

## Pierwotne stwardnienie boczne – przegląd piśmiennictwa

### Primary lateral sclerosis – a literature review

Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Joanna Iłżecka, Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. S. Staszica 4–6, 20-081 Lublin, e-mail: joanna.ilzecka@umlub.pl

#### Streszczenie

Pierwotne stwardnienie boczne, zwyrodnieniowa choroba neuronu ruchowego o nieznannej etiologii, jest chorobą rzadką. Występuje głównie sporadycznie, mutacje genetyczne wykrywano w nielicznych przypadkach. Objawy rozpoczynają się typowo w piątej lub szóstej dekadzie życia. Pierwotne stwardnienie boczne polega na powoli postępującej dysfunkcji górnego neuronu ruchowego. Objawy kliniczne najczęściej pojawiają się najpierw w obrębie kończyn dolnych, ale choroba może się zaczynać także od zajęcia opuszki bądź wielu regionów ciała. Występują spastyczność, hiperrefleksja i niedowład. Nie stwierdza się rozlanych drżeń pęczkowych, zaniku mięśni ani objawów czuciowych. Opracowano kryteria rozpoznania, oparte na obrazie klinicznym i wynikach dodatkowych badań diagnostycznych. Rozpoznanie ustala się po wykluczeniu innych chorób. Nie ma specyficznego markera choroby, brak również skutecznego leczenia. Niektórzy autorzy sugerują, że pierwotne stwardnienie boczne przekształca się w stwardnienie boczne zanikowe, gdy pojawią się kliniczne albo elektrofizjologiczne objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego. Różni autorzy nie są zgodni, czy jest to odrębna choroba neuronu ruchowego, czy też powoli postępujący wariant stwardnienia bocznego zanikowego. Najnowsza wersja kryteriów El Escorial uznaje pierwotne stwardnienie boczne za ograniczony fenotyp stwardnienia bocznego zanikowego.

**Słowa kluczowe:** pierwotne stwardnienie boczne, objawy kliniczne, kryteria rozpoznania, leczenie

#### Abstract

Primary lateral sclerosis is a rare motor neuron degenerative disease of unknown aetiology. The disease occurs sporadically. Genetic mutations have been detected in only few cases. Symptom onset is usually in the fifth or sixth decade of life. Primary lateral sclerosis is a progressive disease involving upper motor neuron dysfunction. Typically, clinical symptoms begin in the lower extremities, but can also begin within the bulbar region, or other regions of the body. These clinical symptoms include spasticity, hyperreflexia, and weakness. No fasciculation, muscle wasting, or sensory symptoms have been observed. The disease is slowly progressive. Diagnostic criteria for this disease are based on the overall analysis of clinical symptoms as well as additional diagnostic tests. Diagnosis is based on the exclusion of other diseases. There is no specific marker for this disease. Also, no effective treatment has been reported. Some authors suggest that primary lateral sclerosis transforms into amyotrophic lateral sclerosis when clinical or electrophysiological signs of lower motor neuron damage appear. There are different points of view as to whether it represents a separate motor neuron disease, or a slowly progressing type of amyotrophic lateral sclerosis. The latest version of the El Escorial criteria classifies primary lateral sclerosis as a limited phenotype of amyotrophic lateral sclerosis.

**Keywords:** primary lateral sclerosis, clinical symptoms, diagnostic criteria, treatment

## WSTĘP

**P**ierwotne stwardnienie boczne (*primary lateral sclerosis*, PLS) to choroba zwyrodnieniowa neuronu ruchowego o nieznanym patogenezie. Z danych piśmienniczych wynika, że jest to choroba rzadka. Dotyczy 1–4% wszystkich pacjentów z chorobą neuronu ruchowego i ma lepsze rokowanie niż stwardnienie boczne zanikowe (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) (Le Forestier *et al.*, 2001; Statland *et al.*, 2015). PLS rozpoznaje się u około 2–5% pacjentów klinik chorób nerwowo-mięśniowych (Singer *et al.*, 2007). Choroba częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet (2–4:1) (Turner *et al.*, 2020).

