

## **PRIMARY LATERAL SCLEROSIS**

*Corry Novita Mahama\*, Bill Tanawal\**

sinapsunrsrat@gmail.com

*\*Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado*

### **PENDAHULUAN**

Primary lateral sclerosis (PLS) merupakan suatu penyakit neurodegeneratif *upper motor neurons* (UMN) yang bersifat non-familial dan idiopatik, dengan manifestasi klinis berupa gejala traktus piramidal dan/atau pseudobulbar yang progresif. (1) PLS adalah diagnosis eksklusi, dan dianggap spektrum dari penyakit motor neuron/*motor neuron disease* (MND) yang sporadik, yang mencakup *progressive muscular atrophy* (PMA – hanya gejala *lower motor neuron* [LMN]), and *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS – gabungan *upper* dan *lower motor neuron*). (2)

Etiologic PLS tidak diketahui. Sejak pertama kali dideskripsikan oleh Erb (1875), PLS telah melalui berbagai perdebatan untuk diakui sebagai suatu penyakit. Patogenesis pasti masih belum diketahui, namun muncul berbagai hipotesis berupa eksitotoksitas-glutamat, stress oksidatif dan disfungsi mitokondrial, yang mekanismenya serupa dengan ALS. (2)

PLS sangat jarang ditemukan, diperkirakan 1-4 % dari semua pasien MND. (1) (2) Norris dkk melaporkan 26

pasien PLS diantara 708 populasi pasien MND, antara tahun 1970 hingga 1986 (93.8% ALS, 3.7% PLS, 2.4% PMA). (1)

Berikut ini akan dilaporkan satu kasus Primary lateral sclerosis.

### **LAPORAN KASUS**

Seorang laki-laki umur 45 tahun, pekerjaan pegawai, agama Kristen, alamat di Tomohon masuk rumah sakit (MRS) tanggal 29/11/2016 dengan keluhan utama kelemahan keempat anggota gerak. Kelemahan keempat anggota gerak dialami sejak 4 tahun SMRS. Kelemahan awalnya dirasakan di anggota gerak bawah sebelah kanan yang diikuti dengan anggota gerak bawah kiri 1 bulan kemudian. Saat itu penderita mengeluhkan bahwa kedua kaki mulai terasa kaku dan berat terutama saat berjalan. Lama kelamaan mengalami kesulitan untuk memakai sandal jepit dan beberapa kali tersandung terutama saat berlari. Sejak 3 tahun SMRS anggota gerak bawah mulai terasa kaku sehingga membuat langkah kaki menjadi lebih pelan. Penderita masih bisa berjongkok dan berdiri dengan baik. Pada 2 tahun

SMRS, penderita mengalami kelemahan pada kedua anggota gerak atas. Penderita mengalami kesulitan dalam menulis dan menggenggam barang. Bicara pelo dialami sejak 1 tahun SMRS. Penderita juga mengeluh sering kesulitan untuk menelan terutama bila penderita minum. Air liur sering keluar dari mulut. Sejak 6 bulan yang lalu kekakuan keempat ekstremitas makin memberat. Riwayat kram-kram, perubahan perilaku, sering pelupa, gangguan buang air besar, dan buang air kecil disangkal. Riwayat demam, stroke, diabetes melitus, kolesterol, asam urat, penyakit jantung, paru-paru dan ginjal disangkal. Riwayat keluarga : hanya penderita yang pernah mengalami penyakit seperti ini.

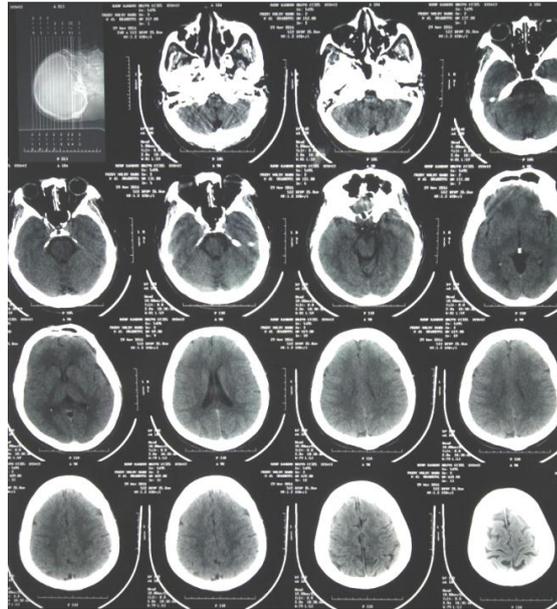
Pada pemeriksaan fisik umum didapatkan keadaan umum sedang, kesadaran compos mentis, status antropometri berat badan 65kg, tinggi badan 165cm. Tanda vital dan status generalis dalam batas normal. Pada pemeriksaan fisik neurologis, *Glasgow Coma Scale* E4M6V4=15, pupil bulat isokor, dengan diameter 3 milimeter, refleks cahaya langsung dan tidak langsung normal pada kedua mata. Pada pemeriksaan tanda rangsang meningeal tidak ditemukan kuduk kaku, laseque  $>70^{\circ}$  /  $>70^{\circ}$  , kernig  $>135^{\circ}$  /  $>135^{\circ}$  . Nervi kranialis menunjukkan disfagia dan disartria. Pada pemeriksaan status

