

Regos nervo neurito ir išsėtinės sklerozės sąsajos

L. Matukynaitė*
G. Repšytė*
R. Liutkevičienė**
R. Balnytė***

*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

**Neuromokslų institutas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

***Neurologijos klinika, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

Santrauka. Pasaulyje išsėtinė skleroze (IS) serga daugiau nei 2 mln. žmonių, o Lietuva priskiriama didelio IS paplitimo regionui. 70 % sergančiųjų IS kuriuo nors ligos etapu pasireiškia regos nervo neuritas (RNN) ir net 25 % pacientų gali būti pirmasis IS epizodas. Tipinis RNN dažnai siejamas su IS dėl vyraujančių uždegiminių ir demielinizacijos procesų galvos smegenyse, sukeliančių aksonų netekimą. Glaudžios šių dviejų būklių sąsajos etiologijoje ir patogenezėje padeda ieškoti kuo ankstesnių ir tikslesnių diagnostinių galimybių, geriau suvokti vykstančius mechanizmus, kurie leistų taikliau parinkti gydymo taktiką, pasiekti pacientui palankesnių išiečių. RNN diagnostinių tyrimų tobulinimas ir pritaikymas, patvirtinant IS diagnozę, gali turėti ypatingos reikšmės ankstyvoje diagnostikoje.

Raktažodžiai: regos nervo neuritas, išsėtinė sklerozė.

IŽANGA

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė autoimuninė demielinizuojanti liga, pasireiškianti įvairiais centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimo simptomais ir recidyvuojančia remituojančia arba progresuojančia ligos eiga [1]. Viena iš šios ligos išraiškų ar simptomų gali būti regos nervo neuritas (RNN). Tai viena iš dažniausių regos neuropatijų, kurios metu pasireiškia demielinizuojantis regos nervo uždegimas. Šia liga serga jaunesnio amžiaus suaugę žmonės [2, 3]. IS yra viena iš dažniausių RNN priežasčių [3, 4]. Regos nervo neuritas yra pradinis IS požymis 25 % atvejų ir IS eigoje pasireiškia maždaug 70 % sergančiųjų, dažniausiai esant recidyvuojančiai remituojančiai ligos eigai [2], tad šių dviejų ligų sąsaja yra neabejotina ir turi ypatingos diagnostinės reikšmės.

Šiame straipsnyje apžvelgiame IS ir RNN epidemiologiją, etiopatogenezę, rizikos veiksnius, kliniką, regos nervo pažeidimo vaidmenį IS diagnostikoje ir, sergant regos nervo neuritu, riziką susirgti išsėtinė skleroze.

Adresas:

Lina Matukynaitė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Eivenių g. 2, Kaunas
El. paštas l.matukynaitė@gmail.com

EPIDEMIOLOGIJA

Pasaulyje išsėtinė skleroze serga daugiau nei 2 mln. žmonių [5]. Tai yra dažniausia jaunų žmonių neurologinės negalios priežastis po traumų. Nors šia liga dažniau serga baltosios rasės atstovai, tačiau yra nustatomos sąsajos su geografine platumu, t. y. persikėlus gyventi iš mažos į didelės rizikos teritoriją ar atvirkščiai, rizika susirgti atitinkamai pakinta [5–7]. Ši gyvenamosios vietos įtaka stipriausiai paveikia žmones iki 15 m. amžiaus. Moterys serga du kartus (kai kurių šaltinių duomenimis, tris kartus) dažniau nei vyrai [5, 7]. Šios ligos paplitimas didėja tolstant nuo pusiaujo: daugiausia atvejų nustatoma Šiaurės Europoje, JAV ir Kanadoje, o mažiausias jų skaičius – Šiaurės ir Užsachario Afrikoje, Viduriniuose Rytuose, Lotynų Amerikoje, Karibuose ir Okeanijoje [5]. Taigi Lietuva priskiriama didelio paplitimo ir sergamumo zoni: paplitimas įvertinamas 78 atvejais 100 tūkst. gyventojų [8], o sergamumas 2001–2015 m. vidutiniškai buvo 6,5 atvejo 100 tūkst. gyventojų [9].