PLS jest chorobą sporadyczną, mutacje genetyczne wykrywano tylko w nielicznych przypadkach. Van Rheenen i wsp. (2012) obserwowali mutację w obrębie genu *C9orf72* u 0,9% chorych na PLS. W badaniu innych autorów powyższa mutacja występowała u 2,9% pacjentów z rozpoznaniem PLS (Mitsumoto *et al.*, 2015). Dodatkowe mutacje wykryto w genach *SPG7* oraz *DCTN1* i *PARK2* (Statland *et al.*, 2015). Obserwowano też rodzinną postać PLS, związaną z mutacją Arg573Gly *TBK1* (Gómez-Tortosa *et al.*, 2017). W młodszej postaci PLS stwierdzono mutacje obejmujące także geny *ERLIN2* i *ALSIN* (Panzeri *et al.*, 2006).

## OBRAZ KLINICZNY

Choroba polega na postępującej dysfunkcji górnego neuronu ruchowego przy braku klinicznych objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego i wywiadu rodzinnego sugerującego wrodzoną spastyczną paraparezę. PLS zalicza się do spektrum chorób neuronu ruchowego, obok postępującego zaniku mięśni z zajęciem wyłącznie dolnego neuronu ruchowego oraz ALS z jednoczesnym zajęciem górnego i dolnego neuronu ruchowego (Le Forestier *et al.*, 2001; Statland *et al.*, 2015).

PLS rozpoczyna się typowo w piątej lub szóstej dekadzie życia, średni wiek zachorowania określa się na 45,4–53,7 roku (Gordon *et al.*, 2006; Singer *et al.*, 2007; Statland *et al.*, 2015).

Występuje również postać młodzieńcza (Panzeri *et al.*, 2006). Według Statlanda i wsp. (2015) charakterystyczne objawy kliniczne PLS obejmują: początek w postaci sztywności i średniego stopnia niedowładu, dyszartrię, dysfagię i labilność emocjonalną. Sztywność jest spotykana częściej w PLS niż w ALS. Pierwsze objawy najczęściej pojawiają się w obrębie kończyn dolnych, ale choroba może się też rozpoczynać od zajęcia opuszki lub wielu regionów ciała. Występują spastyczność, hiperrefleksja i osłabienie, wynikające z uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Nie stwierdza się rozlanych drzeń pęczkowych, zaniku mięśni ani objawów czuciowych. Niesprawność jest wynikiem wzrostu napięcia mięśniowego, osłabienia koordynacji i niedowładu (Statland *et al.*, 2015). Rzadko obserwowano postępujący niedowład połowiczny. Wariant PLS z niedowładem połowicznym opisano jako zespół Millsa (Maragakis *et al.*, 2013).

Wais i wsp. (2017) odnotowali u 25% chorych na PLS zaburzenia ruchów gałek ocznych. Mogą występować zaburzenia ruchów sakadowych i porażenie nadjądrowe (Le Forestier *et al.*, 2001; Statland *et al.*, 2015).

W przebiegu PLS może się też pojawić nagłe parcie na mocz (Statland *et al.*, 2015). Z danych piśmienniczych wynika, że mniej więcej połowa pacjentów z PLS wykazuje zaburzenia funkcji pęcherza moczowego średnio po 4,5 roku trwania choroby (Singer *et al.*, 2005). Powyższe zaburzenia występują w PLS częściej niż w ALS, wtórnie do spastyczności zwieracza pęcherza moczowego (Singer *et al.*, 2007).

W PLS opisywano objawy pozapiramidowe: bradykinezję, zaburzenia chodu, niestabilność posturalną (Mabuchi *et al.*, 2004). Wais i wsp. (2017) zaobserwowali, że u 47% pacjentów z PLS podanie lewodopy zmniejszało napięcie mięśni, co może potwierdzać rolę układu pozapiramidowego w omawianej chorobie.

