

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Kliniškai izoliuotas sindromas ir išsėtinė sklerozė. Klinikinis atvejis

Clinically Isolated Syndrome and Multiple Sclerosis. Clinical Case

Studentas: **Ignas Matusevičius** VI kursas, 9 gr.

Klinikinės medicinos instituto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Rasa Kizlaitienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. dr. Dalius Jatužis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-17

ignas.matusevicius@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė uždegiminė nepatikslintos etiologijos centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireiškianti autoimuniniais procesais, dėl kurių formuojasi charakteringa daugiažidininė limfocitų infiltracija, sukianti demielinizaciją, neuronų/aksonų destruktiją bei dėl kurių stebima būdinga klinikinė neurologinė simptomų raiška. Kliniškai izoliuotas sindromas (KIS) – pirmą kartą pacientui pasireiškęs ūmus neurologinių simptomų epizodas, nestebint karščiavimo ar infekcijos, savo bruožais primenantis uždegiminę demielinizuojančią CNS ligą ir trunkantis bent 24 valandas, o daugumai pacientų išsivystantis į IS. Pasak atnaujintų 2017 metų McDonald IS diagnostikos kriterijų, svarbiausi veiksniai siekiant ankstyvos patologijos diagnostikos yra šie: anamnezė įvertinimas, klinikinė manifestacija, objektyvus ištyrimas, laboratoriniai tyrimai ir tipingi židiniai pakitimai galvos bei nugaros smegenų magnetinio rezonanso tyrime (MRT). Esminis IS diagnostikos principas – kuo anksčiau užfiksuoti ir įvertinti būtinus CNS susiformavusių židinių įrodymus, kurie atspindi tiek diseminaciją erdvėje, tiek diseminaciją laike. Šiame rašto darbe pateikiamas klinikinis atvejis, atspindintis KIS konversijos į IS ypatybes, apžvelgiama literatūra apie IS diagnostinius, KIS konversijos prognostinius kriterijus bei atnaujintų 2017 metų McDonald kriterijų svarbą.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, kliniškai izoliuotas sindromas, konversija, diagnostiniai ir prognostiniai kriterijai.

SUMMARY

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of central nervous system with unclear aetiology. Autoimmune processes, that are key characteristic of this disorder, trigger the typical multifocal infiltration of lymphocytes, which, in turn, cause demyelination, destruction of neurons/axons and, by extensions, the presentation of a variety of neurologic symptoms. Clinically isolated syndrome is the first episode of such acute neurologic dysfunction, suggestive of demyelinating disorder of central nervous system, without sufficient evidence of fever or infection being recorded, lasting at least 24 hours. The high risk of conversion to multiple sclerosis is the usual prognosis for the majority of patients. Based on the updated 2017 revisions of the McDonald diagnostic criteria, crucial information necessary for an appropriate diagnosis is as follow: detailed anamnesis, symptomatic manifestation of the pathology, clinical examination, laboratory tests and characteristic lesions in brain and spinal cord in the results of magnetic resonance imaging. Dissemination in space and time are the core attributes of objective clinical evidence that is necessary in order to recognize multiple sclerosis as early as possible or predict the conversion. This article presents a clinical case report, which depicts the conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis along with the key aspects of the entire process. Furthermore, a literature review

also provides additional insight regarding the details about the 2017 revisions of McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis and the prognostic criteria of the conversion of clinically isolated syndrome.

Keywords: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, conversion, diagnostic and prognostic criteria.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) yra lėtinė uždegiminė nepatikslintos etiologijos centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireišianti autoimuniniais procesais, dėl kurių formuojasi charakteringa daugiažidininė limfocitų infiltracija, sukianti demielinizaciją, neuronų/aksonų destruktiją bei dėl kurių stebima būdinga klinikinė neurologinė simptomų raiška (1). IS dažniausiai stebima jaunų žmonių populiacijoje, 20–40 metų amžiuje, o moterų ir vyrų sergamumo santykis – 3:1 bei yra dažniausia šios amžiaus kategorijos žmonių neurologinės negalios priežastis (2,3). Manoma, jog pasaulyje 2020 metais apytiksliai 2.8 milijonų žmonių sirgo IS, Lietuvoje ligos paplitimas siekė 107 atvejus 100000 gyventojų, o didžiausias paplitimas registruotas Europoje, siekiantis 133 atvejus 100000 gyventojų bei Šiaurės ir Pietų Amerikoje – abiejuose žemynuose aptikti 112 atvejų 100000 gyventojų. Tačiau nors Afrikoje ir vakariniame Ramiojo vandenyno regione stebimas gerokai žemesnis ligos paplitimas (atitinkamai 9 bei 5 ligos atvejai 100000 gyventojų), lyginant su Europos bei Šiaurės ir Pietų Amerikos žemynais, pasauliniu mastu sergamumas IS didėja (4). Skiriami esminiai etiologiniai IS faktoriai – specifinių individualių genetinių bei aplinkos rizikos veiksnių sąveikia. Dėl šios priežasties svarbiu diferencijuoti potencialius individo aplinkos aspektus, galinčius turėti įtakos IS išsivystymui: saulės/ultravioletinės (UV) spinduliuotės kiekis, serumo vitamino D koncentracija, buvusios specifinės virusinės infekcijos (*Epstein-Barr* virusas (EBV), *Herpes simplex* virusas (HSV) bei įvairūs kiti virusiniai patogenai), bakterijų sukeltos infekcijos, fizinės traumos, psichologinis stresas, rūkymas, antioksidantų vartojimas dietoje, migracija (iki 15-19 metų amžiaus) (5). Kartu su minėtais aplinkos faktoriais reikia pabrėžti ir IS kliniškai reikšmingą genetinį komponentą, didinantį susirgimo riziką: HLA I ir II klasės aleliai bei atitinkamos aminorūgštys, IL2RA, IL7RA aleliai, imlumą lemia chromosomų 10p15, 5p13, 6p21, 1p36 lokusai (6–9). Lietuvos mastu svarbų vaidmenį atlieka HLA-DBR1*15 alelis, dažniau užfiksuotas sergančių IS moterų populiacijoje ir nors buvo stebimas dažnesnis IS paveldėjimas iš motinos nei iš tėvo paveldėjimo ryšys su šiuo konkrečiu aleliu nebuvo nustatytas (10). Kalbant apie ligos patogenezę, išskiriami pagrindiniai ligos progresavimą lemiantys procesai – lėtinis uždegimas ir neurodegeneracija: dėl sutrikusio hematoencefalinio barjero (HEB) pralaidumo ir pažeidimo, proliferuoti T ir B limfocitai, makrofagai migruoja ir patenka į CNS, uždegiminės ląstelės ir mikroglia aktyvuojamos, dėl ko vystosi demielinizacijos procesai, formuojamos tipingos IS plokštelės (11). Dėl šių procesų laikui

bėgant pasireiškia ir neurodegeneraciniai procesai, sukelti tiek aksonų, tiek neuronų destruktijos (12). Minėtos plokštelės – būdinga makroskopinė IS išraiška: sudarytos iš limfocitų, pažeistų aksonų ir makrofagų, besiformuojančios dėl aktyvaus uždegiminio proceso, demielinizacijos, remielinizacijos, astrocitozės, oligodendrocitų išsekimo ir neuronų bei aksonų degeneracijos (13). Dar 1996 metais IS apibrėžimai, pagal savo klinikinę eigą, buvo suskirstyti į konkrečius fenotipus, kurie, su keletu pakeitimų, taikomi ir šiandien. Recidyvuojančios-remituojančios ligos eigos fenotipas šiandien skirstomas į kliniškai izoliuotą sindromą (KIS) bei recidyvuojančią-remituojančią išsėtinę sklerozę (RRIS), kurie savo ruožtu taip pat yra skirstomi į aktyvią bei neaktyvią ligos formą. Tuo tarpu progresuojančios ligos eigos fenotipams priklauso pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė (PPIS) ir antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė (APIS), kurios papildomai klasifikuojamos pagal savo aktyvumą ir progresavimą: aktyvią be negalios progresavimo, aktyvią su negalios progresavimu, neaktyvią be negalios progresavimo ir neaktyvią su negalios progresavimu (iki 2013 m. buvo skiriama ir progresuojanti recidyvuojanti išsėtinė sklerozė (PRIS)) (14). KIS yra pirmą kartą pasireiškęs ūmus neurologinių simptomų epizodas, nestebint karščiavimo ar infekcijos, savo bruožais primenantis uždegiminę demielinizuojančią CNS ligą ir trunkantis bent 24 valandas, o 85 procentams pacientų išsivystantis į IS (15). Dėka 2017 metais atnaujintų McDonald IS kriterijų, IS gali būti diagnozuojama 60–70% pacientų dar po pirmojo IS arba KIS epizodo (16,17).