Regos nervo neurito paplitimas labai panašus į išsėtinės sklerozės: du trečdaliai atvejų pasireiškia moterims, dažniausiai 20–40 m. amžiaus, ir labiau būdingas šiaurinių platumų gyventojams, baltajai rasei [7, 10]. RNN gali išsivystyti po traumų, sergant sisteminė raudonąja vilklige, sarkoidoze, dėl paraneoplastinio sindromo ar optinio neu-

1 lentelė. Išsėtinės sklerozės (IS) ir regos nervo neurito (RNN) epidemiologinių duomenų palyginimas

Požymis	IS	RNN
Pasireiškimas pagal lytį	Moterys serga 2–3 kartus dažniau nei vyrai [5, 46].	Du trečdaliai atvejų pasireiškia moterims [7, 46].
Pasireiškimas pagal rasę	Baltoji rasė [5, 10, 46]	
Vidutinis sergamumo dažnis	Nuo 0,68 (mažo sergamumo šalyse) iki 300 atvejų (labai didelio sergamumo šalyse) 100 tūkst. gyventojų [5]	0,56–5,1 atvejo 100 tūkst. gyventojų per metus [47]; pasireiškia 70 % sergančiųjų IS [2].
Pasireiškimas pagal geografinę platumą	Šiaurinės platumos, tostant nuo pusiaujo, sergamumas didėja [5, 10, 46].	
Amžius ligos pradžioje	20–40 m. [5, 7, 10, 46]	
Rizikos veiksniai	Vit. D trūkumas [13, 24], rūkymas [14, 48], gyvenimas šiaurinėse platumose, ypač iki 15 m. [5, 10, 46], infektuotumas EBV [11], nutukimas [49], žarnyno mikrobiota [28], šeiminė anamnezė [11, 23]	Išsėtinė sklerozė ir jos rizikos veiksniai [3, 4]

romielito, tačiau išsėtinė sklerozė yra neabejotinai dažniausia jo priežastis [1, 3] (1 lentelė).

ETIOPATOGENEZĖ

Šiandien patogenezinis išsėtinės sklerozės mechanizmas vis dar nėra iki galo aiškus, tačiau nustatyta keletas veiksnių, kurių buvimas ir tarpusavio sąveika yra glaudžiai susiję su ligos pradžia ir vėlesne eiga. IS patomorfologinis pagrindas – centrinėje nervų sistemoje stebimi demielinizacijos, uždegimo ir glijos suaktyvėjimo židiniai. Židiniuose aptinkama T limfocitų: perivaskuliariai vyrauja CD4+, o giliau parenchimoje – CD8+ ląstelės, todėl, taikant gydymą, kuris stabdo šių ląstelių migraciją iš kraujo, nuslopinamas naujų židinių vystymasis. Tačiau, atliekant tyrimus, pastebėta, kad mielinui reaktyvių T limfocitų santykis sergančiųjų IS ir nesergančiųjų smegenyse yra gana panašus, todėl tikėtina, kad patogenezėje lemiamą vaidmenį atlieka kiti komponentai [11, 12]. Uždegiminiame procese B ląstelių vaidmuo sietinas su antigeno pateikimu, citokinų išskyrimu ir specifinių imunoglobulinų gamyba (oligokloninės juostos) [13, 14]. Taip pat yra svarbūs kraujo makrofagai, kurie infiltruoja aktyvius IS židinius ir fagocituoja suardyto mielino liekanas bei kitus uždegimo produktus. Pažeidimuose taip pat gausiai aptinkama mikroglijos ląstelių (smegenų makrofagų), tačiau vis dar neaišku, ar jų funkcija yra apsauginė, patogenetinė, ar jų kombinacija [15]. Taigi, kad šie židiniai galėtų formuotis smegenyse, būtina sutrikusi hematoencefalinio barjero (HEB) funkcija ir padidėjęs pralaidumas. Tai patvirtina ir matomas gadolinio (kontrastinės medžiagos) kaupimas magnetinio rezonanso tomografijoje (MRT) aktyviuose židiniuose, kai senesni židiniai su jau atsistačiusiu HEB kontrasto nebekaupia [16].