De Vries i wsp. (2017) stwierdzili u 3,3% chorych na PLS otępienie czołowo-skroniowe. Występuje ono w PLS rzadziej niż w ALS (Agarwal *et al.*, 2018). W PLS odnotowywano ponadto deficyty językowe, zaburzenia pamięci i zmiany behawioralne – obecne u 2,3% chorych ze współistniejącym

### Pierwotne stwardnienie boczne potwierdzone autopsyjnie:

- Klinicznie zdiagnozowane pierwotne stwardnienie boczne ze zwyrodnieniem obejmującym korę ruchową i drogi korowo-rdzeniowe, bez utraty neuronów ruchowych, nieobecność glejozy w obrębie komórek rogów przednich rdzenia i brak ciałek Buniny lub wtrętów zawierających ubikwitynę

### Klinicznie izolowane pierwotne stwardnienie boczne:

- Pewne objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, bez lokalnego zaniku mięśni i widocznych drzeń pęczkowych, brak dowodów na odnerwienie w badaniu elektromiograficznym  $\geq 4$  lat od zachorowania. Wiek w chwili zachorowania  $>40$  lat. Podobne choroby wykluczone za pomocą badań laboratoryjnych i neuroobrazowych

### Stwardnienie boczne zanikowe z dominującymi objawami uszkodzenia górnego neuronu ruchowego:

- Objawy trwające  $<4$  lat lub niepełnosprawność wtórna głównie do objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, ale z niewielkim odnerwieniem w elektromiografii, lub objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, które nie spełniają kryteriów diagnostycznych stwardnienia boczno-zanikowego

### Pierwotne stwardnienie boczne plus:

- Głównie objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, a dodatkowo kliniczne, laboratoryjne lub patologiczne dowody otępienia, parkinsonizmu lub nieprawidłowości w obrębie dróg czuciowych (jeśli są obecne objawy mózdkowe, nietrzymanie moczu lub niedociśnienie ortostatyczne, należy rozważyć zanik wieloukładowy)

### Objawowe stwardnienie boczne:

- Klinicznie rozpoznane pierwotne stwardnienie boczne z ustaloną przyczyną (np. infekcja HIV, zespół paraneoplastyczny)

Tab. 1. Kategorie diagnostyczne pierwotnego stwardnienia bocznozanikowego (Gordon *et al.*, 2006; Singer *et al.*, 2007)

<p><b>Obraz kliniczny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecność objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>– spastyczności</li> <li>– patologicznych odruchów</li> <li>– niedowładu</li> </ul> </li> <li>• Zajęcie regionów: <ul style="list-style-type: none"> <li>– kończyn (dolnych, górnych lub jednych i drugich)</li> <li>– opuszki</li> <li>– kończyn i opuszki</li> </ul> </li> <li>• Czas trwania choroby <math>\geq 4</math> lat</li> <li>• Postępujący przebieg choroby</li> <li>• Początek choroby: dorośli <math>&gt; 20</math> lat</li> <li>• Możliwość obecności objawów pęcherzowych wtórnych do dysfunkcji górnego neuronu ruchowego</li> <li>• Nieobecność objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>– drżeń pęczkowych</li> <li>– zaniku mięśni</li> </ul> </li> <li>• Nieobecność objawów czuciowych</li> <li>• Ujemny wywiad rodzinny w kierunku podobnej choroby</li> </ul>
<p><b>Obraz laboratoryjny</b></p> <p><b>Kryteria potwierdzające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poparte badaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wydłużenie czasu ośrodkowego przewodnictwa ruchowego</li> <li>– obniżenie pobudliwości korowej</li> </ul> </li> <li>• Zmiany w korze ruchowej potwierdzone badaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>– obniżenie współczynnika N-acetyloasparaginian/kreatynina (NAA/Cr)</li> <li>– obniżenie współczynnika N-acetyloasparaginian/cholina (NAA/Cho)</li> </ul> </li> <li>• Zmiany w tylnej odnodze torebki wewnętrznej potwierdzone badaniem obrazowania tensora dyfuzji: <ul style="list-style-type: none"> <li>– obniżenie anizotropii frakcjonowanej</li> <li>– wzrost pozornego współczynnika dyfuzji</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki badań serologicznych potwierdzające etiologię mielopatii</li> <li>• Nieprawidłowy skład płynu mózgowo-rdzeniowego</li> <li>• Obecność nieprawidłowości strukturalnych albo choroby demielinizacyjnej w rutynowym badaniu mózgu lub rdzenia kręgowego metodą rezonansu magnetycznego</li> <li>• Nieprawidłowy obraz badania elektromiograficznego</li> <li>• Mutacje genu <i>HSP</i> lub <i>ALSIN</i></li> </ul>
<p><b>Klasyfikacja pierwotnego stwardnienia bocznego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kliniczne pierwotne stwardnienie boczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>– spełnia kliniczne i laboratoryjne kryteria potwierdzenia i wykluczenia choroby</li> </ul> </li> <li>• Podejrzenie pierwotnego stwardnienia bocznego: <ul style="list-style-type: none"> <li>– spełnia kliniczne i laboratoryjne kryteria potwierdzenia i wykluczenia choroby, z wyjątkiem: <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ czasu trwania choroby <math>\leq 4</math> lat</li> <li>◊ obecności minimalnych cech odnerwienia w badaniu elektromiograficznym, niespełniających kryteriów El Escorial stwardnienia bocznego zanikowego</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Skojarzone pierwotne stwardnienie boczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>– chorzy spełniający kryteria klinicznego pierwotnego stwardnienia bocznego albo podejrzenia pierwotnego stwardnienia bocznego ze współistniejącymi objawami otępienia, parkinsonizmu lub zaburzeń czuciowych</li> </ul> </li> </ul>

