

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Išsėtinė sklerozė ir kitos autoimuninės nervų sistemos ligos: klinikinis atvejis

Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Diseases of the Nervous System: a Clinical Case

Greta Rynkevič VI kursas, 12 gr.

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Rasa Kizlaitienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas

gretarynkevic@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Daugėjant aprašomų išsėtinės sklerozės ir kitų autoimuninių nervų sistemos ligų bendrų pasireiškimų atvejų skaičiui ir atliekant imunologinius tyrimus, daroma prielaida, kad šios ligos turi bendrą autoimuninį mechanizmą. Literatūroje iškeliamos kelios teorijos, kurios bando paaiškinti išsėtinės sklerozės ir kitų autoimuninių nervų sistemos susirgimų bendro pasireiškimą. Viena dažniausių nervų sistemos autoimuninių ligų, pasireiškiančių kartu su išsėtine skleroze, yra generalizuota miastenija. Įtariama, kad tiek T ląstelės, tiek B ląstelės dalyvauja šių dviejų ligų patogenezėje. Kadangi išsėtinės sklerozės ir generalizuotos miastenijos simptomai ir klinikinė eiga, kai kuriais atvejais, gali būti panašūs, tai apsunkina šių susirgimų komorbidiškumo įvertinimo galimybę. Greta neurologinio paciento būklės įvertinimo, laboratoriniai ir vaizdiniai tyrimai yra naudingi diferencijuojant abi šias ligas tarpusavyje ir nuo kitų neurologinių būklių. Taip pat pastebėta, kad gali kilti sunkumų parenkant veiksmingą gydymą pacientams, sergantiems išsėtine skleroze ir generalizuota miastenija vienu metu. Pateiktame darbe aprašomas klinikinis atvejis apie pacientę, sergančią generalizuota miastenija, kuri po 12 metų kreipėsi dėl naujai atsiradusių neurologinių simptomų. Remiantis atliktais tyrimais ir klinika, pacientei papildomai buvo diagnozuota recidyvuojanti remituojanti išsėtinė sklerozė. Generalizuotos miastenijos remisija buvo pasiekta paskyrus vaistus ir atlikus timektomiją, tačiau išsėtinės sklerozės gydymas šiuo atveju turėjo tam tikrų iššūkių. Pirmos eilės imunomoduliuojantis vaistas interferonas beta – 1a, dimetilfumaratas nebuvo veiksmingi, tuo tarpu monokloninių antikūnų vaistas rituksimabas ir okrelizumabas turėjo teigiamą efektą ir išsėtinės sklerozės paūmėjimų sustabdymui, ir generalizuotos miastenijos stabilumui. Pristatytas atvejis pabrėžia kaip svarbu atsižvelgti į galimą kitos ligos atsiradimą gydant jau esantį anksčiau diagnozuotą autoimuninį sutrikimą. Taip pat pateiktas straipsnis pažymi tolimesnio išsėtinės sklerozės ir kitų autoimuninių nervų sistemos susirgimų ryšio ištyrimo, efektyvaus gydymo nustatymo ir parinkimo svarbą.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, generalizuota miastenija, autoimuninės nervų sistemos ligos, demielinizuojanti liga.

SUMMARY

Multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system are suspected to have a common autoimmune mechanism, as the number of reported co-occurrences of these autoimmune disorders is increasing. Literature suggests different theories on how autoimmune diseases of the nervous system are related and coexist. However, one of the most common neuroimmune diseases that tend to co-occur with multiple sclerosis is myasthenia gravis. The involvement of both T cells and B cells in the pathogenesis of these two diseases is suspected. As the symptoms and clinical course of multiple sclerosis and myasthenia gravis may be similar in some cases, it is difficult to consider the possibility of the coexistence of these disorders. However, laboratory and imaging findings are helpful in distinguishing both diseases and differentiating them from other neurological conditions. Additionally, there can be obstacles in effective treatment selection for patients with coexisting multiple sclerosis and myasthenia gravis. This article presents a clinical case of a woman with previously diagnosed myasthenia gravis who, 12 years later, was admitted to the hospital with new-onset symptoms and was additionally diagnosed with relapsing-remitting multiple sclerosis. Remission was achieved for myasthenia gravis with medications and thymectomy. However, treatment of multiple sclerosis had its challenges, as first-line immunomodulating drugs interferon beta – 1a, dimethyl fumarate was not effective, and a second line treatment with monoclonal antibody medications rituximab and ocrelizumab showed efficacy on both diseases, myasthenia gravis and multiple sclerosis. The presented case highlights the importance considering the manifestation of another disease during the treatment of an already diagnosed disorder. Also, it emphasizes the relevance of further investigation of the link between multiple sclerosis and other autoimmune diseases of the nervous system.

Keywords: multiple sclerosis, myasthenia gravis, autoimmune disease of the nervous system, demyelinating disease.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra dažniausia imuninės sistemos sukelta uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga (1). Remiantis iki šiol didžiausiu atliktu IS epidemiologiniu tyrimu, 2020 metais visame pasaulyje IS sirgo 2,8 milijono žmonių (2). Šis susirgimas daugiausia paveikia asmenis ankstyvame suaugusiųjų amžiuje ir turi didžiulį poveikį jų gyvenimo kokybei (3). Manoma, jog IS yra daugiaetiologinė liga, kurią nulemia skirtingų genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika, tokių kaip infekcinių ligų poveikis, vitaminų

trūkumas ir rūkymas, sąveika (4). Taip pat literatūroje vis dažniau aprašomi IS ir kitų autoimuninių ligų bendro pasireiškimo atvejai. Stebimas galimas ryšys tarp IS ir autoimuninių nervų sistemos susirgimų, tokių kaip generalizuota miastenija (GM), Guillan-Barre sindromas (GBS), anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) receptorių encefalitas. Minėtų susirgimų sąveikos etiopatogenezė nėra tiksliai žinoma, tačiau stebimi bendri šioms ligoms būdingi genetiniai, imuniniai ir aplinkos veiksniai. Tyrinėjant IS ir autoimuninių ligų sąveiką šiuo metu siūlomos kelios teorijos, kurios galėtų paaiškinti susirgimų bendrą pasireiškimą (5,6). Taip pat ligų pasireiškimo priežasties nagrinėjimas yra svarbus ir naudingas ieškant efektyvių diagnostikos metodų ir gydymo variantų pacientams, sergantiems keliomis autoimuninėmis ligomis. Šiame darbe nagrinėjamas pacientės, sergančios IS ir GM, klinikinis atvejis, ir aptariama literatūra, siekiant išsiaiškinti šių ligų bendros patogenezės priežastį ir atkreipti dėmesį į galimą abiejų autoimuninių ligų pasireiškimą. Taip pat aptariamos literatūroje iškeltos IS ir kitų autoimuninių nervų sistemos susirgimų bendro pasireiškimo hipotezės ir šių ligų gydymo galimybės.

Išsėtinė sklerozė

IS priežastis nežinoma, bet manoma, kad ją sukelia genetinių ir aplinkos veiksnių derinys. Geografiniai IS paplitimo skirtumai patvirtina tikimybę, kad aplinkos veiksniai yra susiję su etiologija. Liga yra labiausiai paplitusi Šiaurės Amerikos ir šiaurinėse Europos dalyse, šiose regionuose IS paplitimas yra apie 0,1–0,2 % gyventojų, o sergamumas yra maždaug 5–6 iš 100 000 gyventojų per metus (7). Lietuvoje sergamumas IS 2001–2015 metais buvo 6,5 atvejai 100 000 gyventojų ir dinamikoje didėjo (2001 metais nustatyti nauji 162 atvejai, 2015 metais – 343) (8). 2020 metų tyrimas nustatė, kad nuo 2013 metų IS paplitimas išaugo visuose pasaulio regionuose (2).

Kaip ir kitų autoimuninių ligų atveju, IS dažniau serga jaunos moterys. Tyrimas, kuris nagrinėjo IS sergamumo lyčių santykį Lietuvoje, nustatė, kad moterys sirgo 1,5–2 kartus dažniau nei vyrai (8). Dažniausiai IS diagnozuojama 20–40 metų amžiaus pacientams (4). Epstein-Bar virusas (EBV), žmogaus 6 herpes virusas (HHV-6), ultravioletiniai (UV) spinduliai, mityba, rūkymas ir vitamino D trūkumas, kartu su genetiniais veiksniais atlieka svarbų vaidmenį lemdami IS vystymąsi (4). Atlikti migracijos tyrimai indikuoja, kad IS gali būti sukelta aplinkos veiksnių. Ištirta, kad suaugusiems migrantams iš mažos rizikos šalių, tokių kaip Vakarų Indijos, persikėlus į Europą, yra nedidelė rizika susirgti IS. Tačiau jų vaikams, gimusiems Europoje, kyla didelė rizika. Taip pat atlikus migracijos tyrimus Danijoje nustatyta, kad asmenys iki 15 metų, migravę į mažo IS sergamumo regionus, turi mažesnę

riziką susirgti, palyginus su rizika gyvenant didelio sergamumo regione. Minėti tyrimai atskleidė, kad aplinka turi poveikį IS vystymuisi ir skatina taikyti prevenciją, nukreiptą į žinomus aplinkos rizikos veiksnius (1).