Ankstyvose ligos stadijose dažniausiai pažeidžiamas tik oligodendrocitų suformuotas mielininis dangalas, kuris, atslūgus uždegimui, dar gali regeneruoti, tačiau vėliau, besikartojant paūmėjimams, mielinas nespėja visiškai atsistatyti, todėl vystosi toliau židinio esančio aksono pažeidimas. Būtent dėl aksono pažeidimų ir impulso sklaidimo sutri-

kimų išsivysto negrįžtamas funkcijos praradimas, kuris veda į neįgalumą [17]. Kas nulemia pažeidimo progresavimą ar remielinizaciją, nėra visiškai aišku, tačiau pastebėta, kad jaunesniems pacientams yra būdinga efektyvesnė regeneracija nei vyresniems [18, 19].

Ligos eiga ir paties imuninio komponento morfologija yra heterogeniška: skirtingiems individams nustatomi skirtingi vyraujantys imuninių reakcijų komponentai aktyviuose židiniuose [12, 14]. Tai sąlygoja gydymo efektyvumą, pavyzdžiui, plazmaferozės (jos sumažina antikūnų kiekį) palengvina gliukokortikoidams atsparius paūmėjimus pacientams, kurių aktyviuose židiniuose aptinkama imunoglobulinų ir komplemento [15, 20]. Todėl specifinių individualiam atvejui žymenų išaiškinimas labai padėtų taikliau ir efektyviau planuoti gydymą [11].

Regos nervas yra CNS dalis ir jo mielininį dangalą taip pat formuoja oligodendrocitai, todėl regos nervo funkcijos sutrikimai išsėtinės sklerozės metu – ne išimtis [11, 21]. Šiuo atveju labiausiai nukentčia ganglinio sluoksnio dvipolių neuronų aksonai, galima ir pačių neuronų retrogradinė degeneracija. Tinklainės pažeidimas pacientams gali būti vertinama optinės koherentinės tomografijos (OKT) (angl. *Optical Coherence Tomography*, OCT) tyrimu, kurio metu stebimas tinklainės neuronų ir nervinių skaidulų sluoksnio suplonėjimas, nors šios skaidulos įprastai nėra padengtos mielinu [22].

RIZIKOS VEIKSNIAI

Nors tiksli IS etiologija nėra visiškai aiški, nustatyta nemažai genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių, galinčių turėti įtakos šiai ligai išsivystyti. Bendrosios populiacijos rizika susirgti IS yra 0,1 %, o asmenų, kurių pirmos eilės giminaitis serga šia liga, rizika išauga iki 2–4 % [11]. Su IS paveldėjimu siejama daugiau nei 200 genų polimorfizmų, iš kurių reikšmingiausias yra HLA-DRB1*15:01 haplotipas [23]. Dauguma nustatytų riziką didinančių alelių yra susiję su genais, lemiančiais imuninius mechanizmus, taigi tai pagrindžia autoimuninių mechanizmų svarbą IS patogenezėje.

Dėl didelės geografinės platumos įtakos sergamumui IS atlikta nemažai tyrimų, kuriais bandyta įrodyti saulės šviesos kiekio reikšmę. Vienas labiausiai su ja siejamų rizikos veiksnių – vitaminas D, kuris, manoma, gali pagerinti ligos išėitį. Šis junginys yra svarbus kaip antioksidantas, neutralizuojantis uždegimo produktų žalojančią poveikį, taip pat jis veikia imunomoduliuojančiai, slopina IL-2 ir indukuoja IL-10 sintezę, taip pat indukuoja nervų augimo faktoriaus ekspresiją [24], be to, vitamino D atsako elementai (angl. *Vitamin D response elements*, VDREs) aptinkami HLA-DRB1*15:01 alelio pradmens regione. Tai reiškia, kad, trūkstant vitamino D, alelio raiška būna nepakankama, todėl autoreaktyvūs T limfocitai išvengia atrankinių procesų užkrūčio liaukoje ir lieka gyvuoti su tikimybe ateityje sureaguoti prieš savus audinius [13].