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne pierwotnego stwardnienia bocznego z 2007 roku (Singer et al., 2007)

otępieniem czołowo-skroniowym i u 22,1% chorych niespełniających kryteriów otępienia (de Vries et al., 2017). Badania przeprowadzone przez Almeida i wsp. (2013) wykazały, że u 46% chorych objawy rozpoczęły się od kończyn dolnych, u 21% – od kończyn górnych, a u 33% – w obrębie opuszki. Mediana czasu trwania choroby wyniosła 9,9 roku. Wais i wsp. (2017) stwierdzili, że u 79% pacjentów z PLS występowały objawy asymetryczne, 60% osób miało kli-

niczne lub elektrofizjologiczne objawy zajęcia także dolnego neuronu ruchowego (średnio po  $8,4 \pm 5$  latach trwania choroby), a część chorych doświadczała objawów pozapiramidowych i/lub pozaruchowych.

W badaniach przeprowadzonych przez Ramanathana i Ranę (2018) u 53% pacjentów obserwowano objawy opuszkowe, afekt rzekomoopuszkowy, depresję i zaburzenia czynności pęcherza moczowego. Z kolei symetryczna spastyczność kończyn występowała u 47% chorych.

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, czy PLS powinno być rozpatrywane jako choroba odrębna od ALS, czy jako powoli postępujący wariant ALS z uszkodzeniem wyłącznie górnego neuronu ruchowego (Finegan et al., 2019). Najnowsza wersja kryteriów El Escorial uznaje PLS za ograniczony fenotyp ALS (Ludolph et al., 2015).

## KRYTERIA ROZPOZNANIA

Kliniczne kryteria rozpoznania obejmują: dysfunkcję górnego neuronu ruchowego pod postacią spastyczności, patologicznych odruchów i niedowładu, występowanie objawów głównie w obrębie kończyn dolnych, ale również w obrębie opuszki, lub mieszanych objawów kończynowo-opuszkowych oraz powolną progresję. Rozpoznanie PLS wymaga wykluczenia istotnych drżeń pęczkowych, zaniku mięśni, objawów czuciowych i wywiadu rodzinnego w kierunku podobnej choroby. Dodatkowo muszą zostać wykonane badania laboratoryjne i diagnostyczne wykluczające choroby o zbliżonym obrazie klinicznym (Statland et al., 2015).

W 2006 roku zaproponowano kategorie diagnostyczne PLS (Gordon et al., 2006; Singer et al., 2007) (tab. 1). Następnie Singer i wsp. (2007) przedstawili kryteria diagnostyczne, obejmujące kryteria kliniczne i laboratoryjne, i wprowadzili podział na pacjentów z klinicznym PLS, pacjentów z podejrzeniem PLS i pacjentów, u których występuje skojarzenie PLS z otępieniem, parkinsonizmem lub zaburzeniami czucia (tab. 2). Z kolei w 2020 roku opublikowano aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne, uwzględniające definicję prawdopodobnego i pewnego PLS (Turner et al., 2020) (tab. 3).