Simptominė EBV infekcija, kitaip dar vadinama infekcinė mononukleozė, du kartus padidina tikimybę susirgti IS (1). Po EBV infekcijos persirgimo virusas lieka ląstelėse latentinėje būsenoje ir tam tikrais atvejais gali reaktyvuotis. Tyrimu, kuris nagrinėjo EBV infekcijos ir IS ryšį, buvo nustatyta, kad asmenys, kuriems išsivystė IS, dažniau sirgo EBV infekcija. Papildomai minėtas tyrimas nustatė, kad neurofilamentų lengvųjų grandinių (NFL), kurios yra nervų neurodegeneracijos biomarkeris, kiekis buvo padidėjęs pacientams, kurie susirgo IS. NFL padidėjimas pasireiškė tik po EBV infekcijos ir prieš diagnozuojant IS. Šis tyrimo rezultatas įrodo, kad nervų sistemos degeneracija nebuvo prasidėjusi prieš susergant EBV infekcija (9). Taip pat, manoma, kad pirminė EBV infekcija gali sukelti B ir T limfocitų atminties ląstelių kolonizaciją CNS. Esant tam tikroms sąlygoms, šios ląstelės gali reaktyvuotis ir sukelti imuninę reakciją CNS. Dar viena IS ir EBV infekcijos sąveikos hipotezė teigia, kad autoantikūnai, aptinkami IS sergantiems pacientams, kryžmiškai reaguoja su keliais EBV antigenais. Manoma, kad antikūnai prieš mielino bazinį baltymą (anti-MBP) yra būdingi sergantiems IS ir tyrimai nustatė, kad anti-MBP taip pat reaguoja su EBNA1, kuris yra vienas iš EBV antigenų (10). Vis dėlto literatūroje aprašomi atvejai, kai anti-MBP buvo nustatomi sveikiems asmenims, todėl šie autoantikūnai nėra specifiniai IS ir nėra iki galo iširtas jų vaidmuo IS patogenezėje (11).

Remiantis naujausiais tyrimais, žemas 25 (OH) vitamino D kiekis serume siejamas su imuniteto sutrikimu susijusiomis ligomis, įskaitant autoimunines ir infekcines ligas. Vitaminas D reguliuoja imuninę atsaką, mažindamas uždegiminių ir padidindamas priešuždegiminių citokinų gamybą. Žinoma, kad IS didesnis paplitimas šalyse, esančiose toliau nuo pusiaujo. Tai siejama su saulės šviesos trūkumu, kuri yra geriausias vitamino D šaltinis (12,13). Manoma, kad vitamino D trūkumas turi įtakos pakitusių T helperių (Th), citotoksinių T limfocitų (CTL), natūralių žudikų (NK) ląstelių ir B limfocitų susidarymui CNS. Sutrikusi minėtų ląstelių gamyba gali sukelti CNS IS būdingą uždegimą, kuris pažeidžia neuronus ir oligodendrocitus (12).

IS rizika, susijusi su rūkymu, didėja ilgėjant rūkymo trukmei ir intensyvumui ir yra didesnė vyrams nei moterims (3). Rūkant į organizmą patenka azoto oksidas (NO) ir anglies monoksidas (CO). NO yra nuodingos tirpios dujos, kurios patologišomis koncentracijomis gali sukelti oligodendrocitų apoptozę, aksonų degeneraciją ir demielinizaciją (4). Taip pat

nustatyta, kad CO poveikis sumažina audinių aprūpinimą deguonimi, skatina mielino bazinio baltymo (MBP) degradaciją ir aksonų pažeidimą bei uždegiminį atsaką (14).

Padidėjęs paveldimumas šeimose ir tiesiogiai proporcingas rizikos didėjimas su giminytės laipsniu atskleidžia, kad genetiniai veiksniai atlieka svarbų vaidmenį išsėtinės sklerozės vystymesi. Pavyzdžiui, dizigotinių dvynių ar pirmojo laipsnio giminaičių, kurie yra 50 % genetiškai identiški, rizika susirgti IS yra 2-5 %. Taip pat manoma, kad genai, kurie koduoja žmogaus leukocitų antigenus (HLA) yra atsakingi už didesnę riziką susirgti IS. HLA DRB1*15:01 alelio nešiotojams maždaug tris kartus didesnė tikimybė susirgti IS nei asmenis, kurie nėra šio geno nešiotojai (3,4).

IS patogenezė

IS patologijos požymiai yra aksonų pažeidimas, demielinizacija ir astrocitų gliozė. Ypač svarbus yra aksonų pažeidimas, kitaip dar vadinamas neurodegeneracija, nes tai yra pagrindinis progresuojančios klinikinės negalios mechanizmas (3). Tyrimais įrodyta, kad autoreaktyvūs CD4+ T limfocitai (T helperiai), B limfocitai ir makrofagai veikiami įvairių adhezijos molekulių ir uždegiminių citokinių, pereina hematoencefalinį barjerą ir patenka į CNS (7). Šios ląstelės skatina CNS uždegiminį procesą, kuris sukelia oligodendrocitų pažeidimą ir demielinizaciją. Aksonų pažeidimas pasireiškia ūmiai esant naujiems uždegiminiams pažeidimams, tačiau ligai progresuojant išsivysto lėtinis demielinizuojantis negrįžtamas aksonų pažeidimas (1,3).

Tyrimai nustatė, kad įgyta imuninė sistema, kurią sudaro T ir B limfocitai, yra pagrindinis IS patogenezės veiksnys. Uždegimas, sergant IS, paveikia tik CNS, o tai leidžia įtarti, kad T ir B limfocitai selektyviai veikia prieš specifinius antigenus, tiksliau autoantigenus, kurie ekspresuojami CNS. Nepaisant didelio kiekio atliktų tyrimų, iki šiol nėra žinomas IS autoantigenas. Įgimta imuninė sistema, kurią daugiausia sudaro fagocitinės ląstelės, taip pat atlieka svarbų vaidmenį IS išsivystymo mechanizme ir progresavime. Makrofagai skatina priešuždegiminį T limfocitų ir B limfocitų atsaką, kuris sukelia audinių pažeidimą (3,15). IS uždegiminiai židiniai, vadinami plokštelėmis, gali susidaryti bet kurioje galvos ir nugaros smegenų srityje, tačiau dažniausiai stebimos periventrikulinėje, tilto, smegenėlių ir nugaros smegenų srityse (16). Taip pat būdingas patologinis IS požymis yra perivenuliniai uždegiminiai pažeidimai, dėl kurių pradeda formuotis demielinizuojančios plokštelės (1). Simptomai, kuriuos sukelia ūminė uždegiminė demielinizacija, gali būti grįžtami dėl atstatomo nervų laidumo, vadinamo remielinizacija. Padidėjusi natrio kanalų ekspresija yra vienas iš veiksnių skatinančių remielinizaciją, tačiau atkurtas nervas turi sumažėjusį Ranvje sąsmaukų skaičių,

dėl to yra mažiau fragmentiškas negu sveikas aksonas (3). Remielinizacija siejama su ankstyvomis ligos stadijomis ir ūminėmis fazėmis, tačiau gali pasireikšti ir vėlesnėse bei lėtinėse IS stadijose (17). Taip pat stebėtas nevienodas remielinizacijos lygis tarp skirtingų ligos atvejų. Tam įtakos turi IS pažeidimo vieta. Pastebėta, kad subkortikiniai pažeidimai daugiau regeneruoja nei periventrikuliniai ar smegenėlių pažeidimai. Taip pat remielinizacija lėtinių IS pažeidimų atveju yra mažesnė nei esant aktyviems CNS pažeidimams (1,17).

IS klinika

Didžiąją dalį pacientų liga prasideda nuo vieno epizodo, vadinamo kliniškai izoliuotu sindromu, kuris dažniausiai apima regos nervą, smegenų kamieną arba nugaros smegenis ir po tam tikro laiko simptomai išnyksta (1,3). IS epizodai paprastai išsivysto poūmiai per kelias valandas ar dienas, trunka kelias savaites ir palaipsniui regresuoja. Pilna klinikinė remisija po atkryčių dažnai būna ankstyvoje IS stadijoje, tačiau daugumai pacientų po ligos paūmėjimų pasireiškia neurologiniai liekamieji reiškiniai (1). Taip pat IS būdingi regos sutrikimai, raumenų rigidiškumas, centrinio paralyžiaus simptomai, jutimų sutrikimai, kognityviniai ir emociniai sutrikimai, bulbariniai simptomai, šlapinimosi ir eisenos sutrikimai.

