MEP) jsou špatně výbavné a častěji nevýbavné kortikální MEP; spinální (kořenové) MEP mají však normální latenci i amplitudu (Iwata et

al., 2011). Typickým nálezem svědčícím pro postižení pyramidové dráhy je nevýbavnost korových MEP nebo výrazné prodloužení jejich latencí. Základním předpokladem diagnózy je progredující postižení centrálního motoneuronu. Fournier et al. 2016 na velkém souboru prokázali, že zcela drobné EMG abnormality svědčící pro současné postižení periferního motoneuronu nemusí být nepříznivým prognostickým faktorem.

MRI

Na MRI mozku se PLS projevuje atrofií gyrus precentralis, méně vyjádřena atrofie je i ve frontální i parietooccipitální oblasti (Kuypers-Upmeyer et al., 2001). V T2 váženém zpracování jsou pyramidové dráhy hyperintenzní, a to jak v oblasti hloubi hemisfér, tak v úrovni kmene i míchy. Diffusion Tensor Imaging (DTI) zpracování prokazuje hyperintenzní léze v oblasti horní krční míchy v laterálních provazcích, v oblasti zkřížení pyramidových drah i v mezimozku (Budrewicz et al., 2015). Tyto hyperintenzní léze jsou nejspíše projevem demyelinizace a gliózy. Na FDG (fluorodeoxyglukóza) PETu lze pozorovat snížení metabolismu v precentrálních oblastech. Pomocí PET s použitím (11C) flumazenilu, který se váže na benzodiazepinovou podjednotku GABAA receptoru, lze prokázat ztrátu či dysfunkci neuronů. U nemocných s PLS se nacházejí tyto změny v precentrálních oblastech a u pacientů s ALS v přední frontální a orbiculo-frontální kůře. Pomocí této metody lze rozlišit mozkové změny u ALS a PLS (Turner et al., 2007). Kognitivní poruchy u PLS jsou pro-

jevem postižení bílé hmoty – mozkových drah. PLS může být provázena kognitivní poruchou s postižením většího počtu domén a to na podkladě postižení interhemisferických, limbických i velkých asociálních drah (Canu et al., 2013).

Diferenciální diagnostika

V popředí je diferenciace PLS od nemoci **skupiny ALS/MND**, která má podstatně horší prognózu i omezenější možnosti symptomatické léčby. Nemocní s ALS se většinou již v začátku onemocnění vyznačují svalovou slabostí DK či rozvojem bulbárních příznaků. V dalším průběhu mají větší úbytek hmotnosti i redukci vitální kapacity plic. Pro diagnózu ALS je důležité postižení centrálního i periferního motoneuronu (Strong et al., 2005). U nemocných s PLS se klinický nálezy vyznačuje triádou – hypertonií svalů, hyperreflexií a mírnou svalovou slabostí. U značného podílu nemocných s PLS se nejprve objevuje hypertonií DK, pak centrální spastická paréza DK s postupným šířením na trup, horní končetiny i na bulbární svalstvo (Singer et al., 2007). Ve větších souborech ALS a PLS se ukázalo, že svalová hypertonií jako jediný klinický příznak se vyskytla u 47 % nemocných s PLS, kdežto pouze u 4 % s ALS. Rozvoj atrofie svalů se nachází ve 100 % u ALS a pouze u 2 % PLS. Trvání choroby je 3,8±4,2 let u ALS a 11,2±6,1 let u PLS. PLS se od ALS liší mladším věkem při vzniku, jinými klinickými charakteristikami při šíření a podstatně delší dobou přežití (5–20 let) (Fournier et al., 2016). Neurofyziologické vyšetření s nevýbavností kortikálních MEP u PLS a výraznými projevy postižení periferního motoneuronu (fibrilace, pozitivní vlny, fascikulace, nestabilní neurogenní změny MUP) ve třech oblastech jsou charakteristické pro ALS (Amato et Russel, 2008).

Roztroušená skleróza se může objevit v diferenciální diagnostice. Tehdy poruchy čítí, nystagmus, mozečkové projevy, poruchy sfinkterů i ataxie již klinicky dostatečně odlišují od nemocných s PLS.

Deficit vitamínu B₁₂ se projevuje myelopatií s rozvojem spasticity, ale současně i paresteziemi, ataxií stoje a chůze, která se zhoršuje ve tmě či při zavření očí.

Adrenoleukodystrofie je porucha metabolismu mastných kyselin a projevuje se degenerací kortikospinálních drah a klinicky spasticitou. Odlišení je možné stanovením mastných kyselin (s velmi dlouhým či dlouhým řetězcem) a pomocí MRI (myelopatie).

Hereditární spastická paraplegie (HSP) může působit potíže při odlišení od PLS. Projevuje se narůstající spasticitou DK, bez atrofií a začátek má v mladším dospělém věku. Sporadický výskyt mají zejména formy HSP s mutací genu pro spastin (SPG4) a pro paraplegin (SPG7). Přitom u mutace SPG7 genu je kromě spastické paraplegie popisována oboustranně lehká ptóza víček i mírná porucha exekutivních funkcí. Začátek klinických příznaků na horních končetinách nebo v bulbární oblasti, rozvoj výrazných bulbárních symptomů či zřetelná asymetrie v průběhu rozvoje nemoci podporují diagnózu PLS. PLS začíná většinou v 5. a 6. decénii. Pokroky v genetické diagnostice HSP jsou přínosem pro nemocné se sporadickou formou HSP neboť HSP má podstatně příznivější prognózu (Urban et al., 2010).