Šio darbo tikslas – pristatyti klinikinį atvejį, atspindintį kliniškai izoliuoto sindromo konversijos į išsėtinę sklerozę specifiką, apžvelgti literatūrą apie KIS prognostinius veiksnius, progresiją iki IS bei IS klinikinį pasireiškimą, diagnostikos ypatumus.

IŠSĖTINĖ SKLEROZĖ – KLINIKA IR DIAGNOSTIKOS YPATUMAI

Ankstyvas IS nustatymas priklauso nuo nuoseklaus simptominio pasireiškimio, klinikinio ištyrimo įvertinimo, kadangi neretai ši patologija yra neteisingai diagnozuojama ir apie 20% visų pacientų su seniau patvirtinta IS diagnoze iš pradžių buvo netinkamai įvertinti (18). Kadangi Lietuva priklauso didelio IS pasireiškimio dažnio sričiai, ligos klinikinė eiga yra sunkiai prognozuojama, o sukeliama negalia beveik pusei pacientų pablogina gyvenimo kokybę, tampa nedarbingumo priežastimi, todėl tikslingas simptomų įvertinimas – vienas kertinių patologijos nustatymo ir prevencinių aspektų (19). Klinikinė IS manifestacija yra itin įvairialypė ir pasireiškia: regos sutrikimais, jutimo, judėjimo aparato sutrikimais, eisenos nestabilumu, dubens organų disfunkcija, nuotaikos, asmenybės pokyčiais, kognityviniais sutrikimais, nuovargiu (20). Neurologinis IS pasireiškimas, priklausomai nuo pažeistos CNS zonos, pateikiamas 1-oje lentelėje:

1 lentelė. Tipinė ir atipinė IS simptomatika, priklausomai nuo pažeidimo srities (21).

| Pažeidimo sritis | Tipiniai bruožai | Atipiniai bruožai |
|--|--|--|
| Regos nervas (<i>Nervus opticus</i>) | Vienpusis optinis neuritas | Abipusis optinis neuritas |
| | Lengvo pobūdžio skausmas akių judesių metu | Skausmo nebuvimas arba sunkaus pobūdžio skausmas |
| | Suprastėjęs regėjimo aštrumas, skotoma | Šviesos suvokimo nebuvimas |
| | Normalus regos nervo diskas arba regos nervo disko edema | Ūmūs kraujavimai ar eksudatų formavimasis |
| | Santykinis aferentinis vyzdžio defektas | Vitritas ir neuroretinitas |
| | Dischromatopsija | Fotofobija |
| Smegenų kamienas arba smegenėlės | Abipusė internuklearinė oftalmoplegija | Totalinė išorinė oftalmoplegija |
| | Ataksija ir nistagmas | Specifinių sričių kraujotakos sutrikimai |
| | Šeštojo galvinio nervo paralyžius | Trišakio nervo (<i>Nervus trigeminus</i>) neuralgija |
| | Vienpusė smegenėlių hipoplazija | Progresuojanti trišakio (<i>Nervus trigeminus</i>) nervo sensorinė neuropatija |
| | Daugiažidininė simptomatika | Motorikos sutrikimai |
| Nugaros smegenys | Dalinis skersinis mielitas | Visiškas skersinis mielitas |
| | <i>Lhermitte</i> simptomas | Visiškas <i>Brown-Sequard</i> sindromas |
| | Raukų veiklos sutrikimai | Grynoji motorinė hemiplegija |
| | Asimetrinis galūnių silpnumas | Arefleksija |
| | Deaferentacija rankose | Lokaluotas arba radikulinis nugaros skausmas |
| | | Sunkus visų sensorinių sričių sutrikimas |
| Smegenų pusrutuliai | Hemiparezė | Encefalopatija |
| | Hemisensoriniai sutrikimai | Epilepsijos priepuoliai |

| | | |
|--|------------------|------------------|
| | Kvadrantanopsija | Žievinis aklumas |
| | | Karščiavimas |

Pasak atnaujintų 2017 metų McDonald IS diagnostikos kriterijų, svarbiausi veiksniai siekiant ankstyvos patologijos diagnostikos yra šie: anamnezės įvertinimas, objektyvus ištyrimas, laboratoriniai tyrimai ir galvos bei nugaros smegenų magnetinio rezonanso tyrimas (MRT). Esminis IS diagnostikos principas – kuo anksčiau užfiksuoti ir įvertinti būtinus CNS susiformavusių židinių įrodymus, kurie atspindi tiek diseminaciją erdvėje, tiek diseminaciją laike (22). Diseminacija erdvėje apibūdina pažeidimą arba demielinizacinius židinius daugiau nei vienoje CNS zonoje, tuo tarpu diseminacija laike – židinius pakitimus, pasireiškusius daugiau nei vieną kartą (23). Svarbu paminėti, jog efektyvių biožymenų IS diagnostikai ir prognozės vertinimui nėra daug, tačiau vienas labiausiai laiko patikrintų laboratorinių tyrimų – cerebrospinalinio skysčio arba likvoro analizė (24). Vertinant laboratorinius šios patologijos ištyrimo metodus cerebrospinaliniame skystyje produkuojami intratekaliniai imunoglobulinai yra IS skiriamasis bruožas. Tai geriausiai atspindi du biožymenys: kiekybiškai padidėjęs imunoglobulino G lygis (IgG), kurio pokyčius galima įvertinti atlikus IgG indekso analizę, bei oligokloninių juostų nustatymas, kurios būdingos apie 95% IS sergančių pacientų (25,26). Oligoklonines juostas galima nustatyti paraleliai tiriant cerebrospinalinį skystį bei kraujo serumą, jas sudaro tiek IgG, tiek imunoglobulinas M (IgM) bei generuoja plazminės ląstelės (galutinai diferencijuotos B ląstelės) CNS. Šių žymenų aptikimas cerebrospinaliniame skystyje (bet ne kraujo serume) yra vienas iš ryškiausių intratekalinės antikūnų gamybės rodiklių (27). Paminėtina ir tai, jog IgG indeksas atspindi cerebrospinalinio skysčio IgG ir serumo IgG dalmens bei cerebrospinalinio skysčio albuminų ir serumo albuminų dalmens kiekybinių reikšmių santykį (28):

$$IgG \text{ santykis} = \frac{IgG \text{ lygis cerebrospinaliniame skystyje}}{IgG \text{ lygis serume}}$$

$$Albuminų \text{ santykis} = \frac{Albuminų \text{ lygis cerebrospinaliniame skystyje}}{Albuminų \text{ lygis serume}}$$

$$IgG \text{ indeksas} = \frac{IgG \text{ santykis}}{Albuminų \text{ santykis}}$$