IS skirstoma į keturias klininkines eigas: recidyvuojanti remituojanti IS (RRIS), pirminė progresuojanti IS (PPIS), antrinė progresuojanti IS (APIS) ir, kai kurių šaltinių duomenimis, recidyvuojanti progresuojanti IS (RPIS) (18). Dažniausia IS pradžioje 80–85 % pacientų nustatoma RRIS eiga. Šiai ligos eigai būdingi epizodai, kai greitai atsiranda naujų arba pasikartojančių neurologinių simptomų, kurie po tam tikro laiko iš dalies arba pilnai regresuoja (18,19). IS recidyvas gali pasireikšti įvairiais neurologiniais simptomais, trunkančiais mažiausiai 24 valandas, nesant infekcijos ar medžiagų apykaitos sutrikimų. Šiuo metu įrodyta, kad persirgta infekcija, stresas ir nėštumas yra pagrindiniai IS paūmėjimų veiksniai (18). Nustatyta, kad maždaug 40-50 % pacientų, sergančių RRIS, konvertuoja į APIS klinikinę eigą per 15-20 metų nuo ligos pradžios(19). Atlikti tyrimai nustatė, kad vyresnis amžius, vyriška lytis, nugaros smegenų simptomai ir nepilna remisija po IS recidyvų prognozuoja galimą paciento RRIS ligos eigos perėjimą į APIS (20). APIS eigai būdingas pastovus progresavimas nepriklausomai nuo IS atkryčių. Pagal tai ar pasireiškia paūmėjimai, APIS klasifikuojama į aktyvią ir neaktyvią (18). Apie 10–20 % pacientų diagnozuojama PPIS eiga, kuriai būdingas nuolatinis IS progresavimas nuo pat ligos pradžios (21). Šiai IS klinikinei eigai recidyvai nėra būdingi, tačiau kartais ligos eigoje yra stebimi ūmūs ligos atkryčiai (19). RPIS ne visuose šaltiniuose yra išskiriama kaip atskira IS eiga. Pasireiškus pirmiems RPIS simptomams, liga

progresuoja laipsniškai su kartais pasikartojančiais recidyvais. Manoma, kad RPIS serga iki 5 % pacientų (22).

IS diagnostika

Ankstyva IS diagnostika leidžia laiku pradėti gydymą, kuris gerina paciento gyvenimo kokybę ir atitolina negalią. IS diagnozė dažniausiai nustatoma iš surinktos anamnezės, esančių židinių neurologinių simptomų, smegenų skysčio, sukeltųjų potencialų ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimų rezultatų (4). Galvos ir nugaros smegenų MRT tyrime paprastai matomi T2 hiperintensiniai daugybiniai židiniai IS būdingose srityse: periventrikuliariniai, kortikaliai, jukstakortikaliai, infratentorialiniai ir nugaros smegenyse (23). IS diagnozei naudojami 2017 metų McDonaldo kriterijai, kurie pabrėžia židinių išplitimo erdvėje ir laike svarbą. Išplitimas erdvėje nustatomas esant 1 ar daugiau demielinizacijos židiniams skirtingose anatomicinėse CNS vietose. Išplitimą laike rodo dinamikoje naujai atsiradę IS židiniai (24). Taip pat CNS pažeidimo židiniai skirstomi į aktyvius – MRT kaupiančius kontrastą ir neaktyvius – nekaupiančius kontrasto.

IS sergančių pacientų smegenų skysčio tyrime kartais randami pokyčiai. Likvoro radiniai apima normalų arba šiek tiek padidėjusį baltymų skaičių, kartais saikingą citozę, padidėjusį IgG indeksą ir teigiamas oligoklonines juostas. Oligokloninės juostos randamos iki 90 % pacientų, sergančių IS (23).

Sukeltųjų potencialų tyrimas registruoja elektrinių impulsų plitimo greitį nervinėmis skaidulomis. Sergant demielinizuojančia liga šis tyrimas registruoja sulėtėjusį elektrinių impulsų sklaidimą nervais. Sukeltųjų potencialų tyrimas yra informatyvus nustatant kliniškai nepasireiškusius IS pažeidimus (23).

IS gydymas

IS gydymas skirstomas į ligos eigą modifikuojantį (LEM) gydymą, kuris yra specifinis IS, ir simptominių, kuris dažnai skiriamas palengvinti ligos sukeltus neurologinius simptomus (1). LEM gydymo tikslai yra paūmėjimų pasikartojimo stabdymas, simptomų palengvinimas ir biologinio aktyvumo mažinimas taikant LEM medikamentus (25). LEM gydymas slopina arba moduliuoja imuninę sistemą. Veikdamas priešūždegimiškai sumažina IS atkryčių dažnį, MRT vaizduose matomų židinių susidarymą ir stabilizuoja, atitolina ir kartais pagerina negalią (25). Šiuo metu vieni dažniausių LEM preparatų yra interferonai (IFN beta-1a, IFN beta-1b, peginterferonas beta-1a), sfingozino 1-fosfato (S1P) receptorių modulatoriai (siponimodas, fingolimodas, ozanimodas), monokloniniai antikūnai (natalizumabas, alemtuzumabas,

okrelizumabas) ir kiti įvairūs imunomodulatoriai (pvz., glatiramero acetatas, mitoksantronas, teriflunomidas, dimetilfumaratas, monometilfumaratas, kladribinas) (26,27).

RRIS pradiniam gydymui dažnai skiriamas yra interferonas beta (IFN-β), kurio veikimo mechanizmas apima imunomoduliaciją, sumažinant MHC (angl. *major histocompatibility complex*) molekulių ekspresiją antigeną pristatančiose ląstelėse. IFN-β mažina uždegiminių ir didina priešuždegiminių citokinų skaičių, slopina T limfocitų proliferaciją ir blokuoja uždegiminių ląstelių patekimą į CNS. Taip pat dažnai RRIS imunomoduliaciniam gydymui skiriamas okrelizumabas – monokloninis antikūnas, kurio taikinytis yra B limfocitų paviršiaus baltymas CD20 (25). Natalizumabas, dar vienas vaistas skiriamas RRIS gydymui, yra humanizuotas monokloninis anti-α4-integrino antikūnas. Monoterapija natalizumabu skiriama pacientams, sergantiems recidyvuojančiomis IS eigomis, siekiant atitolinti fizinės negalios progresavimą ir sumažinti IS recidyvų dažnį. Paprastai jis skiriamas negavus atsako į pirmos eilės LEM gydymą arba sergantiems labai aktyvia IS eiga (28). Siponimodas yra selektyvus S1P modulatorius, patvirtintas aktyviai APIS eigai gydyti. Okrelizumabas, kladribinas ir diroksimelio fumaratas taip pat gali būti skiriami pacientams, sergantiems aktyvia APIS eiga (25,29). Mitoksantronas tai dar vienas medikamentas, kuris sumažina negalią ir recidyvų dažnį visų IS klinikinių eigų pacientams, išskyrus sergančius PPIS (30). Okrelizumabas yra vienintelis LEM vaistas, patvirtintas PPIS gydymui. Šis preparatas sumažina negalios progresavimą ketvirtadaliu ir pagerina ligos sukeltus MRT požymius PPIS pacientams (25,31). IS paūmėjimams skiriami intraveniniai steroidai (metilprednizolonas, prednizolonas). Plazmaferezės gali būti taikomos esant sunkiems IS paūmėjimas, kai steroidai yra kontraindikuotini arba neveiksmingi (3,32).

Simptominis gydymas skiriamas raumenų rigidiškumui, skausmui, nuovargiui, kognityviniams sutrikimams, šlapimo pūslės ir žarnyno problemoms, eisenos sutrikimams, nuotaikos reguliavimui ir miego sutrikimams sumažinti. Minėtų simptomų valdymas apima farmakologinius ir nefarmakologinius gydymo būdus (32).

Autoimuninės nervų sistemos ligos

Autoimuniniai nervų sistemos susirgimai gali paveikti bet kurią nervų sistemos dalį, įskaitant centrinę nervų sistemą, taip pat periferinius nervus, nervų ir raumenų jungtį bei skersaruožius raumenis (5). Manoma, kad autoimunines nervų sistemos ligas sukelia T limfocitai, atpažįstantys nervų sistemos autoantigenus. Daugumos asmenų tokie autoreaktyvūs T limfocitai slopinami imuninės sistemos ir nėra kenksmingi, tačiau patologinėmis sąlygomis jie gali būti aktyvuojami (33). Infekcijos, mikrobiotos ir genetiniai pokyčiai yra vieni iš manomų

veiksnių, lemiančių kai kurių asmenų autoimuninių ligų išsivystymą (5). Pastebėtas ryšys tarp sutrikusios žarnyno mikrobiotos ir nervų sistemos autoimuninio atsako. Žinoma, kad dauguma kraujo ląstelių nepereina hematoencefalinio barjero, tačiau jis yra pralaidus naujai aktyvuotoms T limfocitų grupėms (33). Naujai aktyvuotos ląstelės patenka į CNS ir inicijuoja imuninį atsaką prieš rastą CNS autoantigeną. Taip pat autoimuninį atsaką gali sukelti onkologinės ligos, ekspresuodamos baltymus vadinamus onkoantigenais (angl. *onconeural antigens*) (5).