## BADANIA DIAGNOSTYCZNE

Nie ma testów diagnostycznych specyficznych dla PLS. Konieczne jest wykonanie różnych badań w celu wykluczenia innych chorób. Zalecana diagnostyka obejmuje: badania biochemiczne krwi, badanie poziomu witaminy B<sub>12</sub> we krwi, badanie poziomu miedzi w surowicy oraz testy w kierunku kiły, wirusa ludzkiej białaczki z komórek T (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*, HTLV1/2), choroby z Lyme, wirusa limfocytotropowego komórek T i ludzkiego wirusa niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV). Ponadto wskazane jest oznaczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, by wykluczyć adrenomieloneuropatię. Do pozostałych zalecanych badań należą: badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, badanie elektro-

<p><b>Podstawowe zasady</b> Rozpoznanie pierwotnego stwardnienia bocznego wymaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecności:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– wieku <math>\geq 25</math> lat</li> <li>– objawów postępującej dysfunkcji górnego neuronu ruchowego trwających co najmniej 2 lata</li> <li>– objawów dysfunkcji górnego neuronu ruchowego* w co najmniej 2 z 3 regionów: kończyna dolna, kończyna górna, opuszka</li> </ul> </li> <li>• nieobecności:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– objawów czuciowych (nie wyjaśnionych przez choroby współistniejące)</li> <li>– aktywnego zwyrodnienia dolnego neuronu ruchowego**</li> <li>– innych rozpoznań: patologia górnego neuronu ruchowego potwierdzona badaniem neuroobrazowym lub zespół kliniczny zidentyfikowany za pomocą badania płynów ustrojowych</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Pewność diagnostyczna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prawdopodobne pierwotne stwardnienie boczne</b> jest definiowane jako nieobecność istotnego aktywnego zwyrodnienia dolnego neuronu ruchowego po 2–4 latach od wystąpienia objawów choroby</li> <li>• <b>Pewne pierwotne stwardnienie boczne</b> jest definiowane jako nieobecność istotnego aktywnego zwyrodnienia po 4 lub więcej latach od wystąpienia objawów choroby</li> </ul> <p>* Objawy kliniczne obejmują: spastyczność i związane z nią osłabienie, patologiczną hiperrefleksję (łącznie z obecnością objawu Hoffmana i obustronnego odruchu Babińskiego), afekt rzekomoopuszkowy. Dowody dysfunkcji górnego neuronu ruchowego pochodzące z badań neuroobrazowych, biomarkerów neurofizjologicznych i neurochemicznych oczekują na zatwierdzenie.</p> <p>** Dozwolone są: minimalny wzrost aktywności przy wkłuciu elektrody i dodatnie fale ostre lub potencjały fibrylacyjne w obrębie mięśni kończyn.</p>
---

Tab. 3. Kryteria diagnostyczne pierwotnego stwardnienia bocznego z 2020 roku (Turner et al., 2020)

miograficzne (EMG) i przewodnictwa nerwowego, a także badanie mózgowia i rdzenia kręgowego metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) w celu wykluczenia uciskowych zmian patologicznych lub zmian sugerujących stwardnienie rozsiane. W niektórych przypadkach wykonywane są również badanie potencjałów wywołanych i biopsja mięśni oraz badania w kierunku mutacji genetycznych związanych z dziedziczną paraparezą spastyczną (Singer et al., 2007; Statland et al., 2015). Diagnostykę różnicową PLS przedstawiono w tab. 4.

### Badania elektrofizjologiczne

W przypadku PLS badanie EMG powinno być prawidłowe lub z minimalnym odnerwieniem, niespełniającym kryteriów El Escorial ALS (Gordon et al., 2006; Statland et al., 2015). EMG może wykazywać niewielkie lub przemijające zmiany, obejmujące obecność fibrylacji ograniczonych do jednego lub dwóch mięśni, fasykulacji i zwiększonych potencjałów jednostek ruchowych (Singer et al., 2005; Statland et al., 2015). Alix i wsp. (2020) twierdzą, że nowa nieinwazyjna technika, jaką jest miografia impedancji elektrycznej języka, może być biomarkerem uszkodzenia opuszki w ALS, ale także wykrywać zmiany w obrębie mięśni wtórne do dysfunkcji górnego neuronu ruchowego. Bocci i wsp. (2012) zaobserwowali, że ruchowe potencjały wywołane z języka są w PLS wybiórczo zmienione. Jak sugerują, wspomniane badanie może być pomocne w różnicowaniu chorych na PLS z chorymi na ALS wykazującymi dominację uszkodzenia górnego neuronu ruchowego.