Įprastai IgG nėra produkuojamas dideliais kiekiais intratekaliai ir dažnai cerebrospinaliniame skystyje aptinkami IgG yra kilę periferiškai bei praeina hematoencefalinį barjerą (29). Tačiau neuroūdegiminių ligų metu, pavyzdžiui sergant IS, stebima intratekalinė IgG produkcija, apibūdinanti intensyvesnį ligos aktyvumą, o intratekalinė IgM sintezė yra sudėtingos IS eigos žymuo (30). Tuo tarpu, albuminai yra sintezuojami kepenyse ir, kadangi šie yra mažesni baltymai nei IgG,

jų nutekėjimas pro hematoencefalinį barjerą pasireiškia lengviau, tad sergant IS stebimas IgG indekso padidėjimas. Taip pat dėl šios priežasties IgG aptikimas cerebrospinaliniame skystyje nėra būdingas tik IS ir šis tyrimas nėra specifiškas tiksliai šios patologijos diagnostikai (29). Naudinga atkreipti dėmesį ir į tokius rodiklius kaip antikūnai prieš akvaporiną-4 (anti-AQP4), kuris padeda diferencijuoti IS nuo optinio neuromielito ir įvertinti tai, jog oligokloninės juostos taip pat būdingos kitoms demielinizuojančioms bei autoimuninėms ligoms, tokioms kaip Behčeto liga, sisteminė raudonoji vilkligė ar žmogaus imunodeficito viruso infekcija (31–33). Galiausiai naudinga atlikti papildomą ištyrimą siekiant diferencijuoti IS nuo tokių patologijų kaip: Laimo neuroboreliozė, neurosifilis, ūmus diseminuojantis encefalomyelitas, cerebrinė autosominė dominantinė arteriopatija su subkortikiniiais infarktais ir leukoencefalopatija (CADASIL), sarkoidozė, Sjogreno sindromas, tropinė spastinė paraparezė, neurodegeneracinės genetinės leukoencefalopatijos ir leukodistrofijos, smegenų išemija ar vitamino B12 stoka (34,35). MRT – esminis tyrimo metodas siekiant laiku įvertinti pacientus su potencialiais KIS simptomais, kadangi ankstyvos diagnostikos dėka galima užfiksuoti smegenų pažeidimus, stebimus esant lėtinėms uždegiminėms CNS ligoms (36). Atliekant MRT būtina panaudoti šiuos režimus: T2W, T2 tamsaus skysčio / FLAIR, T1W bei su gadolinio (Gd) kontrastavimu siekiant įvertinti aktyvius židinius, kaupiančius kontrastinę medžiagą (37). Nors IS diagnostikai naudojant vaizdinę MRT analizę rekomenduojama keletas skirtingų diagnostinių kriterijų rinkinių, tačiau 2017 metų McDonald kriterijai išlieka pirmo pasirinkimo metodika. Pasak jų, norint diagnozuoti IS būtina įrodyti židinių išplitimą tiek laike, tiek erdvėje (37). Išplitimą erdvėje galima stebėti tuomet, kai aptinkamas bent vienas hiperintensinis IS būdingas T2W židinyse bent dvejose iš keturių CNS zonų (16):

- Periventrikuliariai (ribojantis su skilveliais, *corpus callosum*);
- Kortikaliai arba jukstakortikaliai (ribojantis su žieve);
- Infratentoriškai (smegenų kamiene, smegenėlių kojytėse, smegenėlėse);
- Nugaros smegenyse (kaklinėje, torakalinėje ar liumbalinėje dalyse).

Tuo tarpu išplitimą laike galima įvertinti tuo pačiu metu stebint tiek Gd kontrastą kaupiančius, tiek nekaupiančius židinius, bet kuriuo laiko periodu, arba fiksuojant naują T2W ir (arba) Gd kaupiantį židinį lyginant su pirmaisiais paciento MRT analizės rezultatais, nepriklausomai nuo to, kada buvo atliktas pirmasis ištyrimas MRT (38). 2017 metų McDonald IS diagnostiniai kriterijai pateikiami 2-oje lentelėje:

2 lentelė. 2017 metų McDonald išsėtinės sklerozės diagnostikos kriterijai (16).

| | Židinių skaičius kartu su objektyviais klinikiniais įrodymais | Papildomi duomenys, reikalingi norint diagnozuoti išsėtinę sklerozę |
|----------------|---|---|
| ≥ 2 paūmėjimai | ≥ 2 | Papildomų duomenų nereikia |
| ≥ 2 paūmėjimai | 1 (esant anamnezės duomenims apie buvusį paūmėjimą su užfiksuotu židiniu kitoje anatomicinėje zonoje) | Papildomų duomenų nereikia |
| ≥ 2 paūmėjimai | 1 | Diseminacija erdvėje stebima dėl papildomo paūmėjimo, įtraukiančio kitą CNS zoną arba patvirtinus su MRT |
| 1 paūmėjimas | ≥ 2 | Diseminacija laike dėl papildomo paūmėjimo arba patvirtinus su MRT, arba cerebrospinaliniame skystyje nustatčius teigiamas oligoklonines juostas |
| 1 paūmėjimas | 1 | Diseminacija erdvėje dėl papildomo paūmėjimo, įtraukiančio kitą CNS zoną, arba patvirtinus su MRT IR Diseminacija laike dėl papildomo paūmėjimo arba patvirtinus su MRT, arba cerebrospinaliniame skystyje nustatčius teigiamas oligoklonines juostas |

Regos, somatosensoriniai, klausos ir motoriniai sukeltieji potencialai – papildomi ištyrimo metodai, taikomi siekiant identifikuoti ankstyvus, klinikinės manifestacijos neturinčius demielinizacinius CNS židinius, indikuojančius diseminaciją erdvėje. Taikant sukeltųjų potencialų metodiką, prailgėjęs impulso laidumo laikas gali būti reikšminga užuomina apie laidumo sutrikimus, būdingus demielinizacijos procesams, tačiau tai nėra IS specifiskas tyrimo metodas (39,40). Tam tikruose moksliniuose tyrimuose stebėta koreliacija tarp sukeltųjų potencialų tyrimų pataloginių pakitimų ir aukštesnio bazinio EDSS balo, stebimų pirminių židinių nugaros smegenyse bei vertinama nežymiai padidėjusi KIS konversijos į IS rizika per artimiausius 6 mėnesius, tačiau be ryškios prognostinės vertės (41). Dėl šios priežasties sukeltųjų potencialų ištyrimas nėra įtrauktas į 2017 metų atnaujintus McDonald kriterijus, tyrimo klinikinę ir diagnostinę naudą pakeitė MRT, tačiau nepaisant to tai išlieka nepamainomas įrankis remielinizacijos procesų stebėjimui, neįgalumo progresavimo monitoravimui nuo pačių ankstyviausių IS periodų (16,39,41). Optinė koherentinė tomografija – papildomas oftalmologinis ištyrimo metodas, padedantis įvertinti tinklainės nervinių

skaidulų sluoksnio ir ganglinių ląstelių bei vidinio tinklinio sluoksnio plonėjimo procesus. Sergant IS, kartu su uždegiminės kilmės demielinizacija, optinį nervą pažeidžia aksonų atrofija, o tai lemia retrogradinę degeneraciją nuo retrobulbarinio optinio nervo link tinklainės ganglinių ląstelių kūnų, sukelia jų žūtį. Optinės koherentinės tomografijos dėka minėtų sluoksnių išmatavimas tampa vienu tinkamiausių biožymenų siekiant įvertinti retrogradinę degeneraciją (42,43). Taip pat svarbu pridurti, jog išplėstinė negalios įvertinimo skalė (angl. Expanded Disability Status Scale) taikoma siekiant įvertinti pacientų negalią dėl pakitimų CNS funkcinėse sistemose IS klinikinių tyrimų metu, vertinant gydymo efektyvumą (44). EDSS perteikia paciento negalios laipsnį balų išraiška įvertinus 8 funkcines sistemas: regėjimą, smegenų kamieną, piramidinę neuromotorinę sistemą, smegenėles, sensoriką, dubens organų funkciją, smegenų žievę ir gebėjimą pasirūpinti savimi be pagalbos (45). Manoma, jog klinikinis KIS sunkumas, vertinamas taikant EDSS, koreliuoja su nežymiai padidėjusia ankstyvos konversijos į IS rizika (46).

KLINIŠKAI IZOLIUOTAS SINDROMAS

KIS apibrėžiamas kaip monofazinis, ūmiai ar poūmiai pasireiškiantis neurologinių simptomų epizodas, atitinkantis IS klinikinės raiškos pobūdį bei trunkantis bent 24 valandas, nestebint karščiavimo, infekcijos ar encefalopatijos požymių. Demografiniu požiūriu, KIS pacientų amžiaus vidurkis yra 30 metų bei stebimas dažnesnis sergamumas moteriškos lyties populiacijos atstovėms (21). Epizodo vystymasis yra poūmis, simptomų sunkumas intensyvėja nuo kelerių valandų iki dienų ir pasiekia savo piką per 2–3 savaites (47). Manoma, jog apytiksliai 70% KIS atvejų laikui bėgant stebima konversija į IS, o priklausomai nuo židinių anatomicinės srities CNS, šis sindromas gali būti daugiažidininis arba vienžidininis (48,49). Jeigu ligos aktyvumo požymiai stebimi atlikus pakartotinį MRT, pavyzdžiui užfiksuojant naują arba vienareikšmiškai padidėjusį T2W sekoje hiperintensinį židinį, arba Gd kaupiantį/nekaupiantį židinį bet kuriuo metu, laikoma, jog KIS yra aktyvaus fenotipo. Tokiu atveju pacientai atitiktų McDonald kriterijus, vertinant diseminaciją laike, tačiau jeigu minėtieji MRT pakitimai neregistruojami, KIS yra neaktyvaus fenotipo (14). Taip pat svarbu paminėti, jog remiantis naujausiais 2017 metų McDonald kriterijais, IS galima diagnozuoti jeigu aktyvus KIS fenotipas papildomai atitinka ir diseminacijos erdvėje kriterijus (16). Nėgana to, diagnozuoti IS galima ne tik tuomet, kai pacientai susiduria su antruoju paūmėjimu, tačiau ir esant teigiamam oligokloninių juostų tyrimui cerebrospinaliniame skystyje (50). Vertinant likvoro ištyrimo duomenis, IgG indekso padidėjimas, atspindintis B ląstelių aktyvumą, kartu su regos, somatosensorinių, klausos ir motorinių sukeltųjų potencialų prailgėjusiu impulsų laidumo laiku taip pat vertinami kaip potencialūs KIS konversijos rizikos veiksniai nors šie rodmenys nėra įtraukti į minėtus diagnostinius kriterijus ir rutiniškai netaikomi diagnozės patvirtinimui (51,52). Išskiriami ir specifiniai aplinkos veiksniai, galintys turėti įtakos IS išsivystymui po pirminio simptominio epizodo:

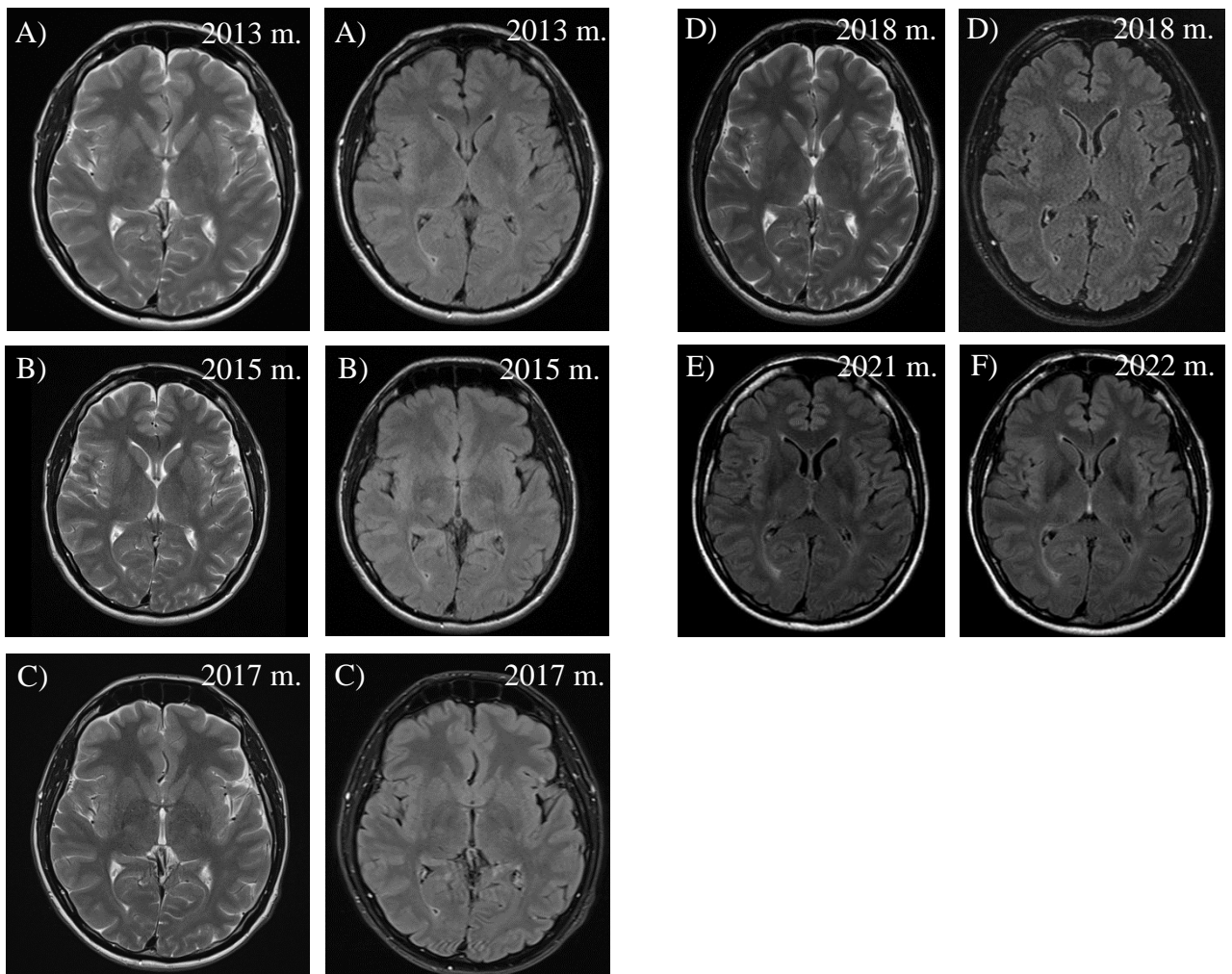
vitamino D koncentracija kraujo serume, kontakto su saulės UV spinduliuote kiekis, rūkymas, vaikystėje ar ankstyvoje jaunystėje persirgtos infekcijos. Pavyzdžiui, didesnė serumo vitamino D koncentracija siejama su žemesne IS išsivystymo rizika, o tuo tarpu *Epstein-Barr* viruso (EBV), su kuriuo gyvenimo laikotarpiu susiduria 90% suaugusiųjų, infekcija stebima 99% pacientų, sergančių IS (53). Tačiau ne kiekvieno paciento atveju pasireiškia IS išsivystymas: manoma, jog apie 20% pacientų su patologiniais pakitimais pradinuose MRT rezultatuose per 20 metų nepatiria KIS konversijos į IS (36).

Vertinant KIS potencialių simptomų dažnį bei įvairovę, paminėtina tai, jog KIS, pagal apibrėžimą, yra visuomet izoliuotas laike (monofazinis) bei klinicine prasme izoliuotas erdvėje, kuomet pažeidimas pasireiškia dėl židininio pakitimo specifinėje galvos ar nugaros smegenų zonoje. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai suteikia informacijos apie demielinizacinius židinius regos nerve, nugaros smegenyse, smegenų kamieno, smegenėlėse arba itin retais atvejais – smegenų pusrutuliuose (53). Laikini, asimetriški sensorikos ir motorikos sutrikimai dėl dalinio, ūmaus ar poūmio skersinio mielito – didžiausią paplitimą turintys simptomai vertinant KIS klinikinę reikšmę IS diagnostikoje (46,48). Vienpusis optinis neuritas vertinamas kaip antras pagal dažnį KIS apraiškos variantas, registruojamas net 10–30% pacientų, bei pasireiškiantis prastėjančiu regos aštrumu, skotoma, skausmingais akių judesiais bei sunkumu diferencijuojant spalvas (48). Optinis neuritas gali būti diagnozuotas remiantis klinikiniu ištyrimu ir paraklinikiniais tyrimais, tokie kaip MRT, nėra būtini, bet optinio nervo ištyrimas taikant MRT gali būti naudingas siekiant atmesti alternatyvias diagnozes, ypač jeigu simptominė manifestacija yra nebūdinga demielinizaciniams procesams (54). Smegenų kamieno sindromai kamuoja ketvirtadalį (25%) visų pacientų su KIS, pavyzdžiui pacientams skundžiantis dvejinimusi akyse dėl abipusės internuklearinės oftalmoplegijos ar VI galvinio nervo paralyžiaus, veido srities jutimo sutrikimu, veido raumenų silpnumu, smegenėlių ataksija, galvos svaigimu bei paroksizminiais simptomais, susijusiais su smegenų kamieno pažeidimu (47,55). Rečiau pasitaikantys simptomai yra susiję su smegenų pusrutulių pažeidimu, pavyzdžiui hemiparezė ar homoniminė hemianopsija, kurie neretai gali būti painiojami su ūminiu smegenų išemijos priepuoliu. Taip pat būtina išskirti, jog tobulėjant diagnostikos metodams vis dažniau pastebimi IS patologiniai pakitimai smegenų žievėje, sukelti kognityvinių pokyčių pasireiškimą, židininę simptomatiką, pavyzdžiui disfaziją, ar traukulius, siejamus su demielinizacijos židiniiais smegenų žievėje (47). Apie dešimtadaliui pacientų (10–15%) KIS pasireiškia daugiažidinine forma, kuomet stebimi keli skirtingos kilmės simptomai, pavyzdžiui optinis neuritas kartu su teigiamu Babinskio refleksu (21,52). Simptomai dažniausiai atslūgsta per keletą dienų ar savaitių tiek taikant gydymą, tiek išvengiant medikamentų vartojimo ar intervencijų, tačiau gali išlikti įvairūs neurologinės simptomatikos požymiai ar netgi išsivystyti negalia (21).

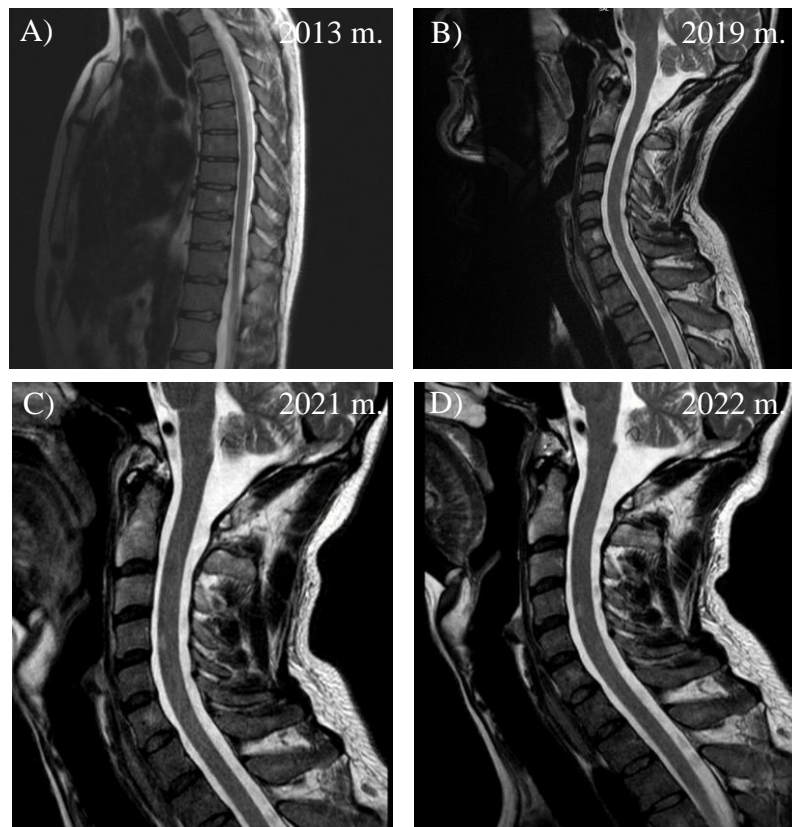
KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientui 2013 m. vasario mėn., tuo metu 35 m. amžiaus, pasireiškė pirmieji IS simptomai – abiejų kojų, tarpvietės tirpimas, apsunkintas šlapinimasis. Neurologinio ištyrimo metu nurodyta jutimų hipestezija nuo kelių žemyn, anksčiau buvo nuo klubų, vaikšto normaliai, kojas, rankas valdo gerai, kiek silpnesnė kairiojo nykščio ekstenzija, apie 4+ balai, abejose pusėse nėra normalių padų refleksų, kelio-kulno mėginį atlieka su ataksija, meninginiai simptomai neigiami, dubens organų funkcija nesutrikusi. 2013 m. kovo mėnesį VšĮ Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose įtartas demielinizuojantis susirgimas, skirtas gydymas Deksametazonu 4 mg dozė per parą, stebėtas nežymus būklės pagerimas. Atliktas krūtinės stuburo dalies MRT, stebėtas intramedulinis židinyje Th10–11 aukštyje nugaros smegenyse (2 paveikslas). Dėl nepakankamų duomenų už aktyvų demielinizuojantį židinį rekomenduota atlikti galvos smegenų MRT, fiksuoti nespecifiniai židininiai pakitimai periventrikuliarai, aplink dešiniojo skilvelio okcipitalinį ragą, smulkus židinyje kairėje, paraventrikuliarai (1 paveikslas). 2013 m. kovo ir balandžio mėnesį atlikti laboratoriniai tyrimai siekiant diferencijuoti tarp infekcinės simptomų kilmės, mielito ir demielinizuojančio nervų sistemos susirgimo. Ištyrus bendrajame kraujo tyrime stebimi nespecifiniai uždegiminiai pakitimai (leukocitozė, neutrofilija), cerebrospinaliniame skystyje rastos oligokloninės juostos, IgG ir albumino santykis 0,68 (norma 0,3–0,7), o duomenų už CNS toksoplazmozės reaktyvaciją ar kitas infekcines priežastis nepakako. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimo metu stebėtas periferinis ir centrinis laidumo laikas abipus be pakitimų. Remiantis anamneze, objektyvia būkle (laidinio tipo jutimų sutrikimas, nėra parezės), atliktais laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais, dinamikoje vartojant Deksametazoną, konsiliumo nutarimu pacientui diagnozuojamas demielinizuojantis nervų sistemos susirgimas – kliniškai izoliuotas sindromas arba pirmasis dokumentuotas paūmėjimas. Rekomenduota tęsti gydymą Deksametazonu 0,5 mg 2+2 tabletės 5 dienas, mažinančia schema, Gabapentinu 300 mg kapsulės 2 kartus per dieną, Trentaliu 400 mg tabletės 2 kartus per dieną bei neurologo kontrolė poliklinikoje IS kabinete. 2013 m. lapkričio mėnesį koreguotas gydymas: nutraukiamas Deksametazono vartojimas, tęsiamas Gabapentinas 300 mg vakare, Trentalis 400 mg vakare bei vitamino D3 papildų vartojimas. 2015 m. kliniškai būklė stabili – epizodiškai pacientas skundžiasi kojų tirpimu, naudoja paskirtą gydymą, o ilgalaikių esamų simptomų pablogėjimo neįvardina. Atliktame galvos smegenų MRT – stabilūs pakitimai, naujų demielinizacijos židinių nerasta (1 paveikslas). Pacientas ir toliau stebimas dėl potencialios ligos konversijos į IS. Nutarta atlikti somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimą neurofiziologinei dinamikai įvertinti – abipus centrinio ir periferinio laidumo laikas normalus, toliau kartotina gydytojo neurologo kontrolė. 2016 m. būklė stabili, atliktas somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas, abipus centrinio ir periferinio laidumo laikas normalus, lyginant su 2013 m. – be dinamikos. 2017 m. paciento būklė stabili, atliktas galvos smegenų MRT tyrimas: ties šoniniais skilveliais matyti nedideli židininiai pakitimai, naujų

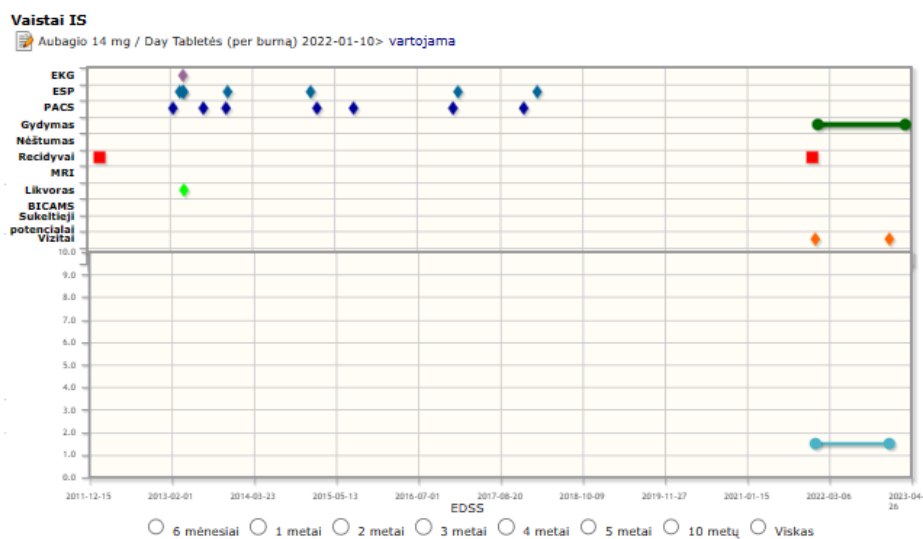
patologinių židinių, pataloginio kontrastinės medžiagos kaupimo, difuzijos restrikcijos nestebima (1 paveikslas). Koreguotas gydymas – nutrauktas Trentalio vartojimas, šiuo metu ligos eigą modifikuojantis gydymas neindikuotinas. 2018 m. paciento būklė stabili, rekomenduojama atlikti somatosensorinių, regos sukeltųjų potencialų tyrimus, galvos ir stuburo smegenų MRT dėl demielinizuojančių židinių dinamikos ir oftalmologo konsultacija siekiant akių dugno tyrimo pagalba įvertinti regos nervo diską bei taikant optinės koherentinės tomografijos tyrimą stebėti tinklainės nervinių skaidulų sluoksnio pakitimus. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas – abipus centrinio ir periferinio laidumo laikas normalus, o regos sukeltųjų potencialų tyrime – abipus P100 latencija normali. Galvos smegenų MRT: 2013 m. fiksuoti baltosios medžiagos židiniai patologiniai pakitimai periventrikuliariai be esminės dinamikos (1 paveikslas). Gydytojo oftalmologo konsultacija – regos takų demielinizacijos požymių nėra, dėl potencialios akių patologijos gydymas neskiriamas. 2019 m. pacientas jautėsi stabiliai, prieš keletą mėnesių jautė trumpalaikius kairiosios kojos temperatūros svyravimus. Atliktas stuburo kaklinės dalies MRT – nauji demielinizaciniai pakitimai nestebimi (2 paveikslas). 2021 m. rugsėjį paciento būklė stabili, periodiškai jaučiamas pėdų tirpimas, lapkritį atliktas tiek galvos, tiek stuburo kaklinės dalies MRT: galvos smegenyse periventrikuliniai švelniai hiperintensiniai židiniai be esminių pokyčių, stebimi dinamikoje atsiradę keli smulkūs baltosios smegenų medžiagos židiniai (kraujagysliniai), o nugaros smegenyse nauji C4 slankstelio lygyje židiniai, įtartini kaip demielinizaciniai (1, 2 paveikslai). 2021 m. gruodį pacientas skundžiasi 2 savaites jaučiamu pakitusiu pėdų tirpimu, objektyviai stebimi sustiprėję sausgysliniai refleksai dešinėje bei kiek didesnis piramidinis tonusas dešinėje kojoje. Atliekami papildomi laboratoriniai tyrimai diagnozės patikslinimui, anti-akvaporinas-4 neigiamas (norint atmesti optinį neuromielitą – Deviko ligą). 2022 m. sausį pacientas skundžiasi 3 savaites varginančiu pakitusiu pėdų tirpimu. Remiantis anamneze, objektyvia būkle, atliktais laboratoriniais ir instrumentiniais tyrimais, vertinant neigiamą MRT dinamiką nuo 2013 m. dėl susiformavusių naujų demielinizacinių židinių nugaros smegenyse, atmetus kitas potencialias klinikinio pasireiškimo priežastis, konsiliumo nutarimu pacientui patvirtinamas antras ligos paūmėjimas ir diagnozė: G35. Išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti remituojanti eiga. EDSS 1,5 balo. Indikuotina pradėti ligos eigą modifikuojantį gydymą Teriflunomidu 14 mg po 1 tabletę 1 kartą per dieną kartu tęsiant ir anksčiau paskirtą simptominio gydymo schemą. 2022 m. gruodžio mėnesį paciento būklė stabili, pasikartojo naujas sensorinis paūmėjimas, skundžiasi nedideliu padų tirpimu, paskirtą gydymą toleruoja gerai. Atlikta galvos smegenų ir stuburo kaklinės dalies MRT: lyginant su 2021 m. lapkričio mėnesį atliktu MRT, atsirado naujas židinis nugaros smegenų C5 slankstelio lygyje, likusieji židiniai be esminių pakitimų (1,2 paveikslai). Gydymas nebuvo koreguotas, o kadangi kliniškai EDSS stabilus (1,5 balo), toliau buvo stebima ligos eiga. Paciento ligos eigą ir gydymą vaizduojantis grafikas pateiktas 3 paveiksle.



1 paveikslas. Galvos smegenų MRT tyrimas, aksialinė plokštuma. **A)** 2013 m. dešinėje, ties šoninio skilvelio okcipitaliniu ragu matyti neryškių ribų švelni hiperintensinė zona T2W, T2 FLAIR sekose, kylanti į viršų. Mažesnio dydžio ir intensyvumo zona ties kairiuoju okcipitaliniu ragu. **B)** 2015 m. dešinėje ir kairėje okcipitaliniuose raguose, T2W, T2 FLAIR sekose, stebėtos hiperintensinės zonos išlieka be dinamikos, naujų židinių nematyti. **C)** 2017 m. ties šoniniais skilveliais stebimos nedidelės hiperintensinės zonos T2W, T2 FLAIR sekose, didesnės virš/ties dešiniojo šoninio skilvelio okcipitaliniu ragu, be esminės dinamikos ir kontrastinės medžiagos kaupimo. **D)** 2018 m. baltosios medžiagos neryškių ribų židiniai T2W, T2 FLAIR sekose, nekaupiantys kontrastinės medžiagos dešinėje periventrikulinėje medžiagoje, be esminės dinamikos. **E)** 2021 m. minėtieji švelnūs hiperintensiniai baltosios smegenų medžiagos židiniai T2 FLAIR sekoje be esminės dinamikos, be kontrastinės medžiagos kaupimo, atsiradę keli smulkūs baltosios smegenų medžiagos židiniai, galimai nespecifiniai kraujagysliniai. **F)** 2022 m. židiniai signalo pakitimai T2 FLAIR sekoje supratentorialiai didžiuosiuose smegenų pusrutuliuose, infratentorialiai apimtose nugaros smegenyse be MR aktyvumo požymių.



2 paveikslas. Nugaros smegenų MRT tyrimas, sagitalinė plokštuma. **A)** 2013 m. židinyse T2W sekoje Th10-11 aukštyje, beveik nesidiferencijuojama, kontrastinės medžiagos nekaupia, vertinamas kaip demielinizuojantis. **B)** 2019 m. T2W sekoje, naujų demielinizacinių židinių nestebima. **C)** 2021 m. T2W sekoje nugaros smegenų priekinėje dalyje vidurio linijoje C4 slankstelio apatinio trečdalyje lygyje ir dešinėje lateralinėje dalyje matomi nauji hiperintensinio signalo židiniai, be kontrastinės medžiagos kaupimo, įtartini kaip demielinizaciniai. **D)** 2022 m. T2W sekoje dinamikoje stebimas naujas demielinizacinis židinyse nugaros smegenų C5 lygyje, likę židiniai – be esminių pokyčių.



3 paveikslas. Paciento IS grafikas, vaizduojantis gydymą, recidyvus, EDSS skalę laike.

DISKUSIJA

Aprašytas klinikinis atvejis perteikia KIS konversijos į IS specifiką. Manoma, jog 63% pacientų po KIS simptominės manifestacijos per 20 metų pasireiškė antrasis paūmėjimo epizodas ir buvo diagnozuota IS (48). Kai kuriose studijose konversijos rizika asocijuojama su židinių skaičiumi atliktoje MRT po pirminio paūmėjimo: stebint nuo 1 iki 3 židinių 30% pacientų IS išsivystė per 7 metus, o tuo tarpu MRT rezultatuose fiksuojant daugiau nei 10 židinių per tą patį laiko tarpą IS buvo patvirtinta net 70% pacientų vertintoje kohortoje (47). Analizuojamame klinikiniam atvejuje galime stebėti atnaujintų 2017 metų prognostinių kriterijų efektyvumą vertinant KIS konversijos į IS tikimybę bei riziką. Pacientui pirmas paūmėjimas pasireiškė dar 2013 m. pajutus sensorikos pakitimus apatinėse galūnėse – abiejų kojų, pėdų ir taip pat tarpvietės tirpimą. Atlikus tiek galvos, tiek nugaros smegenų MRT buvo stebimi pirmieji židiniai T2W sekose galvos smegenyse, tiek dešinėje, tiek kairėje, ties šoninių skilvelių okcipitaliniais ragais, periventrikuliariai, bei nugaros smegenyse Th10-11 aukštyje (nepakako duomenų, kad šie židiniai būtų traktuojami kaip demielinizaciniai), beveik nesidiferencijuojantys (1, 2 paveikslas), o įvertinus cerebrospinalinį skystį regimos oligokloninės juostos. Analizuojant laboratorinių tyrimų pakitimus, specifiskai cerebrospinalinio skysčio nukrypimus nuo normos, pabrėžtina tai, jog oligokloninės juostos gerokai patikimiau indikuoja intratekalinę antikūnų sintezę nei kiti tyrimo metodai, tokie kaip IgG indeksas. Neregint oligokloninių juostų arba jų netiriant, IgG indeksas turėtų būti vertinamas atsargiai ir nėra įtrauktas į galutinius diagnostinius kriterijus (16). Aprašomo paciento atveju IgG indeksas – be patologinių pokyčių. Galiausiai atlikus papildomą laboratorinį ir instrumentinį ištyrimą, atmetus kitas potencialias simptomų priežastis, tokias kaip Deviko liga, bei taikant McDonald diagnostinius kriterijus šiam pacientui diagnozuoti IS nepakako duomenų – buvo registruojamas demielinizuojantis nervų sistemos susirgimas arba KIS / paūmėjimo epizodas (56). Konversija nebuvo stebima iki pat 2022 metų, kuomet pacientui pajutus intensyvesnį simptomų pasireiškimą bei atlikus galvos ir nugaros smegenų MRT (2021 m.), buvo stebimi nauji židiniai nugaros smegenų priekinėje dalyje vidurio linijoje C4 slankstelio apatinio trečdaliao lygyje ir dešinėje lateralinėje dalyje bei C5 slankstelio lygyje 2022-aisiais metais, atspindintys diseminaciją erdvėje (2 paveikslas). Atsižvelgus į atnaujintus 2017 metų McDonald kriterijus, diseminaciją laike dėl antrojo paūmėjimo pasireiškimą ir regimų oligokloninių juostų cerebrospinaliniame skystyje, diseminaciją erdvėje remiantis MRT pakitimais, lyginant su pirmuoju paciento MRT tyrimu, ir juose stebint simptominius, nekaupiančius Gd kontrasto židinius 2 skirtingose zonose periventrikuliariai bei nugaros smegenyse T2W sekose, pacientui buvo patvirtinta galutinė IS diagnozė. Atnaujinti kriterijai taip pat pašalino asimptominių ir simptominių židinių išskyrimą taikant juos diseminacijos erdvėje ir laike identifikacijai, tad dėl šios priežasties diagnostika tapo savotiškai supaprastinta, kadangi atskyrimas, kurie konkretūs židiniai yra sukeliantys klinikinę patologijos manifestaciją, yra komplikuoatas ir prailgina diagnozės patvirtinimo

procesą (57). Įdomu tai, jog priešingai nei 2010 metų kriterijuose, atnaujintuose 2017 metų McDonald kriterijuose diseminacija laike gali būti vertinama atlikus laboratorinį cerebrospinalinio skysčio ištyrimą ir fiksuojant oligoklonines juostas (38,56). Nors optinė koherentinė tomografija yra efektyvus ištyrimo metodas siekiant nustatyti regos nervų židinius pacientams be ryškios anamnezės ar klinikinės optinio neurito manifestacijos, šiame klinikiname atvejuje regos nervų patologijos taip pat nebuvo registruotos (58). Vienas iš papildomų potencialių KIS konversijos predikcinių veiksnių – EDSS >1 bazinis balas, tačiau analizuoto klinikinio atvejo atžvilgiu EDSS pradėta vertinti nustačius galutinę IS diagnozę, tad šiuo atveju tai – ne prognostinis veiksnys (48,59). Tam tikri anamnezės aspektai siejami su didesne KIS konversijos į IS rizika. Pavyzdžiui, keleriose atliktose studijose stebima tai, jog didesnė konversijos rizika stebima pacientų populiacijoje, kuriems pirmieji simptomai pasireiškė jauname (apie 31 metų) amžiuje, bei moteriškos lyties atstovėms (48,60). Analizuojamo klinikinio atvejo atžvilgiu pacientas yra vyriškosios lyties, kuriam pirmieji simptomai pasireiškė sulaukus 35 metų mažiau. Regos, somatosensoriniai, klausos ir motoriniai sukeltieji potencialai taip pat buvo tirti šio specifinio paciento diagnostikos procese, tačiau konkrečių patologinių pakitimų nebuvo stebima, tad šio klinikinio atvejo atžvilgiu šie tyrimo metodai nėra vertinami kaip prognostiniai konversijos veiksniai (40). Kita vertus, sukeltieji potencialai yra itin efektyvus analitinis būdas, siekiant dinamikoje vertinti paciento neįgalumo progresiją, taikomo gydymo efektyvumą bei nuspėti galimos antro KIS paūmėjimo epizodo pasireiškimą (41,52). Naudinga pažymėti ir tai, jog minėtoji genetinė predispozicija gali turėti įtakos IS diagnozės išsivystymui bei konversijai iš KIS, tačiau nepakanka duomenų apie analizuojamo paciento rizikos veiksnius šiuo aspektu. Galiausiai, verta pridurti ir tai, jog nei minėti papildomi anamnezės duomenys, nei EDSS nėra įtraukiami į 2017 metų McDonald diagnostinius IS kriterijus, tad šio klinikinio atvejo atžvilgiu tai nėra traktuojama kaip prognostiniai veiksniai (16). Kitaip tariant, šie diagnostiniai kriterijai suteikia galimybę atlikti ankstyvą galutinę IS diagnozę po konversijos iš KIS dėl papildomai įtrauktų ir diseminaciją laike atspindinčių oligokloninių juostų cerebrospinaliniame skystyje. Tai – alternatyva naujo klinikinio pasireiškimo ar MRT duomenų vertinimui siekiant patvirtinti diseminaciją laike, kurios dėka tinkamai diagnozuojamos net ir mažiau aktyvios ligos formos (54).

IŠVADOS

Kliniškai izoliuotas sindromas – pirmas paciento susidūrimas su potencialia išsėtinės sklerozės diagnoze. Dažniausiai klinikiniai simptomai imituoja arba atitinka IS tipingą pasireiškimą, tačiau tiksliai ir ankstyvai diagnostikai bei konversijai iš KIS į IS jų nepakanka. Pasireiškus pirmiems neurologiniams simptomams, kurie yra traktuojami kaip objektyvūs klinikiniai IS įrodymai, ir atmetus kitas potencialias neurologinės būklės pablogėjimo priežastis, efektyviai diagnostikai

atliekamas MRT tyrimas, siekiant nustatyti charakteringus židinius pakitimus galvos ir nugaros smegenyse, įvertinama židinių lokalizacijos asociacija su pasireiškusiais simptomais bei stebimų židinių skaičius – diseminacija erdvėje. Papildomas diagnostinis metodas diseminacijai laike – cerebrospinaliniame skystyje stebima intratekalinė oligokloninių juostų produkcija. Kita vertus, nors pacientui taip pat buvo atlikti kiti IS būdingus pakitimus galintys išskirti tyrimo metodai, tokie kaip sukeltųjų potencialų analizė, IgG indeksas cerebrospinaliniame skystyje, optinė koherentinė tomografija, bet studijose nepakanka įrodymų jų specifiškumui patvirtinti ir dėl šios priežasties jie nėra įtraukti į atnaujintus McDonald diagnostinius kriterijus, negali efektyviai prognozuoti KIS konversijos. Todėl remiantis klinicine patirtimi, galimų simptomų įvairove, laboratoriniais bei instrumentiniais tyrimais, akcentuotais standartizuotuose 2017 metų McDonald IS diagnostiniuose kriterijuose, bei visa tai apibendrinant pateikto klinikinio atvejo apžvalga, galime įvertinti tikėtiną KIS konversiją į IS taikant pateiktas sudedamąsias ištyrimo dalis kaip potencialius prognostinius galutinės IS diagnozės veiksnius.

LITERATŪROS ŠARAŠAS

1. Hunter SF. Overview and diagnosis of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(6 Suppl):s141-150.
2. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. 2019 Jan;26(1):27–40.
3. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, León I, Muñoz-Vendrell A, Arroyo P, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec;68:104103.
4. The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
5. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A387–94.
6. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, et al. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):eaav7188.
7. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30;357(9):851–62.
8. Alcina A, Ramagopalan SV, Fernández Ó, Catalá-Rabasa A, Fedetz M, Ndagire D, et al. Hexose-6-phosphate dehydrogenase: a new risk gene for multiple sclerosis. *Eur J Hum Genet*. 2010 May;18(5):618–20.
9. Paramonova N, Trapina I, Dokane K, Kalnina J, Sjakste T, Sjakste N. An Intergenic rs9275596 Polymorphism on Chr. 6p21 Is Associated with Multiple Sclerosis in Latvians. *Medicina (Mex)*. 2020 Mar 31;56(4):154.

10. Balnytė R, Rastenytė D, Mickevičienė D, Vaitkus A, Skrodenienė E, Vitkauskienė A. Frequency of HLA-DRB1 gene alleles in patients with multiple sclerosis in a Lithuanian population. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(1):9-14. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22370504.
11. Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 Jan 28]. p. 15–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000029>
12. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque: Dynamic Nature of MS Plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710–21.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008 Oct;372(9648):1502–17.
14. 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 Jul 15;83(3):278–86.
15. Kolčava J, Kočica J, Hulová M, Dušek L, Horáková M, Keřkovský M, et al. Conversion of clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Sep;44:102262.
16. 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.
17. Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, Gingele S, Sühs KW, Wattjes MP, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019 Mar 15;10:188.
18. Solomon AJ, Pettigrew R, Naismith RT, Chahin S, Krieger S, Weinshenker B. Challenges in multiple sclerosis diagnosis: Misunderstanding and misapplication of the McDonald criteria. *Mult Scler J*. 2021 Feb;27(2):250–8.
19. Cognitive, affective and psychotic disorders in multiple sclerosis Kizlaitienė R., Budrys V., Kaubrys G., Danilevičiūtė V. *Neurologijos seminarai 2008*; 12(38): 189-198.
20. Deangelis TM, Miller A. Diagnosis of multiple sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2023 Apr 17]. p. 317–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520012000133>
21. Thouvenot É. Update on clinically isolated syndrome. *Presse Médicale*. 2015 Apr;44(4):e121–36.
22. National Multiple Sclerosis Society. Updated McDonald criteria expected to speed the diagnosis of MS and reduce misdiagnosis. 2017. Available from: <https://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/Updated-McDonald-Criteria-Expected-to-Speed-the-Di>.

23. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):292–303.
24. Huang J, Khademi M, Fugger L, Lindhe Ö, Novakova L, Axelsson M, et al. Inflammation-related plasma and CSF biomarkers for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 2020 Jun 9;117(23):12952–60.
25. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2019 Apr 12;10:726.
26. Matute-Blanch C, Montalban X, Comabella M. Multiple sclerosis, and other demyelinating and autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 Apr 17]. p. 67–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042793000058>
27. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec;16(1):272.
28. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Nishiyama S, Takai Y, et al. Impact of intrathecal IgG synthesis on neurological disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102382.
29. Simonsen CS, Flemmen HØ, Lauritzen T, Berg-Hansen P, Moen SM, Celius EG. The diagnostic value of IgG index versus oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin.* 2020 Jan;6(1):205521731990129.
30. Fitzner B, Hecker M, Zettl UK. Molecular biomarkers in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Autoimmun Rev.* 2015 Oct;14(10):903–13.
31. Wildner P, Stasiołek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Jan;37:101452.
32. Nikolopoulos D, Kitsos D, Papathanasiou M, Kapsala N, Garantziotis P, Pieta A, et al. Demyelinating Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the “Attikon” Lupus Cohort. *Front Neurol.* 2022 May 11;13:889613.
33. Soong J, Riley R, Mcpherson R. Oligoclonal Bands of Immunoglobulins in Serum Leading to Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus 1 Infection. *Am J Clin Pathol.* 2016 Feb;145(2):277–81.
34. Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Aug;15(8):57.
35. Lepennetier G, Hracsko Z, Unger M, Van Griensven M, Grummel V, Krumbholz M, et al. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases. *J Neuroinflammation.* 2019 Dec;16(1):219.

36. Zhang H, Alberts E, Pongratz V, Mühlau M, Zimmer C, Wiestler B, et al. Predicting conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis—An imaging-based machine learning approach. *NeuroImage Clin.* 2019;21:101593.
37. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653–70.
38. van der Vurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018 Nov 1;75(11):1392.
39. Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021 Jan;268(1):30–44.
40. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet.* 2017 Apr;389(10076):1336–46.
41. Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ, Di Maggio G, Sangalli F, Moiola L, et al. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2017 Nov;136(5):454–61.
42. Wicki CA, Hanson JVM, Schippling S. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2018 Oct;31(5):662–8.
43. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye.* 2018 May;32(5):884–8.
44. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014 Dec;14(1):58.
45. Baldassari LE, Salter AR, Longbrake EE, Cross AH, Naismith RT. Streamlined EDSS for use in multiple sclerosis clinical practice: Development and cross-sectional comparison to EDSS. *Mult Scler J.* 2018 Sep;24(10):1347–55.
46. Gaetani L, Fanelli F, Riccucci I, Eusebi P, Sarchielli P, Pozzilli C, et al. High risk of early conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes with dissemination in space at baseline. *J Neurol Sci.* 2017 Aug;379:236–40.
47. Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014 Dec;21(12):2065–71.
48. Grzegorski T, Losy J. What do we currently know about the clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis? An update. *Rev Neurosci.* 2020 Apr 28;31(3):335–49.

49. on behalf of G.E.Ro.N.I.Mu.S. study group, Baldin E, Riise T, Mattarozzi K, Gajofatto A, Granella F, et al. Health-related quality of life in clinically isolated syndrome and risk of conversion to multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2019 Jan;40(1):75–80.
50. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology.* 2019 Jan 1;92(1):26–33.
51. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler J.* 2015 Jul;21(8):1013–24.
52. Balnytė R, Matijošaitis V, Čelpačenko I, Malciūtė M, Stankevičiūtė R, Laucius O. Factors Related to the Progression of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis: A Retrospective Study in Lithuania. *Medicina (Mex).* 2022 Aug 30;58(9):1178.
53. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012 Feb;11(2):157–69.
54. Rovira À, Auger C. Beyond McDonald: updated perspectives on MRI diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2021 Aug 3;21(8):895–911.
55. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler J.* 2008 Nov;14(9):1157–74.
56. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292–302.
57. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. MRI in multiple sclerosis: what is changing? *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):386–95.
58. 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.
59. D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol.* 2013 Jun;260(6):1583–93.
60. Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain.* 2015 Jul;138(7):1863–74.

PRIEDAI

Priedas 1. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas klinikinio atvejo aprašymo atlikimui.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

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

2023-02-09 Nr. *52 - 885*
2023-02-06 Nr. 23VR-3852

ignas.matusevicius@mf.stud.vu.lt
Rasa.Kizlaitiene@santa.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentas **Ignas Matusevičius** rengdamas mokslinį darbą „Kliniškai izoliuotas sindromas ir išsėtinė sklerozė. Klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Kizlaitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė klinikiniai.tyrimai@santa.lt