Tyrimai atskleidžia, kad vitaminas D dalyvauja imunoreguliacijoje slopindamas B limfocitų proliferaciją ir antikūnų gamybą, taip pat - inhibuodamas T limfocitus mažina uždegiminių citokinų sekreciją (34). Dar vienas literatūroje išskirtas veiksnys, lemiantis kai kurių asmenų imuninės homeostazės sutrikimą ir autoimuninių ligų išsivystymą, yra genetinis polinkis. Pastebėtas moterų dažnesnis sirgimas autoimuninėmis ligomis, tačiau vis dar nėra žinoma tiksli X chromosomos faktorių svarba genetiniam polinkiui. Taip pat išskirtas MHC lokusas, kuris didina autoimuninių ligų riziką. Tai siejama su šiam lokusui būdingu polimorfizmu. MHC pasižymi skirtingu gebėjimu surišti ir pateikti baltymus, šie požymiai atlieka svarbų vaidmenį imuninėse reakcijose. Nustatyta, kad specifiniai MHC lokusai perdisponuoja autoimuninių ligų pasireiškimą (5).

Autoimuninių nervų sistemos susirgimų patofiziologija gali būti skirstoma į kelis mechanizmus. Ligos gali sukelti autoantikūnai nukreipti prieš intraląstelinius neuronų antigenus, šis mechanizmas dažniausiai būdingas paraneoplastiniam sindromui (35). Taip pat autoantikūnai gali būti nukreipti prieš neuronų ląstelių paviršiaus ir sinapsių receptorių baltymus (36).

IS ir kitos autoimuninės nervų sistemos ligos

Vis dažniau literatūroje IS yra įvardijama kaip autoimuninė liga, o didele dalis mokslininkų IS išskiria kaip geriausią autoimuninės CNS ligos pavyzdį, nors specifiniai antigenai nėra nustatyti ir tiksli ligos autoimuninė etiologija išlieka nežinoma (37). Pastebėta, jog sergant IS dažnai pasireiškia gretutinių autoimuninių ligų, kurios atsiranda dėl genetinio polinkio ir persidengiančių patologinių mechanizmų, būdingų keliems imuniniams susirgimas (6). Šiuos duomenis patvirtino retrospektyvinis tyrimas nagrinėjęs komorbidiškumo paplitimą IS sergančių pacientų tarpe (38). Taip pat šio tyrimo rezultatai atskleidžia, kad imuninės sistemos ligų dažnis yra susijęs su atsaku į IS gydymą. Keliuose klinikiniuose atvejuose aprašomas miastenijos pasireiškimas po taikyto IS gydymo IFN-β (trys pacientai), glatiramero acetatu (vienas pacientas) ir alemtuzumabu (vienas pacientas). Tačiau nėra žinoma, ar

imunomoduliuojantys vaistai išprovokuoja ligą jau polinkį miastenijai turinčiam pacientui, ar tiesiogiai sukelia autoimuninę neuroraumeninę ligą (40).

IS ir GM

Literatūroje vis daugėja IS ir GM bendro pasireiškimo aprašytų atvejų. Sisteminė analizė nustatė, kad miastenijos paplitimas IS sergančių pacientų tarpe vyrauja 0–0.56 % (39). Teigiama, kad IS ir miastenijos patofiziologija turi bendrų bruožų (**1 lentelė**). Manoma, kad tiek IS, tiek miasteniją pirmiausia sukelia T limfocitai. IS ir miastenija sergantiems pacientams nustatytas padidėjęs Th1 ir Th17 limfocitų ir su jomis susijusių citokinų (IL-1, IL-6, IL-17), interferonų (IFN) ir naviko nekrozės faktoriaus (TNF) skaičius (6). Taip pat IS ir GM sergantiems pacientams nustatyta T reguliacinių (Treg) ląstelių disfunkcija (40). Manoma, kad abiejų ligų atveju sutrinka šių ląstelių gebėjimas slopinti T efektorines (Teff) ląsteles (CD4+), kurios sukelia autoimunines reakcijas (41).

Įrodyta, kad CD22 ir CD72 žymenys veikia slopinančiai B limfocitus autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams. Tiriant B limfocitų reguliuojančių molekulių CD22 ir CD72 veiklą sergant IS ir miastenija, nustatyta, kad CD72 galimai dalyvauja abiejų ligų patogenezėje (42). Pakitusi CD72 ekspresija gali sukelti B limfocitų hiperaktyvumą ir taip turėti įtakos su B limfocitais susijusioms autoimuninėms ligoms. Taip pat veiksmingas gydymas monokloniniais antikūnais įrodo, kad humoralinis imunitetas yra įtrauktas į IS ir miastenijos patogenezę (43). Pacientams, sergantiems miastenija ir kuriems nustatyta timoma, turi būti atliekama timektomija – užkrūčio liaukos šalinimo operacija. Užkrūčio liauka yra pirminis imuninės sistemos limfoidinis organas, kuris sukuria specifinę aplinką T limfocitų vystymuisi iš kraujodaros pirmtakų ląstelių (44). Manoma, kad timektomija pacientams, sergantiems miastenija, gali išprovokuoti kitos autoimuninės ligos vystymąsi (45). Teigiama, jog T limfocitų disbalansas po timektomijos gali sukelti organizmo autoimuninį atsaką (46). Sisteminėje literatūros apžvalgoje, aprašančioje ankstyvos timektomijos pasekmes ilgalaikiam imuninės sistemos funkcionavimui, pastebėta, jog vaikams, kuriems pirmaisiais gyvenimo metais buvo atlikta timektomija, sumažėjo bendras T limfocitų, CD4+, CD8+ skaičius ir T limfocitų receptorių įvairovė (47). Tačiau svarbu paminėti, kad tai yra pavieniai atvejai ir reikalingi išsamūs tyrimai, kad būtų galima nustatyti ryšį tarp timektomijos ir autoimuninių ligų.

1 lentelė. IS ir GM patogenezės panašumai ir skirtumai.

	Išsėtinė sklerozė	Generalizuota miastenija
Panašumai	↑ Th1 ir Th17 limfocitų	↑ Th1 ir Th17 limfocitų
	↑ IL-1, -6, -17, IFN- γ , and TNF- α	↑ IL-1, -6, -17, IFN- γ , and TNF- α
	↓ IL-10	↓ IL-10
	↓ CD72 ekspresija	↓ CD72 ekspresija
Skirtumai	Timektomija nėra naudinga	Timektomija naudinga
	Makrofagų sukeltas pažeidimas	Antikūnų sukeltas pažeidimas
	Gydymui skiriamas IFN- β	Gydymas IFN- β gali išprovokuoti

IS ir GBS

Guillan-Barre sindromas yra periferinės nervų sistemos (PNS) demielinizuojanti autoimuninė liga. Manoma, kad IS ir GBS turi bendrų imunologinių, genetinių ir aplinkos veiksnių (6). Bendras genetinis ryšys tarp IS ir GBS buvo aprašytas norvegų mokslininkų. Nustatyta, kad specifiniai Fc-gama receptorių (Fc γ R) alotipai, tokie kaip FC γ RIIA ir FC γ RIIIB, susiję su abiejų ligų sunkumu. Fc-gama receptoriai sujungia humoralinį ir ląstelinį atsaką, kuris nukreipiamas prieš patogenus. Kai kurių Fc γ receptorių genų polimorfizmai yra susiję su infekcinėmis ir autoimuninėmis ligomis (48). Taip pat EBV yra vienas iš svarbiausių IS rizikos veiksnių ir yra viena dažniausių infekcijų, kuria susergera pacientai prieš GBS pasireiškimą. EBV gali būti laikomas bendru aplinkos rizikos veiksniu tiek IS, tiek GBS vystymuisi (6). Pastebėta, kad šios abi demielinizuojančios ligos turi bendrų imuninės sistemos patogeninių savybių, pavyzdžiui, suaktyvėja nespecifinė uždegiminė kaskada, kuri yra atsakinga už demielinizaciją, aksonų praradimą ir ligos progresavimą (49).

2021 m. aprašytas atvejis, pristatantis 19-metę pacientę, kuriai pirmiausia diagnozuotas GBS, o vėliau IS. Šis atvejis yra išskirtinis tuo, kad IS pasireiškė nebūdingais jai simptomais, o panašiais į GBS, kas dar labiau apsunkino naujai atsiradusio susirgimo diagnozavimą (50). Šiuo metu literatūroje aprašytas nedidelis skaičius IS ir GBS atvejų, tačiau vis dažniau pastebima, kad šių ligų bendras pasireiškimas nėra atsitiktinis.