motorik didapatkan tetraparesis tipe UMN. Kekuatan otot pada keempat ekstremitas bagian distal hanya dapat melawan tahanan minimal, sedangkan pada bagian proksimal dapat melawan tahanan maksimal. Tonus otot pada ekstremitas atas dan bawah meningkat, refleks fisiologis biceps, triseps, brakioradialis, *knee pess reflex* (KPR) dan *achilles pes reflex* (APR) kanan dan kiri meningkat serta didapatkan klonus achilles. Refleks Hoffman/Tromner(H-T) dan *babinsky group* kanan ditemukan dan kiri tidak ditemukan. Status sensorik: eksteroseptif, proprioseptif dalam batas normal. Status autonom : tidak ditemukan retensi dan inkontinensia urine maupun alvi, hidrosis normal. Pemeriksaan kognitif berupa *mini mental state examination* (MMSE) skor 28, sedangkan pada pemeriksaan *Montreal Cognitive Assessment* Indonesia (*MoCA-InA*) skor 26.

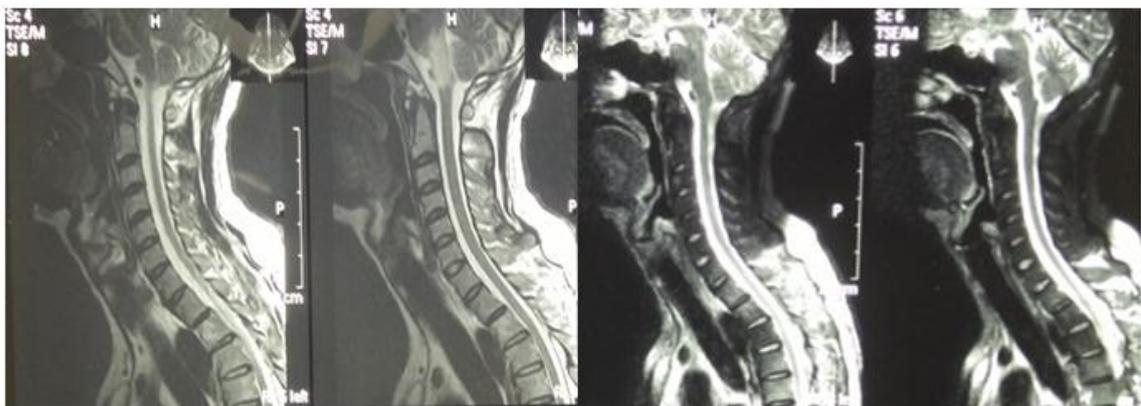
Pada pemeriksaan penunjang laboratorium menunjukkan hasil yang normal untuk darah perifer lengkap, kimia darah dan urinalisis. Hasil EKG dan foto toraks dalam batas normal. Pada pemeriksaan penunjang lain yaitu: Hasil CT-Scan kepala dan MRI Cervical dalam batas normal (gambar 1 dan 2). Pemeriksaan KHS kedua lengan dan tungkai menunjukkan hasil normal. Pemeriksaan F-wave menunjukkan

latensi dan persistensi yang normal. Pemeriksaan EMG jarum menunjukkan peningkatan amplitudo (*giant potentials*) dan durasi MUAPs serta penurunan *recruitment* pada m.rectus femoris,

m.tibialis anterior, m.abductor pollicis brevis, m.biceps, dan m.deltoid. tanpa disertai aktivitas spontan pada otot-otot tersebut.



Gambar 1. CT-Scan kepala



Gambar 2. MRI servikal

Penderita didiagnosis dengan penyakit motor neuron tipe PLS. Penatalaksanaan adalah dengan terapi simptomatik yaitu tizanidine 4 mg 3x1 tablet dan amitriptyline 25mg 3x1/4

tablet serta direncanakan untuk fisioterapi.