Manoma, kad atitinkamas imunines reakcijas smegenyse taip pat gali sukelti ir infekcijos, ypač virusinės, susijusios su Epšteino-Baro virusu (EBV). Dalis tyrimų patvirtina molekulinės mimikrijos įtaką IS išsivystymui (taip pat ir prieš kitus patogenus) [11]. Nors antikūnų prieš EBV turi didžioji dalis populiacijos, vis tik sergantiesiems IS pastebėtas beveik 100 % seropozityvumas, kuris buvo reikšmingai didesnis nei sveikų asmenų ir labai padidino riziką susirgti IS [25, 26].

Dar vienas patvirtintas rizikos veiksnys – tabakas. Rūkant net du kartus padidėja tiek susirgimo rizika, tiek sunkesnės eigos ir blogesnės prognozės tikimybė. Tačiau, metus rūkyti (net jei liga jau prasidėjusi), galima palengvinti jos eigą ir sulėtinti negalios progresavimą [26, 27].

Naujausi tyrimai atskleidžia, kad pacientai, sergantys recidyvuojančios remituojančios eigos IS, turi kitokią žarnyno mikrofloros sudėtį, lyginant su nesergančiais. Jiems daug dažniau aptikta *Pedobacteria*, *Flavobacterium*, *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Acinetobacter*, *Eggerthella*, *Dorea*, *Blautia*, *Streptococcus* ir *Akkermansia* rūšių, tačiau reikšmingai mažiau *Prevotella*, *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Haemophilus*, *Sutterella*, *Adlercreutzia*, *Coprobacillus*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Anaerostipes* ir *Faecalibacterium*. Taigi manoma, kad, atstacius atitinkamus mikrofloros elementus, būtų įmanoma sumažinti uždegiminius procesus ir imuninės sistemos reaktyvumą organizme [28].

KLINIKA

Įprastai, sergant tipiniu RNN, pacientams pasireiškia skausmingas ūminis arba poūmis vienpusis regėjimo sutrikimas, progresuojantis kelias dienas ar savaites, kuris būna susijęs su skausmingais akių judesiais ir spalvų jauslės sutrikimu [27, 29, 30]. Sumažėjęs regos aštrumas pasireiškia 90 % atvejų. Jis gali būti nuo minimalaus vaizdo liejimosi iki visiško šviesos jauslės nebuvimo [30]. Akiplėčio sumažėjimas – 97,5 %, dischromatopsija (spalvinės jauslės sutrikimai: mėlynos-geltonos – ūminėje fazėje, raudonos-žalios – poūmiame periode [29]) – 93,8 %, nustatomas reliatyvus aferentinis vyzdžio defektas (RAVD). Daugumai

pacientų rega atsistato per mėnesį, be papildomo gydymo [31]. Regos sukeltųjų potencialų (RSP) P100 bangos latentiškumo padidėjimas [27, 32], 2/3 normalus regos nervo diskas (RND), 1/3 švelni RND edema [3, 27, 30], stiklakūnis ir akibuobė nepakitę. MRT tyrimo su gadolinio kontrastu metu akiduobėje matomas paryškėjęs ir padidėjęs regos nervas [32]. Maždaug po 4–6 savaičių nuo ligos pradžios regos nervo diskas pasidaro blyškus, įvyksta regos nervo atrofija [30]. Tinklainė dažniausiai būna nepakitusi. Gali būti stebimas švelnus periflebitinis apvalkalas, kuris siejamas su padidėjusia IS rizika [30, 33].

IS gali sutrikdyti bet kurią CNS funkciją. Klinikiniai simptomai priklauso nuo IS plokštelių lokalizacijos galvos ir nugaros smegenyse [34]. Plokštelės dažniausiai formuojasi periventrikulinėje baltojoje medžiagoje, smegenėlėse, smegenų kamieno, nugaros smegenyse. Regos nervas dažniausiai pažeidžiamas priekiniame segmente [4]. Pagal klinikinę eigą yra skiriamos dvi eigos formų grupės [35]:

A. Recidyvuojančios remituojančios eigos formos, kurias sudaro:

- 1) Izoliuotas klinikinis sindromas (IKS) – tai pirmasis vienkartinis epizodas, kurio metu pasireiškia vieno ar kelių CNS demielinizacijos židinių sukelti simptomai. Jis išsivysto ūmiai ir trunka bent 24 valandas, kartu gali pasireikšti karščiavimas. Dažniausiai tai siejama su regos nervo pažeidimu, nugaros smegenų, smegenų kamieno ar smegenėlių pažeidimo sindromais, smegenų pusrutulių – retai [36].
- 2) Recidyvuojančiai remituojančiai IS yra būdingi pasikartojantys paūmėjimai, kurių pirmasis labai primena IKS. Tarp paūmėjimų galimas dalinis arba visiškas neurologinės būklės atsistatymas, tačiau dauguma palieka negrįžtamus pakitimus smegenyse. Tai dažniausia IS forma, labai dažnai vėlesnėse stadijose pereinanči į antrinę progresuojančią.