IS ir anti-NMDA receptorių encefalitas

Anti-NMDA receptorių encefalitas yra autoimuninė liga, kuriai būdingi neuropsichiatriniai simptomai ir antikūnų prieš NMDA receptorius aptikimas likvoro ir serume (51). Pastaruoju metu vis daugiau diagnozuojama pacientų, sergančių anti-NMDA receptorių encefalitu. Nors ir retas, tačiau taip pat stebimas šios ligos pasireiškimas kartu su IS. Mechanizmas, kaip IS gali išprovokuoti anti-NMDA receptorių encefalitą nėra aiškus, tačiau, manoma, kad įvyksta CNS ir intratekalinio imuninio atsako sąveika (52). Taip pat iškelta hipotezė apie IS atvejus atsiradusius po anti-NMDA receptorių encefalito diagnozės. Viename iš tyrimų nustatyta, kad NMDA receptoriai randami mielino apvalkale, kurį sudaro oligodendrocitai. Mielino pažeidimas, atsirandantis dėl patogeninio anti-NMDA receptorių antikūnų poveikio, gali išprovokuoti arba pabloginti IS sukeltą uždegimą (51). Imuninis atsakas į NMDA receptorius kartais gali sukelti sunkias infekcijas ir imuninės homeostazės sutrikimą. Tokios ūmios imuninės reakcijos gali išprovokuoti ir aktyvuoti audinių pažeidimą ir uždegimą, kurie skatina IS vystymosi mechanizmą. Dėl klinikinėje praktikoje pasitaikančių IS ir anti-NMDA receptorių encefalito atvejų, manoma, kad egzistuoja ryšys tarp šių abiejų ligų (51,52). Tiksliam supratimui koks yra ryšys tarp anti-NMDA receptorių encefalito ir IS vis dar trūksta tyrimų ir šių ligų patogenezės išnagrinėjimo.

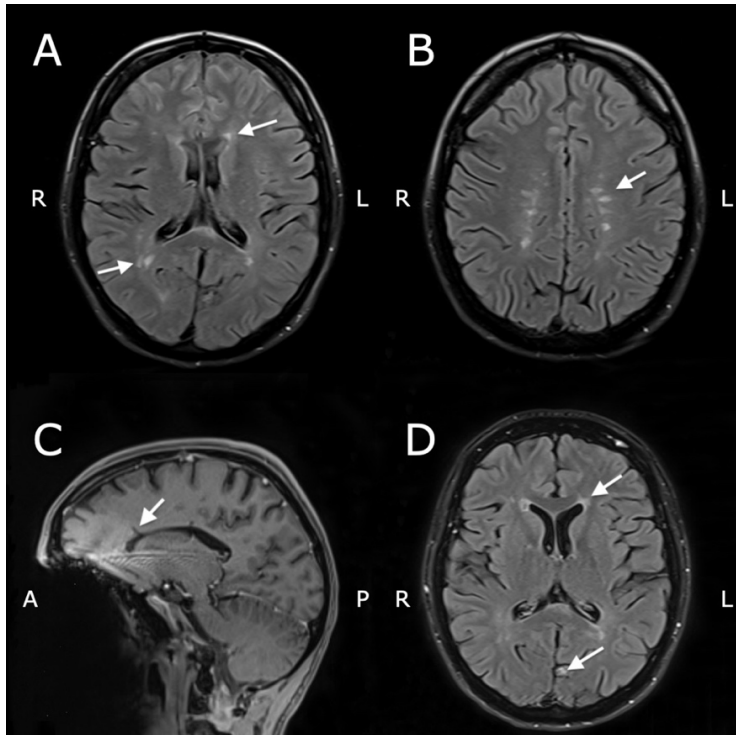
KLINIKINIS ATVEJIS

2005 metų sausio mėnesį 29-erių metų pacientė atvyko į Vilniaus universiteto ligoninę Santaros klinikas (VULSK) neurologijos skyrių ištyrimui dėl atsiradusio dvejinimosi, skausmo žastų srityse, silpnesnės jėgos rankose bei kojose. Minėtieji simptomai atsirado po nepatikslintos kilmės infekcinės ligos, išryškėdavo antroje dienos pusėje ir jaudinant. Atlikus galvos smegenų magnetinio branduolinio rezonanso (MBR) tomografiją rasti demielinizuojantys židiniai. Diagnozuotas poinfekcinis demielinizuojantis encefalitas. Pacientei skirta metilprednizolono pulsterapija po 1000 mg į veną dvi dienas iš eilės. Simptomams sumažėjus, bet pilnai neišnykus nuspręsta pacientę stebėti dėl įtariamos IS.

2005 metų balandžio mėnesį išliekant dvejinimuisi, jėgos sumažėjimui rankose bei kojose ir atsiradus periodiškam vokų užkiritimui pacientė hospitalizuota diagnozės patikslinimui ir gydymui. Neurologinės apžiūros metu nustatyta nepastovi dalinė abiejų vokų ptozė, gauti teigiami dinaminiai mėginiai - išryškėjo dvejinimasis, paryškėjo abiejų viršutinių vokų ptozė. Ištyrus antikūnus prieš skersaruožius raumenis, nustatyta jų koncentracija 2,8 nmol/L (norma: iki 0,4 nmol/L). Atlikus elektroneuromiografiją (ENMG) nustatyti tipiški radiniai būdingi

posinapsiniam laidumo sutrikimo tipui, teigiama miasteninė reakcija. Remiantis gautais tyrimų rezultatais, pacientei diagnozuota generalizuota miastenija, IIA stadijos pagal Osserman. Hospitalizacijos metu taikyti 6 plazmaferezės kursai ir skirtas gydymas piridostigminu, pradžioje 60 mg tabletėmis peroraliai 2 kartus per dieną, po to dozė didinta iki 3 kartų per dieną. Po gydymo stacionare pacientės savijauta pagerėjo, dalis simptomų regresavo, tačiau išliko periodiškas dvejinimasis akyse. Tais pačiais metais pacientei atlikta timektomija, po kurios buvo tęsiamas paskirtas gydymas piridostigminu ir pasiekta miastenijos remisija.

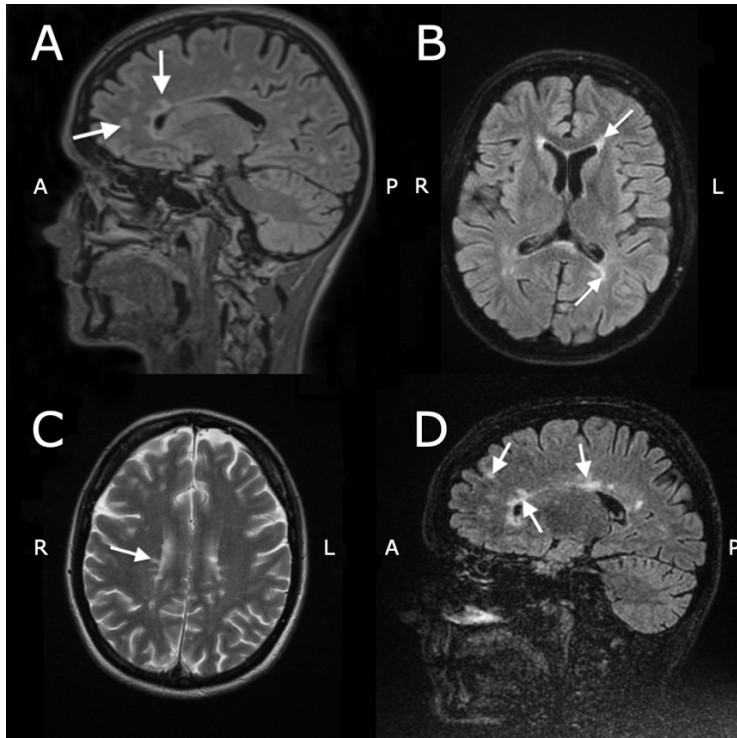
2017 metų gegužės mėnesį, praėjus dvylikai metų po generalizuotos miastenijos diagnozės, pacientė kreipėsi dėl atsiradusio dešinės kojos pasilpimo, maudimo jausmo nuo juosmens per visą koją. Pacientė negalėjo ilgiau paeiti, lipti arba leisti laiptais. Dešinės kojos pasilpimas atsirado prieš pusę metų ir palaipsniui blogėjo, paskutines 2-3 savaites iki hospitalizacijos būklė pastebimai pasunkėjo. Neurologinio ištyrimo metu nustatyta rankose jėga 5 balai, kojose - 4 balai, dešinėse galūnėse hiperrefleksija ir patologinis Babinskio refleksas dešinėje kojoje. Taip pat nustatytas dešinės kojos piramidinio tipo hipertonusas ir klonusas. Pacientė pirštonosies mėginį atliko tiksliai, tačiau kulno-kelio mėginį dešinėje atliko ataksiškai. Hospitalizacijos pradžioje pacientės fizinė negalia pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *The Expanded Disability Status Scale*, EDSS) buvo įvertinta 3 balais. Likvoro tyrime rastos teigiamos oligokloninės juostos ir IgG intratekalinė produkcija. Pacientei nepavykus atsipalaiduoti, sukeltųjų potencialų tyrimas nebuvo atliktas. Galvos smegenų MRT tyrime nustatyti T2 sekoje hiperintensiniai, T1 sekoje izointensiniai ir hipointensiniai židiniai subkortikaliai, periventrikuliai, didžiosios smegenų jungties srityje ir infratentorialiai smegenėlėse, kamiene, pailgosiose smegenyse daugybiniai (<11/8mm) demielinizacijos židiniai (**1 pav.**). Kontrastinės medžiagos kaupimo požymių nenustatyta. Remiantis klinika ir tyrimų rezultatais pacientei diagnozuota pirmoji IS ataka. Skirtas gydymas metilprednizolono pulsterapija po 1000 mg į veną 3 dienas iš eilės. Išrašant iš stacionaro pacientės būklė pagerėjo, kojose jėga įvertinta 5 balais, koordinacinius mėginius atliko tiksliai. Negalia pagal EDSS gydymo metu sumažėjo nuo 3 balų iki 1 balo.