#### **DISKUSI**

PLS biasanya ditemukan dengan proporsi seimbang pada laki-laki dan

perempuan. Namun penelitian oleh Kuipers-Upmeijer dkk, lebih banyak laki-laki, dengan usia onset median 44,5 tahun, dan perjalanan klinis progresif lambat dari 6 – 35 tahun. (3) Pasien ini laki-laki, usia onset 41 tahun, dan progresif lambat sejak 4 tahun yang lalu.

Diagnosis PLS dibuat secara klinis. Kriteria yang biasanya dipakai adalah onset dewasa, tidak terdapat riwayat penyakit serupa dalam keluarga (non-familial), progresifitas bertahap, spastisitas dengan paresis tungkai lebih dari 3 tahun, dan disfungsi secara klinis terbatas pada traktus kortikospinal. (3) Pada pasien ini, usia dewasa dan tidak ada anggota keluarga yang sakit serupa, serta terdapat spastisitas disertai kelumpuhan yang progresif bertahap sejak 4 tahun yang lalu, tanpa adanya gejala sensorik.

Gangguan bulbar meliputi disartria, disfagia, serta *force crying/laughing*. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pola gangguan UMN yang tipikal. Spastisitas merupakan tampilan klinis awal yang lebih sering ditemukan pada PLS dibandingkan dengan ALS (47% : 4%). Pada umumnya tidak ditemukan gangguan kognisi pada PLS walaupun beberapa gangguan lobus frontal pada ditemukan pada 10-20% penderita. (2), (4) Kelainan bulbar yang ditemukan berupa bicara pelo, gangguan menelan, dan tidak terdapat gangguan kognitif

pada pasien dimana pada pemeriksaan kognitif berupa *mini mental state examination* (MMSE) skor 28, sedangkan pada pemeriksaan *Montreal Cognitive Assessment* Indonesia (*MoCA-InA*) skor 26.

Diagnosis PLS mencakup tanda-tanda disfungsi UMN, dengan absennya temuan neurologis yang lain atau penjelasan lain pada tes-tes diagnostik. PLS merupakan suatu diagnosis eksklusif. Penyakit-penyakit struktural, infeksi dan demielinasi dapat menyebabkan sindrom UMN, tetapi setelah melalui anamnesis dan pemeriksaan klinis yang teliti akan terdapat 2 diagnosis banding yang paling sering ditemukan yaitu ALS atau *hereditary spastic paraplegia*. Beberapa kriteria diagnostik telah diajukan. Pada kriteria Pringle, gejala harus  $\geq 3$  tahun; pada kriteria Singer  $\geq 4$  tahun; dan pada studi Kosmos yang masih berjalan gejala  $\geq 5$  tahun. (PLS) Sebanyak 13 dari 29 pasien dengan gejala UMN yang dilaporkan oleh Gordon dkk awalnya didiagnosis dengan PLS dan berkembang menjadi ALS dengan UMN dominan dalam 3,7 tahun setelah onset penyakit. Gordon dkk menyarankan observasi selama 4 tahun sebelum pasien-pasien ini dipertimbangkan sebagai suatu penyakit PLS. Namun pasien-pasien dengan onset bulbar memerlukan observasi 5 tahun dan

dalam perjalanan penyakitnya dapat mengeksklusi keterlibatan LMN, sebelum mendiagnosis PLS. (2), (5)

Pada pemeriksaan elektrofisiologi, kecepatan hantar saraf (KHS) sensorik dan motorik dalam batas normal. EMG jarum membantu untuk membedakan PLS dari ALS dengan mengidentifikasi suatu bukti elektrofisiologis dari adanya keterlibatan LMN yang menyeluruh. Pada PLS jarang/tidak ditemukan gambaran ini. Elektrodiagnostik dan elektrofisiologi untuk memastikan apakah ada keterlibatan LMN. Secara umum, gambaran EMG pada PLS dapat normal atau terdapat denervasi minimal yang tidak memenuhi kriteria El Escorial. *Motor evoked potentials* dapat menunjukkan adanya abnormalitas dari

UMN, tetapi pemeriksaan ini tidak selalu tersedia di rumah sakit. *Somatosensory evoked potentials* pada ekstremitas bawah kadang-kadang dapat menunjukkan adanya pemanjangan latensi pada penderita PLS tanpa adanya gejala sensorik yang menyertai. (2), (6) Pada laporan kasus ini, hasil KHS motorik dan sensorik dalam batas normal, sedangkan pada pemeriksaan EMG jarum menunjukkan peningkatan durasi dan amplitudo MUAPs dengan *giant potentials* serta penurunan *recruitment* pada m.rectus femoris, m.tibialis anterior, m.abductor pollicis brevis, m.biceps, dan m.deltoid. tanpa adanya aktivitas spontan pada otot-otot tersebut.