B. Progresuojančių ligos eigos formų grupė, kurią sudaro:

- 1) Antrinė progresuojanti IS, kuri diagnozuojama retrospektyviai stebint ankstesnę recidyvuojančią remituojančią eigą, kai stebimas palaipsnis blogėjimas, be aiškesnių remisijų ar plato laikotarpių.
- 2) Pirminė progresuojanti IS, kurios simptomai progresuoja nuo pat ligos pradžios, galimi nežymūs pagerėjimai. Vaizdinių tyrimų rezultatai nesiskiria nuo kitų klinikinių formų.

Dažniausiai simptomai pasireiškia šiose sistemose [1, 37]:

- optinėje (vienpusis RNN);
- sensorinėje (trišakio nervo neuralgija, Lhermitte sindromas, parestezijos);
- piramidinėje (silpnumas, spastiškumas, kuris gali būti asimetrinis);
- smegenų kamieno pažeidimai (vertigo, dvejinimasis, intranuklearinė oftalmoplegija);
- smegenėlių (nistagmas, ataksija);
- dubens organų funkcijos sutrikimai (šlapinimosi sutrikimai, obstipacijos, lytinė disfunkcija);

2 lentelė. Išsėtinės sklerozės (IS) ir regos nervo neurito (RNN) klinikinių požymių palyginimas

Simptomas	Išsėtinė sklerozė	Tipinis RNN
Pažeidimo vieta	Gali sutrikdyti bet kurią CNS funkciją [34].	Skausmingas vienpusis regėjimo sutrikimas [27, 30]
Skausmas	Daugiau nei pusė pacientų patiria nociceptinį ar neuropatinį skausmą [50, 51].	Skausmas akies srityje, atsiradęs praradus regėjimo aštrumą, pasireiškia 92 % atvejų. Skausmą dažnai didina akies judesiai [31].
RND	RND tampa pabalęs dėl aksonų žūties ir prasidedančios gliozės, dažniausiai temporalinėje dalyje [52].	2/3 normalus RND, 1/3 švelni RND edema [3, 27, 30]; po 4–6 savaičių nuo ligos pradžios RND pasidaro blyškus, įvyksta regos nervo atrofija [30].
Regos sukeltieji potencialai (RSP)	Iki 92,5 % pacientų būna pailgėjusi impulso latencija [53].	RSP P100 bangos latentiskumo pailgėjimas [27, 30]
Smegenų skysčio (SS) tyrimas	OGJ buvimas yra vienas iš svarbiausių prognostinių ir diagnostinių veiksnių [45].	Nustačius LS-OMJ, didesnė tikimybė išsivystyti IS [45].
Eiga	Ūminis ar poūmis IKS (per kelias dienas, trunkantis bent 24 val.), recidyvuojanti remituojanti ir (ar) progresuojanti eiga [1]	Ūminė ar poūmė eiga, regėjimo netekimas progresavo kelias dienas ar kelias savaites [3, 30].
MRT požymiai	Galvos / nugaros smegenyse būdingose vietose židiniai: aktyvūs kaupia gadolinio kontrastą, o senesni, nebeaktyvūs – ne [16].	Naudojant MRT su gadolinio kontrastu, akiduobėje matomas paryškėjęs ir padidėjęs regos nervas [32].
Išeitys	Progozė priklauso nuo ligos eigos, paūmėjimų dažnio, būklės tarp paūmėjimų, pokyčių MRT ir kituose tyrimuose, gydymo efektyvumo [54].	Daugumai pacientų rega atsistato per mėnesį, be papildomo gydymo [27, 31].