1 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2017 ir 2018 m.). (A) Ašinėje plokštumoje T2 FLAIR sekoje periventrikuliariai matomi hiperintensinio signalo židiniai (2017 m.). (B) Ašiniame T2 FLAIR vaizde subkortikalčiai matomi hiperintensinio signalo židiniai (2017 m.). (C) Sagitalinėje plokštumoje T1 sekoje matomi hipointensiniai židiniai, esantys virš šoninio skilvelio (literatūroje - Dawsono pirštai) (2017m.). (D) Ašinėje plokštumoje T2 FLAIR sekoje periventrikuliariai ir okcipitaliai matomi hiperintensinio signalo židiniai (2018 m.)

Praėjus penkiems mėnesiams pasikartoję naujas paūmėjimas, pacientei buvo diagnozuota RRIS eiga. Šios hospitalizacijos metu pacientei paskirtas imunomoduliacinis gydymas interferonu beta-1a (IFN-β1a) 44 μg, suleidžiamas po oda 3 kartus per savaitę. Šis gydymas taikytas kaip pirmo pasirinkimo vaistas gydant RRIS, tačiau pacientė šio preparato netoleravo. Pasireiškė šalutiniai, bendras silpnumas ir lokalizuota reakcija injekcijos vietoje. Taip pat po trijų mėnesių pasikartojus RRIS paūmėjimui gydymas IFN-β1a buvo pakeistas į dimetilfumaratą. Vaisto skyrimas pradėtas nuo 120 mg dozės peroraliai 1 kartą per dieną, palaipsniui dozė padidinta iki 240 mg 2 kartų per dieną. Vis dėlto gydymas šiuo vaistu nebuvo veiksmingas. 2018 metų balandžio mėnesį pasikartoję RRIS atkrytis. Pacientė skundėsi atsiradusiu šlubčiojimu, dvejinimusi, tačiau MRT vaizduose pokyčių nepastebėta lyginant su ankstesniais vaizdais (**1 pav. ir 2 pav.**). Esant kombinuotam dviejų autoimuninių ligų pasireiškimui, progresuojant EDSS balui iki 5.5, kartojantis išsėtinės sklerozės paūmėjimams konsiliumo sprendimu gydymas dimetilfumaratu buvo nutrauktas ir skirtas rituksimabas. 2018

metų birželio mėnesį pacientei buvo paskirta pirma rituksimabo 1000 mg infuzija į veną, o antra - po mėnesio. Gydomo metu jokių šalutinių reiškinių nestebėta, gautas teigiamas efektas. 2018.07 – 2019.02 laikotarpiu paūmėjimai nesikartojo, gauta abiejų autoimuninių ligų remisija. Nuspręsta po 6-12 mėn. nuo pirmų dviejų dozių sulašinimo vertinti pacientės neurologinę ir somatinę būklę.



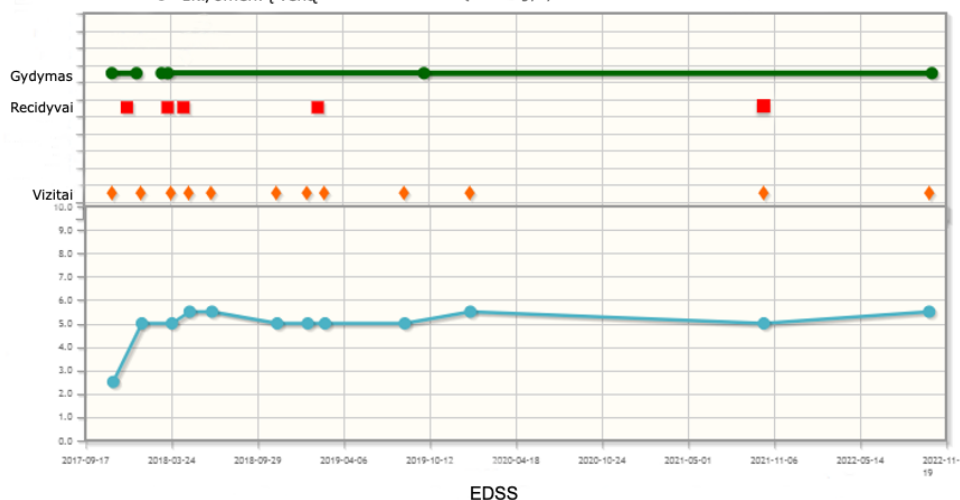
2 paveikslas. Galvos smegenų MRT (2018 ir 2019 m.). (A) Sagitaliniame T2 FLAIR vaizde matomi hiperintensinio signalo daugybiniai periventrikuliniai ir jukstakortikiniai židiniai (2018 m.). (B) Ašinėje plokštumoje T2 FLAIR sekoje periventrikuliai matomi hiperintensinio signalo židiniai (2019 m.). (C) Ašinėje plokštumoje T2 sekoje *corpus callosum* srityje matomi hiperintensinio signalo židiniai (2019 m.). (D) Sagitaliniame T2 FLAIR vaizde matomi hiperintensinio signalo daugybiniai subkortikiniai, periventrikuliniai ir *corpus callosum* židiniai (2019 m.).

2019 metų kovo mėnesį atvykus trečiai rituksimabo dozei, pacientė skundėsi pastaruosius du mėnesius pasilpusiomis kojomis, iki to laiko 6 mėnesius po rituksimabo sulašinimo jautėsi gerai. Šios hospitalizacijos metu buvo skirta premedikacija metilprednizolonu (250 mg į veną) ir po jos į veną sulašinta rituksimabo (1000 mg). Gydomo metu, pacientės teigimu, būklė pagerėjo, sumažėjo kojų silpnumas. Praėjus pusei metų pacientė kreipėsi į ligoninę dėl pakartotinai atsiradusio dvejinimosi akyse, kojų silpnumo. Pasikartojus RRIS paūmėjimu ir EDSS balui progresavus iki 6.0 nuspręsta skirti gydymą okrelizumabo monoterapija. Pirmoji

okrelizumabo infuzija į veną buvo sulašinta per du kartus po 300 mg vieno mėnesio tarpu ir toliau nuspręsta infuzijas tęsti po 600 mg kas 6 mėnesius. Po metų pacientė hospitalizuota trečiai okrelizumabo dozei, skundėsi išliekančiu kojų silpnumu, kuris stipresnis dešinėje kojoje, sutrikusia pusiausvyra, nestabilumo jausmu, greitu nuovargiu, epizodiniu dešiniojo voko pakritimu. Neurologinio ištyrimo metu nustatyta rankose jėga 5 balai, kairėje kojoje jėga 4 balai, dešinėje kojoje proksimaliai – 3 balai, distaliai - 4 balai, abiejose dešinėse galūnėse išlieka hiperrefleksija ir patologinis Babinskio refleksas. Pacientės eisena buvo apsunkinta - paraparetinė, spastinė, ataksiška. Be pagalbos ir poilsio galėjo nueiti 100 metrų. EDSS – 5.5 balai (**3 pav.**). Atliktas galvos smegenų MRT – naujų pokyčių nestebėta (**2 pav.**). Premedikacijai skirta metilprednizolono 1000 mg infuzija į veną ir po jos į veną sulašinta 600 mg okrelizumabo. Išrašant iš ligoninės pacientei paskirta fampridino po 10 mg tabletes per dieną ėjimo kokybei pagerinti. 2022 metų balandžio mėnesį pacientė stacionarizuota septintai okrelizumabo dozei. Pacientės teigimu, išlikęs kojų silpnumas, nuovargis, tačiau bendra būklė stabili, paūmėjimų nebuvo, pacientė visu laikotarpiu jautėsi panašiai. Konsiliumas įvertino visų metų nuo diagnozės pradžios pasikartojančius paūmėjimus imunomoduliuojančio gydymo fone ir karotinai patvirtino diagnozę: Išsėtinė sklerozė, itin aktyvi recidyvuojanti remituojanti eiga: apatinė paraparezė, daugiau dešinėsios kojos, ryškus ataksinis sindromas. EDSS 5,5 balai. Miastenija, generalizuota forma. IIA stadija pagal Osserman. Pacientė tęsia paskirtų vaistų vartojimą: piridostigmino, fampridino, papildomai po 10 mg baklofeno tabletes per dieną miorelaksacijai ir kas 6 mėnesius gauna okrelizumabo 600 mg infuzijas į veną.