Tabel 1. Kriteria diagnostik PLS oleh Pringle dkk. (2)

---

*Clinical*

1. Insidious onset of spastic paresis, usually beginning in lower extremities but occasionally bulbar or in an upper extremity.
2. Adult onset, usually fifth decade or later.
3. Absence of family history.
4. Gradually progressive course (i.e. not step-like).
5. Duration  $\geq$  3 years.
6. Clinical findings limited to those usually associated with corticospinal dysfunction.
7. Symmetrical distribution, ultimately developing severe spastic spinobulbar paresis.

*Laboratory (help in exclusion of other diagnosis)*

1. Normal serum chemistry including normal vitamin B<sub>12</sub> levels.
2. Negative serologic testes for syphilis (in endemic areas, negative Lyme and HTLV-1 serology).
3. Normal CSF parameters, including absence of oligoclonal bands.
4. Absent denervation potential on EMG or at most, *occasional* fibrillation and increased insertional activity in a few muscles (late and minor).
5. Absence of compressive lesions of cervical spine or foramen magnum (spinal MRI scanning).
6. Absence of high signal lesions on MRI similar to those seen in MS.

*Additionally suggestive of PLS*

1. Preserved bladder function.
  2. Absent or very prolonged latency on cortical motor evoked responses in the presence of normal peripheral stimulus-evoked maximum compound muscle action potentials.
  3. Focal atrophy of precentral gyrus on MRI.
  4. Decreased glucose consumption in pericentral region on PET scan.
-

Pemeriksaan biopsi otot dan neuropatologi dilakukan pada pasien dengan presentasi klinis yang tidak khas, terutama dengan lesi UMN yang tidak jelas. Biopsi dilakukan untuk menyingkirkan adanya miopati seperti *inclusion body myositis*. (2) Pada pasien ini tidak dilakukan biopsi otot.

Sebanyak 5 laporan yang ditemukan dari hasil otopsi pada 6 pasien dengan PLS memiliki perbedaan secara patologis. Younger dkk mendeskripsikan 3 pasien yang mempunyai demielinisasi dari traktus kortikospinal tanpa gliosis atau kehilangan sel betz dari girus presentral. Patologi dari pasien ini tampaknya menyebabkan gangguan dari jaringan mielin akson dari UMN. *Brain MRI scan* dari 7 pasien yang dilaporkan oleh Prince dkk menunjukkan adanya atrofi serebral terutama di bagian regio girus presentral pada 5 pasien dan hanya 1 pasien mengalami atrofi pada hanya regio presentral. Pada 1 pasien mengalami atrofi pada regio frontoparietal. Penemuan imaging ini konsisten dengan penemuan pada hasil otopsi. *Single photon emission computed tomography* (SPECT) pada 2 pasien menunjukkan *uptake* yang berkurang pada motor korteks, begitu juga pada pemeriksaan dengan *positron emission tomography* (PET) yang dilakukan pada

2 dari 3 pasien PLS ditemukan hal yang sama. Pemeriksaan *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) pada PLS ditemukan adanya abnormal N-acetylaspartate (NAA) dan rasio kreatinin. *Fractional anisotropy* (FA) adalah pemeriksaan untuk membandingkan pasien dengan PLS dari ALS. Pada ALS menunjukkan FA yang lebih rendah pada beberapa regio di otak. Di London, pasien-pasien di Oxford dengan PLS yang dibandingkan dengan ALS dan kontrolnya menunjukkan FA yang lebih rendah di badan korpus kalosum dan di *white matter* dekat dengan *primary motor cortex*. Pasien ALS dibandingkan pasien PLS menunjukkan FA yang berkurang di *white matter* dekat dengan girus frontal superior. Pada ALS, FA meningkat di sepanjang traktus kortikospinal dan badan korpus kalosum. (7), (8) Pada pasien tidak dilakukan pemeriksaan *Brain MRI*, SPECT, PET, MRS maupun FA. Pada pemeriksaan CT-Scan kepala didapatkan hasil dalam batas normal.

Komplikasi berupa gangguan fungsi dan kecacatan muncul saat PLS ini mulai progresif. Progresifitas yang lambat pada PLS menyediakan waktu bagi pasien dan keluarga untuk beradaptasi terhadap perubahan,

mengidentifikasi penyakit serta mencari pertolongan. (9)

Tata laksana farmakologis berupa terapi simptomatik (tabel 2) dan non farmakologis berupa terapi fisik, terapi wicara dan terapi okupasi. Salah satu permasalahan dari penyakit ini adalah spastisitas. Terapi fisik tidak dapat mengembalikan fungsi otot kembali normal tetapi dapat membantu mencegah kontraksi yang dapat menyebabkan nyeri pada otot dan mempertahankan fungsi kekuatan otot dalam. Terapi wicara juga dapat

membantu dalam mempertahankan kemampuan seseorang untuk berbicara. Terapi menelan juga penting, untuk membantu masalah menelan dan juga mencegah pasien agar tidak tersedak. Pasien dengan PLS juga dianjurkan mengubah konsistensi makanan untuk membantu proses menelan agar lebih mudah. Terapi okupasi dengan tujuan agar pasien dapat melakukan aktifitas/pekerjaan sehari-hari lebih mudah tanpa bantuan orang lain. (9), (10)

Tabel 2 Terapi farmakologis simptomatik (10)

| Gejala                     | Obat  |
|----------------------------|---|
| Kram                       | Karbamazepin, phenytoin   |
| Spastisitas                | Baclofen, tizanidine, dantrolene  |
| Peningkatan sekresi saliva | Atropine, hyoscine hydrobromide, hyoscine butylbromide, hyoscine scopoderm, glycopyrronium, amitriptyline |
| Nyeri                      | Analgesik non-steroidal   |
| Emosi yang labil           | <i>Tricyclic antidepressant, selective serotonin reuptake inhibitor</i>                                   |
| Ansietas                   | Lorazepam   |

Pada pasien diberikan farmakoterapi simptomatik yaitu tizanidine 4 mg setiap 8 jam dan amitriptyline 25mg 3 x ¼ tablet. Untuk

terapi non-farmakologis pasien ini diberikan terapi fisik, terapi wicara dan terapi okupasi.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. **Brugman F, Wokke JHJ.** *Primary Lateral Sclerosis: diagnostic boundaries and outcome.* s.l.: Thesis Utrecht University, The Netherlands, 2005.
2. *Primary Lateral Sclerosis.* **Statland JM, Barohn RJ, Dimachkie MM, Floeter MK, Mitsumoto H.** 4, November 2015, *Neurol Clin*, Vol. 33, pp. 749-60.
3. *Primary lateral sclerosis: clinical, neurophysiological, and magnetic resonance findings.* **Kuipers-Upmeijer J, deJager AEJ, Hew JM, Snoek JW, vanWeerden TW.** 2001, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , pp. 615-20`71.
4. *Differentiation of hereditary spastic paraparesis from primary lateral sclerosis in sporadic adult onset upper motor neuron syndromes.* **Brugman F, Veldink JH, Franssen H, de Visser M, de Jong JM, Faber CG, et al.** 4, 2009, *Arch Neurol.* , Vol. 66, pp. 509-14.
5. *Progression in primary lateral sclerosis: a prospective analysis.* **Floeter MK, Mills R.** 5-6, 2009, *Amyotroph Lateral Scler.* , Vol. 10, pp. 339-46.
6. *Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis.* . **Joyce NC, Carter GT.** 5 Suppl, 2013, *PM R.*, Vol. 5, pp. S89-95.
7. *Investigation of white matter pathology in ALS and PLS using tract-based spatial statistics.* . **Ciccarelli O, Behrens TE, Johansen-Berg H, Talbot K, Orrell RW, Howard RS, et al.** 2, 2009, *Hum Brain Mapp.*, Vol. 30, pp. 615-24. .
8. *White matter alterations differ in primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis.* . **Iwata NK, Kwan JY, Danielian LE, Butman JA, Tovar-Moll F, Bayat E, et al.** 2011, *Brain*, Vol. 134, pp. 2642-55.
9. *The impact of fatigue and psychosocial variables on quality of life for patients with motor neuron disease.* . **Gibbons C, Thornton E, Ealing J, Shaw P, Talbot K, Tennant A, et al.** 7-8, 2013, *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* , Vol. 14, pp. 537-45.
10. *Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease.* . **Dal Bello-Haas V, Florence JM.** 2013, *Cochrane Database Syst Rev.*, Vol. 31, p. 5.