Infekční a zánětlivé nemoci se mohou projevit myelopatií se spasticitou v popředí (Lymeská borelióza, HIV, sarkoidóza, lupus erythematoses). U těchto nemocí jsou však časté sfinkterové poruchy, bolesti a často rovněž parestzie a poruchy čítí. Zánětlivé nemoci mají rychlejší průběh a začínají často v nižším věku.

LITERATURA

1. Almeida V, Carvalho M, Scotto M, Pinto S, Pinto A, Ohana B, Swash M. Primary lateral sclerosis: Predicting functional outcome. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and – Frontotemporal Degeneration* 2013; 14: 141–145.
2. Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill, 2008.
3. Budrewicz S, Szwedczyk P, Slotwinski K, Koszewicz M. Symptoms of degeneration of pyramidal tracts in conventional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in a young woman with a primary lateral sclerosis. *J Postgrad Med* 2015; 61: 203–208.
4. Canu E, Agosta F, Galantucci S, Chio A, Riva N, Silani V, Falini A, Comi G, Filippi M. Extramotor damage is associated with cognition in primary lateral sclerosis patients. *PLOS ONE* 2013; 8(12): 2017–2026.
5. Floeter MK, Mills R. Progression in primary lateral sclerosis: a prospective analysis. *Amyotrophic lateral sclerosis* 2009; 10: 339–346.

Terapie

V symptomatické léčbě se využívá různých možností ovlivnění narůstající svalové hypertonie (stiffness), která je spojena s nápadnou pomalostí pohybů. Používají se benzodiazepiny, tizanidin a baklofen, a to vždy ve spojení s rehabilitací. Při dosažení dobrého efektu se myorelaxancia podávají dlouhodobě. U těžké spasticity s maximem postižení dolních končetin je indikována baklofenová pumpa. Dysfagie je přítomna u všech nemocných, nemocní posunují potravu pomalu (orální transportní fáze) a velmi pomalu polykají. Po příslušném testování polykacího aktu je často nezbytná úprava stravy (mletá strava, zahušťování) a při další progresi dysfagie je indikováno zavedení perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG). Mnohdy je nezbytná i přídatná antidepressivní medikace (SSRI).

Prognóza

Doba přežití od okamžiku diagnózy je udávána v širokém rozmezí 4,5–15,5 roku. Almeida et al., 2013, sledovali vliv různých faktorů (věk v době stanovení diagnózy, vitální kapacita plic, nález mírných EMG známek postižení periferního motoneuronu, výskyt atrofií svalů, lokál-

ních paréz, ztráty hmotnosti). Po analýze svého souboru 24 nemocných s PLS dospěli k závěru, že nejdůležitějším nepříznivým prognostickým faktorem je věk nemocných.

Prevence

Nejsou známy genetické charakteristiky a ani rizikové faktory. Prevence je zatím neznámá.

Klíčové body

- Zánik motoneuronů v precentrální motorické kůře na podkladě degenerativních změn je podkladem rozvoje PLS
- Degenerace pyramidové dráhy s klinickým syndromem, MRI i MEP nálezy jsou základem diagnostiky
- Výrazná spastická paraparéza DK, dysartrie, dysfagie a pomalý rozvoj nemoci tvoří klinické charakteristiky PLS
- V diferenciální diagnostice je nejdůležitější odlišení od ALS, v další řadě i od HSP, roztroušené sklerózy a dalších zánětlivých a degenerativních nemocí
- Terapeutické možnosti jsou velmi omezené (ovlivnění spasticity, PEG, rehabilitace, pomůcky)

6. Fournier CN, Murphy A, Loci L, Mitsumoto H, Lomen-Hoerth C, Kisenuki Y, Simmons Z. Primary lateral sclerosis and early upper motor neuron disease: Characteristic of a cross-sectional population. *J Clin Neuromuscul Dis* 2016; 17: 99–105.
7. Iwata NK, Kwan JY, Danielian DE, Butman JA, Tovar-Mol F, Bayat E, Floeter MK. White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2011; 134: 2642–2655.
8. Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, Ishidaira H, Tan CF, et al. Primary lateral sclerosis: Upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with fronto-temporal lobar degeneration – immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology* 2012; 32: 373–384.
9. Kuypers-Upmeyer J, de Jager AEJ, Hew JM, Snoek JW, van Weerden TW. Primary lateral sclerosis: clinical, neurophysiological, and magnetic resonance findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 615–620.
10. Le Forestier N, Maisonneuve T, Piquard A, Rivaud S, Crevier-

-Buchman L, Salachas F, Pradat PF, Lacomblez L, Meininger V. Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain* 2001; 124: 1889–1899.

11. Rektorová I. Frontotemporální lobární degenerace – diagnóza z neuropsychiatrického pohledu. *Neurol. praxi* 2006; 7(4): 208–211.
12. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007; 35(3): 291–302.
13. Strong MJ, Gordon PH. Primary lateral sclerosis, spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis: Discrete entities or spectrum? *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2005; 6: 8–16.
14. Turner MR, Hammers A, Al-Chalabi A, Shaw CE, Andersen PM, Brooks DJ. Cortical involvement of four cases of primary lateral sclerosis using [11C]-flumazenil PET. *J Neurol* 2007; 254(8): 1033–1036.
15. Urban PP, Wellach I, Pohlmann C. Langsam progressive Dysarthrophonie bei primärer Lateralsklerose. *Nervenarzt* 2010; 81: 986–991.