Gydymas:

IFN-β1a	44 mcg	2k./sav. po oda	2017-11-17> 2018-01-10<	nepageidaujamas poveikis
DMF	120 mg	2k./d. per burną	2018-03-06> 2018-03-20<	IS paūmėjimas
Rituximab	2000 mg	1k./6mėn. į veną	2018-06-07> 2019-03-27<	IS paūmėjimas
Ocrelizumab	600 mg	1k./6mėn. į veną	2019-10-02>	tęsimas gydymas



3 paveikslas. Pacientės 5 metų IS gydymo ir paūmėjimų schema. Sutrumpinimai: IFN-β1a - interferonu beta-1a, DMF – dimetilfumaratas, EDSS – angl. *The Expanded Disability Status Scale*, liet. išplėstinė negalios vertinimo skalė.

APTARIMAS

Aprašytame klinikiniame atvejuje laiko tarpas tarp abiejų autoimuninių ligų pasireiškimo yra 12 metų. Atliktas tyrimas Britų Kolumbijoje, Kanados vakarų provincijoje, nustatė, kad 3 iš 8 pacientams, kurie kartu sirgo IS ir miastenija, IS išsivystė praėjus maždaug 6–8 metams nuo miastenijos pradžios (53). Taip pat minėtame tyrime 5 iš 8 pacientų optinis neuritas nustatytas kaip pirmasis IS simptomas. Likusiems trims pacientams IS pasireiškė veido paralyžiumi, parestezija ir motoriniais sutrikimais. Aprašyti radiniai daro prielaidą, jog abiejų ligų simptomai gali būti panašūs ir imituoti vieni kitus taip apsunkindami ankstyvą antros autoimuninės ligos diagnozavimą. Tokie simptomai, kaip regos, kalbos, rijimo, eisenos sutrikimai, rankų ir kojų silpnumas, būdingi abejoms autoimuninėms ligoms (19). Reikėtų neatmesti tikimybės, kad pristatyto atvejo pacientei IS klinika prasidėjo anksčiau negu aprašyta ligos istorijoje. Pirminiai simptomai, kaip kojų silpnumas, galėjo būti ilgesnį laiką siejami su miastenijos paūmėjimu.

Aprašytame klinikiniame atvejuje IS gydymui skirtas IFN-β1a, kuris yra pirmo pasirinkimo vaistas pacientams, sergantiems RRIS. IFN-β1a veikia priešuždegimiškai, skatindamas IL-10 sintezę, mažindamas Th1, mikroglijos proliferaciją, antigeno pristatymą ir MHC II klasės ekspresiją (54). Pristatytame atvejuje pacientei pasireiškė šaltkrėtis, bendras silpnumas ir lokalizuota reakcija IFN-β1a injekcijos vietoje. Nustatyta, kad pastarasis simptomas yra dažniausias IFN-β1a nepageidaujamas poveikis. Tyrime, nagrinėjančiame preparato saugumą, injekcijos vietos reakcijos pasireiškė 83 % RRIS atvejų (55). Remiantis Amerikos maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) duomenimis peršalimo simptomai, tokie kaip šaltkrėtis, pasireiškia 61 % RRIS pacientų. Kitas prospektyvinis tyrimas, ištyręs IFN-β efektyvumą gydant RRIS, nustatė, kad po vidutinės gydymo trukmės 40 % pacientų liga išliko aktyvi ir pasireiškė recidyvais su progresuojančia negalia (56). Aprašytame klinikiniame atvejuje pasireiškus nepageidaujamiems poveikiams ir IS atkryčiui nuspręsta nutraukti gydymą IFN-β1a ir paskirtas dimetilfumaratas (DMF). Įrodyta, kad DMF sumažina absoliutų limfocitų skaičių IS pacientams, tačiau ne vienodai veikia limfocitų pogrupius. Labiausiai paveikia CD8⁺ T limfocitų skaičių, taip pat sumažėja ir CD4⁺ populiacija, ypač uždegiminių T helperių Th1 ir Th17 pogrupiai. Sumažėjus uždegiminiams limfocitams pradeda dominuoti priešuždegiminiai (Th2) pogrupiai (57). Viename iš tyrimų nustatyta, kad 8,5 %

pacientų gydymas DMF buvo neveiksmingas, tačiau efektyvesnis už gydymą IFN-β1a (58). Aprašytame atvejuje pacientei skirtas DMF nesustabdė ligos aktyvumo. Atsiradus naujiems IS paūmėjimams, DMF skyrimas taip pat buvo nutrauktas. Nustatyta, kad rituksimabas, monokloninis anti-CD20 antikūnas, yra efektyvus sergant IS ir miastenija. Nors rituksimabas nėra patvirtintas IS gydymui, tačiau tam tikrais atvejais yra skiriamas IS pacientams ne pagal patvirtintas indikacijas (angl. *off-label*) (41). Aprašytu atveju pacientei apie 1,5 metų taikytas gydymas rituksimabu, kuris pradžioje buvo veiksmingas. Tačiau, pasikartojus IS recidyvams, gydymas rituksimabu galiausiai buvo pakeistas į okrelizumabą, kuris taip pat yra monokloninis anti-CD20 antikūnas. Pacientei gydymas okrelizumabu turėjo teigiamą poveikį, per trejus metus pasireiškė tik vienas IS paūmėjimas, o EDSS balas išliko stabilus – 5,5. Remiantis tyrimo rezultatais, kurio metu buvo lyginamas RRIS gydymo okrelizumabu ir IFN-β veiksmingumas, okrelizumabas susijęs su mažesniu atkryčių dažniu per metus. Taip pat nustatyta, kad okrelizumabas susijęs su mažesniu negalios progresavimo dažniu ir didesniu negalios pagerėjimo rodikliu nei IFN-β. Šiuos įrodymus patvirtino atliktas pacientams MRT tyrimas, kuriame nustatytas esančių ir naujų demielinizacijos židinių susidarymo slopinimas (59).

Literatūroje aprašyti IS ir miastenijos bendro pasireiškimo atvejai, kuriuose gydymas šioms abejoms ligoms buvo parenkamas pagal patvirtintus liginės algoritmus, klinikinę patirtį ir tarptautines rekomendacijas. Taip pat pagal pasireiškusių simptomų pobūdį. Visuose literatūroje aprašytuose atvejuose ligų paūmėjimui buvo skirtos metilprednizolono intraveninės infuzijos ir/arba plazmaferėzės, o miastenijos palaikomajam gydymui – piridostigminas. Viename iš atvejų imunosupresijai buvo paskirtas mikofenolato mofetilis ir imunomoduliacijai glatiramerio acetatas, kitame – tik teriflunomidas. Abejais atvejais gydymas buvo veiksmingas, pasiekta IS ir miastenijos remisija (43,45). Dėl mažo abiejų ligų pasireiškimo aprašymų skaičiaus ir išsamių tyrimų trūkumo, patvirtintų rekomendacijų, koks yra tinkamas ir efektyvus gydymas šiems kartu pasireiškusiems susirgimams, nėra.

Literatūroje aprašoma, kad tiek miastenijos, tiek IS eiga yra lengva daugeliui pacientų, sergančių šiomis ligomis kartu. Vis dėlto miastenijos atsiradimas sergant IS gali sukelti demielinizuojančios ligos pablogėjimą. Tačiau pastebėta, kad miastenijos eigos santykinai nepaveikia IS atsiradimas ir jos aktyvumo svyravimai (60). Aprašytame klinikiname atvejuje miastenija buvo gerai kontroliuojama po timektomijos ir pastovaus gydymo piridostigminu nepaisant pasikartojančių IS recidyvų.