- pažinimo funkcijų sutrikimai, emocijų pokyčiai (depresija);
- nuovargis.

RNN ir IS klinikinių požymių palyginimas (2 lentelė).

REGOS NERVO PAŽEIDIMO VAIDMUO IS DIAGNOSTIKOJE

Išsėtinė sklerozė diagnozuoti naudojami McDonald kriterijai. Naujausias koregavimas buvo atliktas 2017 m., kurio tikslas buvo pagerinti ankstyvą diagnostiką. Šie kriterijai remiasi ligos išplitimu erdvėje (IE) ir laike (IL) [38]. Praktikoje taip pat naudojami ir MAGNIMS kriterijai, kurie apibūdina MRT pokyčius, sergant IS. Jų atnaujinimas buvo atliktas 2016 m., kai išplitimo erdvėje kriterijų sąrašą buvo įtraukti ir regos nervo pažeidimai [39]. Ankstesnėse rekomendacijose tokia anatominė sritis, kaip regos nervas, į kriterijus nebuvo įtraukta ir būdingi požymiai galėjo būti įskaitomi tik tuomet, jei jie buvo lokalizuoti periventrikuliariai, kortikalčiai / jukstakortikalčiai, infratentorialiai ar nugaros smegenyse [40]. Tačiau 2017 m. McDonald kriterijuose į šias MAGNIMS rekomendacijas nebuvo atsižvelgta ir regos nervo pažeidimas nebuvo įtrauktas į IE kriterijus, argumentuojant, kad duomenys, gaunami iš tokių tyrimų, kaip MRT, OKT, RSP ir kt., nesant ligos simptomų, yra pernelyg mažo jautrumo ir specifiskumo [37]. Taigi, remiantis dabartinais McDonald kriterijais, pacientams, kuriems pasireiškė RNN ir papildomai periventrikuliariniai MRT pažeidimai, net kartu su teigiamu oligokloninių juostų tyrimu smegenų skystyje (SS) išsėtinės sklerozės diagnozė nebuvo galima. Tik jei tolimesni nugaros smegenų infratentorialiniai ar jukstakortikaliniai pažeidimai būtų aptikti, diagnozė būtų patvirtinta šiems pacientams su IE [40].

REGOS NERVO NEURITAS IR RIZIKA SUSIRGTI IŠSĖTINE SKLEROZE

Regos nervo neuritas yra pradinis IS požymis 25 % atvejų ir IS eigoje pasireiškia maždaug 70 % sergančiųjų, dažniausiai recidyvuojančioje remituojančioje fazėje [2]. MRT matomi pakitimai, sergant regos nervo neuritu, yra stiprūs prognostiniai požymiai, kad per 15 metų gali išsivystyti IS. Mažai tikėtina IS siejama su: MRT pažeidimo požymių nebuvimu, vyriška lytimi, regos nervo edema ir atipiniais klinikiniais RNN simptomais [41]. Regos nervo skaidulų sluoksnio storio stebėjimas pagal OKT yra naudingas prognozuojant neįgalumo blogėjimo riziką pacientams, sergantiems IS [42, 43]. Tačiau OKT duomenų įtraukimo į registrus kliūtys yra: vaizdo gavimo optimizavimas ir standartizavimas, analizės, kokybės kontrolė, šie parametrai turėtų būti toliau tobulinami [44]. MRT požymiai ir oligokloninių imunoglobulinų G (IgG) juostos (OGJ) yra prognostiniai požymiai apie ligos perėjimą į klinikinę / simptomę IS formą po RNN, taip pat lipidams specifiskų oligokloninių IgM juostų (LS-OMJ) buvimas parodė, kad po RNN pacientai labiau linkę sirgti IS anksčiau [45].

IŠVADOS

Išsėtinės sklerozės ir regos nervo neurito sąsaja yra neabejotina. Nors dabartiniuose IS diagnostikos kriterijuose regos nervo pažeidimo nustatymas nėra laikomas pakankamai jautriu ir specifisku dėl tyrimų ribotumo, tačiau vis daugiau mokslininkų siekia apibrėžti jo svarbą ir tobulinti diagnostiką. Ši užduotis yra itin aktuali, nes dėl ankstyvos diagnostikos būtų galima pradėti ankstyvą gydymą ir užkirsti kelią ligai progresuoti. Taigi žinios apie IS ir RNN sąsajas padės būti atidiems, kritiškiems, taip pat gali padėti priimant terapinius sprendimus.

Literatūra

1. Endzinienė M, Jurkevicienė G, Laučkaitė K, Mickevičienė D. Neurologijos pagrindai: vadovėlis. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Leidybos namai, 2017.
2. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014; 13(1): 83–99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70259-X)
3. Dooley MC, Foroozan R. Optic neuritis. *J Ophthalmic Vis Res* 2010; 5(3): 182–7.
4. Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain* 2016; 8: 195–202. <https://doi.org/10.2147/EB.S54131>
5. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017; 16(11): 877–97. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5)
6. J. Kastys. Išėtinės sklerozės kongresas: atskleidžiama vis daugiau ligos paslapčių. Lietuvos gydytojo žurnalas 2014; (4): 38–44.
7. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. Neuro-ophthalmology: diagnosis and management. Philadelphia, 2001.
8. Kizlaitiene R, Budrys V, Kaubrys G, Runkauskaitė I, Petrauskienė D. Poster Presentations. Prevalence of multiple sclerosis in Lithuania and the influence of immunomodulating treatment on annual hospitalization. *Mult Scler J* 2008; 14(P147): S29–293. <https://doi.org/10.1177/1352458508096399>
9. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocys M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav* 2019; 9(1): e01150. <https://doi.org/10.1002/brb3.1150>
10. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J* 2015; 21(3): 263–81. <https://doi.org/10.1177/1352458514564491>
11. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378(2): 169–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483>
12. Michel L, Touil H, Pikor NB, Gommerman JL, Prat A, Bar-Or A. B cells in the multiple sclerosis central nervous system: trafficking and contribution to CNS-compartmentalized inflammation. *Front Immunol* 2015; 6: 636. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00636>
13. Cocco E, Meloni A, Murru MR, Corongiu D, Tranquilli S, Fadda E, et al. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. *PLoS One* 2012; 7(7): e41678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041678>
14. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 207–16. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.07.020>
15. Prinz M, Priller J, Sisodia SS, Ransohoff RM. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 2011; 14(10): 1227–35. <https://doi.org/10.1038/nn.2923>
16. Gaitán MI, Shea CD, Evangelou IE, Stone RD, Fenton KM, Bielekova B, et al. Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2011; 70(1): 22–9. <https://doi.org/10.1002/ana.22472>
17. Singh S, Dallenga T, Winkler A, Roemer S, Maruschak B, Siebert H, et al. Relationship of acute axonal damage, Wallerian degeneration, and clinical disability in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2017; 14(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0831-8>
18. Absinta M, Sati P, Schindler M, Leibovitch EC, Ohayon J, Wu T, et al. Persistent 7-tesla phase rim predicts poor outcome in new multiple sclerosis patient lesions. *J Clin Invest* 2016; 126(7): 2597–609. <https://doi.org/10.1172/JCI86198>
19. Rawji KS, Mishra MK, Yong VW. Regenerative capacity of macrophages for remyelination. *Front Cell Dev Biol* 2016; 4: 47. <https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00047>
20. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(9): 545–58. <https://doi.org/10.1038/nri3871>
21. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010; 133(6): 1591–601. <https://doi.org/10.1093/brain/awq080>
22. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017; 16(10): 797–812. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30278-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30278-8)
23. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019; 365(6460): eaav7188. <https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
24. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 599–612. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70086-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7)
25. Hatton OL, Harris-Arnold A, Schaffert S, Krams SM, Martinez OM. The interplay between Epstein-Barr virus and B lymphocytes: implications for infection, immunity, and disease. *Immunol Res* 2014; 58(2–3): 268–76. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8496-1>
26. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(6): 824–30. <https://doi.org/10.1002/ana.21978>
27. Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 2019; 64(6): 770–9. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.06.001>
28. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The gut microbiota in multiple sclerosis: an overview of clinical trials. *Cell Transplant* 2019; 28(12): 1507–27. <https://doi.org/10.1177/0963689719873890>
29. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(11): 2278–89.
30. Pari N, Shams GTP. Optic neuritis: a review. *Int MS J* 2009; 16(3): 82–9.
31. Wakakura M. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(2): 127–32. [https://doi.org/10.1016/S0021-5155\(98\)00072-0](https://doi.org/10.1016/S0021-5155(98)00072-0)
32. Balcer LJ. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1273–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp053247>
33. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(2): 123–34. <https://doi.org/10.1177/1756285611398702>

34. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet* 2017; 389(10076): 1336–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X)
35. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83(3): 278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
36. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11(2): 157–69. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70274-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70274-5)
37. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17(2): 162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
38. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol* 2019; 26(1): 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
39. Mantero V, Abate L, Balgera R, La Mantia L, Salmaggi A. Clinical application of 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *J Clin Neurol* 2018; 14(3): 387–92. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.387>
40. Gass A, Costello FE. Optic neuritis in the diagnosis of MS. *Neurology* 2018; 91(12): 545–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006189>
41. Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, Hutton GJ, et al. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008; 65(6): 727–32. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.727>
42. Martínez-Lapiscina EH, Arnou S, Wilson JA, Saidha S, Preinergerova JL, Oberwahrenbrock T, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol* 2016; 15(6): 574–84. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00068-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00068-5)
43. Balk L, Tawarie P, Killestein J, Polman C, Uitdehaag B, Petzold A. Disease course heterogeneity and OCT in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2014; 20(9): 1198–206. <https://doi.org/10.1177/1352458513518626>
44. Cruz-Herranz A, Balk LJ, Oberwahrenbrock T, Saidha S, Martínez-Lapiscina EH, Lagreze WA, et al. The APOSTEL recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology* 2016; 86(24): 2303–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002774>
45. Tejada-Velarde A, Costa-Frossard L, Sainz de la Maza S, Carrasco Á, Espiño M, Picón C, et al. Clinical usefulness of prognostic biomarkers in optic neuritis. *Eur J Neurol* 2018; 25(4): 614–8. <https://doi.org/10.1111/ene.13553>
46. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3): 320–6. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000695>
47. Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Pastor X, Gómez M, Conesa A, Lozano-Rubí R, et al. Is the incidence of optic neuritis rising? Evidence from an epidemiological study in Barcelona (Spain), 2008–2012. *J Neurol* 2014; 261(4): 759–67. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7266-2>
48. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 2013; 136(7): 2298–304. <https://doi.org/10.1093/brain/awt139>
49. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J* 2013; 19(10): 1323–9. <https://doi.org/10.1177/1352458513483889>
50. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, Dallari G, Simone AM, Vitetta F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2018; 39(3): 445–53. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3217-x>
51. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013; 154(5): 632–42. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.12.002>
52. Bambo MP, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S, Larrosa JM, Polo V, Gonzalez-De la Rosa M. Detecting optic atrophy in multiple sclerosis patients using new colorimetric analysis software: from idea to application. *Semin Ophthalmol* 2014; 31(5): 459–62. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.962171>
53. Walsh P. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(Suppl 2): ii16–22. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.068130>
54. Tur C, Moccia M, Barkhof F, Chataway J, Sastre-Garriga J, Thompson AJ, et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(2): 75–93. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.171>

L. Matukynaitė, G. Repšytė, R. Liutkevičienė, R. Balnytė

OPTIC NEURITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS ASSOCIATION

Summary

Multiple sclerosis (MS) affects more than 2 million people worldwide. Lithuania has a high prevalence of multiple sclerosis. Optic neuritis (ON) occurs in 70% of patients with MS and it may be the initial presenting symptom in 25% of MS cases. Typical ON is often associated with MS due to the predominant inflammation and demyelination processes in the brain leading to axonal loss. The close relation between these two conditions in etiology and pathogenesis is a key to finding the earliest and the most accurate diagnostic possibilities, which is linked to a better understanding of the ongoing mechanisms. Moreover, it would undoubtedly allow to target treatment better which would result in more favourable outcomes for the patient. The development and application of ON diagnostic tests in confirming MS may be of particular significance in early diagnostic.

Keywords: optic neuritis, multiple sclerosis.

Gauta:
2020 04 06

Priimta spaudai:
2020 05 23