### Badania neuroobrazowe

MRI wykazuje zanik mózgu obejmujący istotę szarą i białą. Występuje głównie uszkodzenie kory przedśrodkowej i przylegającej do niej istoty białej. Istota szara zakrętu przedśrodkowego jest ścięćcząła i proces ten postępuje przez wiele lat.

W badaniu MRI uwidacznia się również hiperintensywność w obrębie dróg korowo-rdzeniowych (Kwan et al., 2012; Statland et al., 2015; Tartaglia et al., 2009). Tzarouchi i wsp. (2011) uważają, że obrazowanie tensora dyfuzji można wykorzystać jako obiektywny marker do wykrywania zwyrodnienia górnych neuronów ruchowych w PLS. Pozytonowa tomografia emisyjna wykazuje ogniska hipometabolizmu w obrębie pierwszorzędowej kory ruchowej (Claassen et al., 2010). Według Finegana i wsp. (2020) obraz badania MRI w PLS wskazuje na intensywną i fenotypowo specyficzną lokalizację zwyrodnienia podkorowego.

<p><b>Zmiany strukturalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guz</li> <li>• Spondylomielopatia szyjna</li> <li>• Rdzeniowa przetoka tętniczo-żylna</li> <li>• Malformacja Arnolda–Chiarięgo</li> </ul>
<p><b>Choroby demielinizacyjne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwardnienie rozsiane – postać pierwotnie postępująca</li> </ul>
<p><b>Choroby dziedziczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dziedziczna parapareza spastyczna</li> <li>• Leukodystrofia (metachromatyczna, adrenoleukodystrofia)</li> <li>• Choroba ciał poliglukozanowych</li> </ul>
<p><b>Choroby infekcyjne/zapalne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tropikalna spastyczna parapareza (HTLV1/2)</li> <li>• HIV</li> <li>• Kiła</li> <li>• Sarkoidoza</li> </ul>
<p><b>Choroby metaboliczne/toksyczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwyrodnienie powrózkowe rdzenia kręgowego (niedobór witaminy B<sub>12</sub>)</li> <li>• Niedobór witaminy E</li> <li>• Latyryzm</li> </ul>
<p><b>Choroby neurozwyrodnieniowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwardnienie boczne zanikowe</li> </ul>

Tab. 4. Diagnostyka różnicowa pierwotnego stwardnienia bocznego (Statland et al., 2015)

Clark i wsp. (2018) na podstawie MRI stwierdzili, że wczesnym okresie PLS występuje istotna redukcja sieci połączeń ruchowych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej i grupą pacjentów z PLS o długim czasie trwania choroby. Autorzy wnioskują, iż utrata funkcjonalnych połączeń ruchowych widoczna w MRI może być wczesnym markerem PLS.

Wyniki badań przeprowadzonych przez Paganoni i wsp. (2017) za pomocą MRI i pozytonowej tomografii emisyjnej wskazują na związek między aktywacją gleju a zwyrodnieniem neuronów ruchowych w PLS.

### Potencjalne biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego

Między chorymi na PLS i ALS nie stwierdzono istotnych różnic w poziomie neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym. Był on podwyższony we wczesnych stadiach choroby i umiarkowanie korelował z czasem jej trwania i progresją. Jednakże obserwowano tendencję do obniżonego poziomu neurofilamentów w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z PLS w porównaniu z pacjentami z ALS, co może stanowić odzwierciedlenie wolniejszej progresji PLS (Steinacker *et al.*, 2016; Turner *et al.*, 2020).

Wykazano także, że u chorych na ALS poziom chitynaz CHIT1 i CHI3L2 w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyższy niż u chorych na PLS (Thompson *et al.*, 2019).

### Obraz neuropatologiczny

Anatomopatologicznie w PLS stwierdza się zanik zakrętu przedśrodkowego i w niektórych przypadkach utratę komórek Betza w obrębie kory czołowej i przedczołowej oraz glejową warstwę trzeciej i piątej. Występuje zwyrodnienie dróg korowo-rdzeniowych. W części przypadków, podobnie jak w ALS, obserwuje się wtręty złożone z ubikwityny oraz ciała Buniny (Singer *et al.*, 2007; Statland *et al.*, 2015; Tartaglia *et al.*, 2007). Kosaka i wsp. (2012) odnotowali patologię białka TDP-43 w obrębie kory ruchowej, płata czołowego i płata skroniowego u chorego z PLS wykazującego zwyrodnienie czołowo-skroniowe.

### PRZEBIEG CHOROBY I ROKOWANIE

Postęp PLS jest bardzo powolny, średni czas trwania choroby szacuje się na 7,9 roku lub dłużej. U 50% pacjentów stwierdzano okresy stabilizacji stanu klinicznego trwające miesiącami (Le Forestier *et al.*, 2001; Singer *et al.*, 2007; Turner *et al.*, 2020).

Obserwowano, że u chorych, u których po 4 latach od zachorowania nie dołączają się objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, pozostaje klinicznie izolowane uszkodzenie górnego neuronu ruchowego z normalną długością życia (Floeter i Mills, 2009; Singer *et al.*, 2005; Statland *et al.*, 2015; Tartaglia *et al.*, 2007). Przebieg PLS różni się od przebiegu ALS, w którym u niewielkiej części pacjentów

mogą występować początkowe objawy uszkodzenia wyłącznie górnego neuronu ruchowego (Gordon *et al.*, 2009; Tartaglia *et al.*, 2007).

### LECZENIE

Nie ma specyficznego leczenia PLS, zaleca się leczenie objawowe (Finegan *et al.*, 2019). Riluzol, wykorzystywany w leczeniu farmakologicznym ALS, nie wykazał korzystnego działania w PLS. Stosuje się farmakoterapię zapobiegającą spastyczności (baklofen, tizanidyna, dantrolen, benzodwuzepiny) oraz zaburzeniom afektu (dekstrometorfan i chinidyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne). W terapii ślinotoku podaje się doustne leki antycholinergiczne, takie jak amitryptylina, skopolamina, glikopirofan lub krople atropiny. Korzystnie działają także iniekcje toksyny botulinowej. Postępowaniem niefarmakologicznym jest fizjoterapia poprawiająca chód i równowagę (Singer *et al.*, 2007; Statland *et al.*, 2015).

### PODSUMOWANIE

PLS to zwyrodnieniowa choroba neuronu ruchowego o nieznannej etiologii. Objawy kliniczne obejmują uszkodzenie wyłącznie górnego neuronu ruchowego. Choroba ma charakter powoli postępujący. Stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, ponieważ nie zidentyfikowano dotąd specyficznego markera, brak także skutecznego leczenia. Według niektórych autorów PLS jest odrębną chorobą neuronu ruchowego, według innych – ograniczonym fenotypem ALS. Powyższa problematyka wymaga dalszych badań.

#### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*



## Piśmiennictwo

- Agarwal S, Highton-Williamson E, Caga J et al.: Primary lateral sclerosis and the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia spectrum. *J Neurol* 2018; 265: 1819–1828.
- Alix JJP, McDonough HE, Sonbas B et al.: Multi-dimensional electrical impedance myography of the tongue as a potential biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 799–808.
- Almeida V, de Carvalho M, Scotto M et al.: Primary lateral sclerosis: predicting functional outcome. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 141–145.
- Bocci T, Briscese L, Giorli E et al.: Tongue's motor evoked potentials in the diagnosis of primary lateral sclerosis (PLS): preliminary report. *J Neurol Sci* 2012; 316: 67–71.
- Claassen DO, Josephs KA, Peller PJ: The stripe of primary lateral sclerosis: focal primary motor cortex hypometabolism seen on fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography. *Arch Neurol* 2010; 67: 122–125.
- Clark MG, Smallwood Shoukry R, Huang CJ et al.: Loss of functional connectivity is an early imaging marker in primary lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2018; 19: 562–569.
- Finegan E, Chipika RH, Shing SLH et al.: Primary lateral sclerosis: a distinct entity or part of the ALS spectrum? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; 20: 133–145.
- Finegan E, Hi Shing SL, Chipika RH et al.: Thalamic, hippocampal and basal ganglia pathology in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: evidence from quantitative imaging data. *Data Brief* 2020; 29: 105115.
- Floeter MK, Mills R: Progression in primary lateral sclerosis: a prospective analysis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 339–346.
- Gómez-Tortosa E, Van der Zee J, Ruggiero M et al.; EU EOD Consortium: Familial primary lateral sclerosis or dementia associated with Arg573Gly *TBK1* mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 996–997.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB et al.: Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 2009; 72: 1948–1952.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB et al.: The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 647–653.
- Kosaka T, Fu YJ, Shiga A et al.: Primary lateral sclerosis: upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration – immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. *Neuropathology* 2012; 32: 373–384.
- Kwan JY, Meoded A, Danielian LE et al.: Structural imaging differences and longitudinal changes in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2012; 2: 151–160.
- Le Forestier N, Maisonobe T, Piquard A et al.: Does primary lateral sclerosis exist? A study of 20 patients and a review of the literature. *Brain* 2001; 124: 1989–1999.
- Ludolph A, Drory V, Hardiman O et al.; WFN Research Group On ALS/MND: A revision of the El Escorial criteria – 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 291–292.
- Mabuchi N, Watanabe H, Atsuta N et al.: Primary lateral sclerosis presenting parkinsonian symptoms without nigrostriatal involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1768–1771.
- Maragakis NJ, Holland NR, Corse AM: Hemiparetic primary lateral sclerosis: revisiting Mills syndrome. *Case Rep Neurol* 2013; 7: 191–195.
- Mitsumoto H, Nagy PL, Gennings C et al.: Phenotypic and molecular analyses of primary lateral sclerosis. *Neurol Genet* 2015; 1: e3.
- Paganoni S, Alshikho MJ, Zürcher NR et al.: Imaging of glia activation in people with primary lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2017; 17: 347–353.
- Panzeri C, De Palma C, Martinuzzi A et al.: The first *ALS2* missense mutation associated with JPLS reveals new aspects of alsin biological function. *Brain* 2006; 129: 1710–1719.
- Ramanathan RS, Rana S: Demographics and clinical characteristics of primary lateral sclerosis: case series and a review of literature. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 8: 17–23.
- Singer MA, Kojan S, Barohn RJ et al.: Primary lateral sclerosis: clinical and laboratory features in 25 patients. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005; 7: 1–9.
- Singer MA, Statland JM, Wolfe GI et al.: Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2007; 35: 291–302.
- Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM et al.: Primary lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015; 33: 749–760.
- Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J et al.: Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 12–20.
- Tartaglia MC, Laluz V, Rowe A et al.: Brain atrophy in primary lateral sclerosis. *Neurology* 2009; 72: 1236–1241.
- Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K et al.: Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol* 2007; 64: 232–236.
- Thompson AG, Gray E, Bampton A et al.: CSF chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1215–1220.
- Turner MR, Barohn RJ, Corcia P et al.; Delegates of the 2nd International PLS Conference: Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 373–377.
- Tzarouchi LC, Kyritsis AP, Giannopoulos S et al.: Voxel-based diffusion tensor imaging detects pyramidal tract degeneration in primary lateral sclerosis. *Br J Radiol* 2011; 84: 78–80.
- Van Rheenen W, Van Blitterswijk M, Huisman MHB et al.: Hexanucleotide repeat expansions in *C9ORF72* in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology* 2012; 79: 878–882.
- de Vries BS, Rustemeijer LMM, van der Kooij AJ et al.: A case series of PLS patients with frontotemporal dementia and overview of the literature. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18: 534–548.
- Wais V, Rosenbohm A, Petri S et al.: The concept and diagnostic criteria of primary lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 204–211.