IŠVADOS

Remiantis literatūroje aprašytais atvejais ir tyrimais, stebimas autoimuninių nervų sistemos ligų paplitimas išsėtine skleroze sergančių pacientų tarpe. Teigiama, kad išsėtinės sklerozės ir miastenijos bendras pasireiškimas nėra atsitiktinis, tačiau tikslus šių ligų bendras imuninis mechanizmas išlieka nežinomas. Manoma, kad patogenezėje dalyvauja T ir B limfocitai, taip pat uždegiminiai citokinai ir interferonai. Iškeliama hipotezė, kad vienos autoimuninės nervų sistemos ligos imunomoduliacinis gydymas gali išprovokuoti kitą imuninę nervų sistemos ligą. Taip pat įtariama, kad išsėtinė sklerozė gali išsivystyti po atliktos timektomijos sergant miastenija. Svarbu paminėti, kad kliniškai abi ligos gali imituoti viena kitą ir naujos ligos atsiradimas gali būti nepastebėtas dėl persidengiančių simptomų. Trūksta duomenų apie IS ir miastenijos bendro pasireiškimo patogenezę, nėra nustatytų gydymo rekomendacijų pacientams sergantiems vienu metu abejomis ligomis. Aprašytuose atvejuose abi ligos buvo gydomos atskirai, t.y. miastenijai skirtas specifinis gydymas piridostigminu, o išsėtinei sklerozei – ligos eigą modifikuojantys vaistai. Manoma, kad monokloniniai anti-CD20 antikūnai, ardantys B limfocitus, veikia abiejų ligų patogenetinį mechanizmą, stabdo jų vystymąsi ir atitolina šių ligų sukeltą negalią. Vis dėlto tolesni klinikiniai tyrimai yra reikalingi siekiant nustatyti veiksmingą gydymą pacientams, sergantiems abejomis autoimuninėmis nervų sistemos ligomis.

PASIŪLYMAI

Pacientams, sergantiems autoimunine nervų sistemos liga, kuriems pasireiškia nauji centrinės nervų sistemos pažeidimo židiniai neurologiniai simptomai, būtina atkreipti dėmesį į išsėtinės sklerozės diagnostikos aktualumą. Tokie pacientai turi didesnę tikimybę papildomai susirgti kita autoimunine demielinizuojančia liga. Diagnozavus dvi ar, kai kuriais atvejais, net kelias autoimunines ligas, visuomet reikėtų įvertinti ligų etiopatogenetinius mechanizmus ir, esant galimybei, bei remiantis patvirtintomis rekomendacijomis, parinkti individualų gydymą, kuris būtų efektyvus ir saugus diagnozuotų abiejų autoimuninių ligų pacientui.

LITERATŪRA

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019 Jan;26(1):27–40.
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020 Dec;26(14):1816–21.

3. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2018 Apr;391(10130):1622–36.
4. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10.
5. Bhagavati S. Autoimmune Disorders of the Nervous System: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy. *Front Neurol*. 2021;12:664664.
6. Barkhane Z, Elmadi J, Satish Kumar L, Pugalenthi LS, Ahmad M, Reddy S. Multiple Sclerosis and Autoimmunity: A Veiled Relationship. *Cureus*. 2022 Apr;14(4):e24294.
7. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 Apr 26]. p. 231–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000108>
8. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocy M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav*. 2019 Jan;9(1):e01150.
9. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022 Jan 21;375(6578):296–301.
10. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan;21(1):51–64.
11. Hedegaard CJ, Chen N, Sellebjerg F, Sørensen PS, Leslie RGQ, Bendtzen K, et al. Autoantibodies to myelin basic protein (MBP) in healthy individuals and in patients with multiple sclerosis: a role in regulating cytokine responses to MBP. *Immunology*. 2009 Sep;128(1 Suppl):e451-461.
12. Gandhi F, Jhaveri S, Avanthika C, Singh A, Jain N, Gulraiz A, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2021 Oct;13(10):e18487.
13. Cantorna MT, Zhao J, Yang L. Vitamin D, invariant natural killer T-cells and experimental autoimmune disease. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb;71(1):62–6.
14. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Sep 14;101(37):13660–5.
15. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 Apr;14(4):406–19.
16. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901–21.
17. Stangel M, Pul R, Skripuletz T, Trebst C, Voss E, Gudi V. Remyelination in Multiple Sclerosis. In: *Neuroinflammation* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2023 Apr 26]. p. 193–223. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123849137000095>

18. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a028928.
19. Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):922–43.
20. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006 Apr;5(4):343–54.
21. Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015 Mar;11(3):134–42.
22. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
23. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017 Apr 1;389(10076):1336–46.
24. 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 Feb;17(2):162–73.
25. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
26. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657–65.
27. NHS England Reference: 170079ALG. Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. 2018.
28. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):899–910.
29. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - MAYZENT. 2019.
30. Scott LJ, Figgitt DP. Mitoxantrone: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004;18(6):379–96.
31. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
32. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765.
33. Wekerle H. Brain Autoimmunity and Intestinal Microbiota: 100 Trillion Game Changers. *Trends Immunol*. 2017 Jul;38(7):483–97.

34. Bellan M, Andreoli L, Mele C, Sainaghi PP, Rigamonti C, Piantoni S, et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients*. 2020 Mar 17;12(3):789.
35. McKeon A, Pittock SJ. Paraneoplastic encephalomyelopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2011 Oct;122(4):381–400.
36. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat Rev Neurosci*. 2016 Feb;17(2):103–17.
37. Wootla B, Eriguchi M, Rodriguez M. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Autoimmune Dis*. 2012;2012:969657.
38. Laroni A, Signori A, Maniscalco GT, Lanzillo R, Russo CV, Binello E, et al. Assessing association of comorbidities with treatment choice and persistence in MS: A real-life multicenter study. *Neurology*. 2017 Nov 28;89(22):2222–9.
39. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):282–93.
40. Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2014 Aug;52:1–28.
41. Danikowski KM, Jayaraman S, Prabhakar BS. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Neuroinflammation*. 2017 Jun 9;14(1):117.
42. Lu J, Li J, Zhu T qing, Zhang L, Wang Y, Tian F fa, et al. Modulation of B Cell Regulatory Molecules CD22 and CD72 in Myasthenia Gravis and Multiple Sclerosis. *Inflammation*. 2013 Jun;36(3):521–8.
43. Dehbashi S, Hamouda D, Shanina E. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis: A case report and review of immunological theories. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Sep;34:135–6.
44. Dong Y, Li H, Li Y, Liu Y, Chen H, Xu P, et al. The role of regulatory T cells in thymectomy-induced autoimmune ovarian disease. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Oct;78(4).
45. Bong JB, Lee MA, Kang HG. Newly diagnosed multiple sclerosis in a patient with ocular myasthenia gravis: A case report. *Medicine*. 2022 Feb 25;101(8):e28887.
46. Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, Barbieri D, et al. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 May;103(5 Pt 1):865–72.
47. Cavalcanti NV, Palmeira P, Jatene MB, De Barros Dorna M, Carneiro-Sampaio M. Early Thymectomy Is Associated With Long-Term Impairment of the Immune System: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:774780.

48. Vedeler CA, Myhr KM, Nyland H. Fc receptors for immunoglobulin G--a role in the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2001 Aug 30;118(2):187–93.
49. Etemadifar M, Roomizadeh P, Abtahi SH, Sajjadi S, Abedini A, Golabbakhsh A, et al. Linkage of multiple sclerosis and guillain-barre syndrome: a population-based survey in isfahan, iran. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:232139.
50. Hassan A, El-Mazny A, Saher M, Ibrahim Ismail I, Almuqbil M. Co-Occurrence of Guillain-Barre Syndrome and Multiple Sclerosis: A Rare Case Report. *Dubai Med J*. 2021 Jan 25;4(1):31–5.
51. Liu P, Yan H, Li H, Zhang C, Li Y. Overlapping anti-NMDAR encephalitis and multiple sclerosis: A case report and literature review. *Front Immunol*. 2023 Jan 30;14:1088801.
52. Huang Y, Wang Q, Zeng S, Zhang Y, Zou L, Fu X, et al. Case Report: Overlapping Multiple Sclerosis With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol*. 2020;11:595417.
53. Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, Wade NK, Oger J. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler*. 2003 Dec;9(6):550–3.
54. Rafiee Zadeh A, Askari M, Azadani NN, Ataei A, Ghadimi K, Tavooosi N, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(4):95–104.
55. Panitch H, Goodin DS, Francis G, Chang P, Coyle PK, O'Connor P, et al. Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1496–506.
56. Dubois BD, Keenan E, Porter BE, Kapoor R, Rudge P, Thompson AJ, et al. Interferon beta in multiple sclerosis: experience in a British specialist multiple sclerosis centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):946–9.
57. Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2018;9:5.
58. Braune S, Grimm S, van Hövell P, Freudensprung U, Pellegrini F, Hyde R, et al. Comparative effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate versus interferon, glatiramer acetate, teriflunomide, or fingolimod: results from the German NeuroTransData registry. *J Neurol*. 2018 Dec;265(12):2980–92.
59. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):221–34.
60. Gharagozli K, Shojaei M, Harandi AA, Akbari N, Ilkhani M. Myasthenia Gravis Development and Crisis Subsequent to Multiple Sclerosis. *Case Reports in Medicine*. 2011;2011:1–3.

PRIEDAI

Priedas 1. Leidimas atlikti mokslinį darbą naudojant nuasmenintus paciento duomenis.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2022-11-11 Nr. SR- 6304
| 2022-10-25 Nr. GR-9202

gretarynkevici@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Greta Rynkevič** rengdama mokslinį darbą „Išsėtinė sklerozė ir kitos autoimuninės nervų sistemos ligos. Klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Kizlaitienė.---

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt