

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Optic neuritis caused by myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: clinical case report

Emilė Tilindytė-Muliulienė¹, Rūta Samaitienė-Aleknienė²

¹Vilnius university Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius university Faculty of Medicine; Vilnius university Santaros clinics, Children's hospital, Department of Neurology, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is an inflammatory-autoimmune disorder of the central nervous system (CNS) that has been identified and actively researched in the last decade. It is characterized by episodes of immune-mediated demyelination of the brain, spinal cord, and optic nerves. The recognition of MOGAD significantly changed the approach to the diagnosis and treatment of demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) and optic neuritis (ON).

Case report. This article describes the case of an 11-year-old patient with ON caused by MOG antibodies. The diagnosis of MOGAD was confirmed based on clinical history, head and neck magnetic resonance imaging (MRI), and serological tests. For the first time the disease manifested as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), similar symptoms were observed during the first relapse. MOGAL optic neuritis occurred during the second relapse, two more relapses manifested later, both of them as ON. Disease relapses were treated with methylprednisolone initial pulse-therapy and prednisolone tapering. Maintenance treatment was continued with intravenous immunoglobulin, mycophenolate mofetil and rituximab. Although the effect of treatment was positive and regression of symptoms was observed, the course of the disease remained relapsing.

Conclusion. ON is one of the most common manifestations of MOGAD, and is characterized by relapses and cumulative visual impairment, therefore, when differentiating the causes of ON, it is important to test for MOG antibodies, as the tactics of supportive treatment may depend on it.

Keywords: autoimmune encephalomyelitis, optic neuritis, anti-MOG associated encephalomyelitis, MOG-IgG test, demyelinating disease of the central nervous system.

Optinis neuritas sergant mielino oligodendrocito glikoproteinų antikūnų asocijuota liga: klinikinis atvejis

Emilė Tilindytė-Muliulienė¹, Rūta Samaitienė-Alekniienė²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas; Vaikų ligoninė viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialas, Vaikų neurologijos skyrius, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Pastarąjį dešimtmetį įvardinta ir aktyviai tyrinėjama su mielino oligodendrocito glikoproteinų (MOG) antikūnais susijusi liga MOGAL (angl. *myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD)*) - tai uždegiminis-autoimuninis centrinės nervų sistemos (CNS) sutrikimas. Jai būdingi imuninės sistemos sąlygoti galvos ir nugaros smegenų, regos nervų demielinizacijos epizodai. Atradus MOGAL reikšmingai pasikeitė demielinizuojančių centrinės nervų sistemos (CNS) ligų bei optinio neurito (ON) diferencinės diagnostikos, ir, svarbiausia, gydymo taktika.

Atvejis. Šiame straipsnyje aprašomas 11 metų pacientės ON, sąlygoto MOG antikūnų, atvejis. MOGAL diagnozė buvo patvirtinta remiantis klinika, galvos ir kaklo magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) bei serologiniais tyrimais. Pirmąjį kartą liga manifestavo kaip ūminis diseminuotas encefalomyelitas (ŪDEM), panaši simptomatika stebėta ir pirmojo atkryčio metu. MOGAL optiniu neuritu pasireiškė antrojo ligos atkryčio metu, vėliau stebėti dar du ligos recidyvai, abu pasireiškė ON. Ligos atkryčiai gydyti metilprednizolono pulsterapija bei prednizolonu, jo kursą palaipsniui nutraukiant. Ilgalaikis gydymas tęstas intraveniniu imunoglobulinu, mikofenolato mofetiliu ir rituksimabu. Nors buvo stebėtas teigiamas gydymo efektas - simptomatikos regresavimas, ligos eiga išliko recidyvuojanti.

Išvados. ON – viena dažniausių MOGAL išraiška, kuriai būdingi atkryčiai bei kumuliacinė regos pažaida, todėl diferencijuojant ON priešžastis svarbu atlikti MOG antikūnų tyrimą, kadangi nuo to gali priklausyti palaikomojo gydymo taktika.

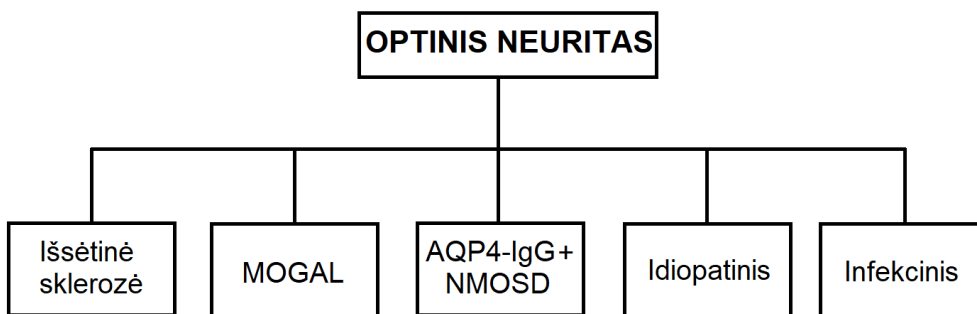
Raktažodžiai: autoimuninis encefalomyelitas, optinis neuritas, Anti-MOG asocijuotas encefalomyelitas, MOG-IgG tyrimas, demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga.

1. Įvadas

Optinis neuritas (ON) yra regos nervo uždegimas, pasireiškiantis ūmiu regos sutrikimu, skausmingais akių judesiais, akipločio defektais, dischromatopsija. Šis sindromas gali atsirasti dėl tokių priežasčių kaip: autoimuniskumas, demielinizacija, infekcija, granuliomatozė, paraneoplastinis sindromas [1]. Literatūroje aprašyti ON atvejai asocijuoti su tokiais infekcijomis kaip Laimo

liga [2], Varicela zoster [3] ir Herpes virusais [1], sifiliu [4, 5], vaikų populiacijoje pasitaiko ir post-infekcinės kilmės ON [5].

Pagal etiologinį faktorių ON skirstomas į tipinį ir atipinį: išsėtinės sklerozės (IS) sąlygotas ON laikomas tipiniu, likę atvejai - atipiniu ON [6]. Nepavykus nustatyti etiologinio faktoriaus ir atmetus visas galimas priežastis ON laikomas idiopatininiu (ON etiologija – žr. 1 pav.).



1 pav. Optinis neuritas: etiologija

Be IS, kitos autoimuninės ligos, sukeliančios ON yra optinio neuromielito spektro ligos (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorders* (NMOSD), autoimuninis optinis neuritas (AON) ir kt. NMOSD toliau skirstomas į akvaporino-4 (AQP4) antikūnų seropozityvų susirgimą ir į seronegatyvų susirgimą. Dalies ON sergančių pacientų serume nustatomi IgG auto-antikūnai prieš mielino oligodendrocito glikoproteiną (MOG), tuomet patvirtinama MOG asocijuotos ligos (MOGAL) diagnozė [7]. MOG - molekulė, esanti išorinėje mielino apvalkalo membranoje ir daugiausia aptinkama galvos bei nugaros smegenyse ir regos nervuose. Specifinė, labiausiai išorėje esanti mielino vieta daro jį potencialiu autoimuninių antikūnų ir T-ląstelių sukeltamų reakcijų taikiniu demielinizacijos procesuose [8].

MOGAL yra retas, antikūnų sukeltas centrinės nervų sistemos (CNS) uždegiminis demie-

linizuojantis sutrikimas, turintis įvairių fenotipų, pradedant nuo ON, skersinio mielito iki ūminio diseminuoto encefalomyelito (ŪDEM) ir encefalito [8]. MOGAL dažnio santykis tarp moterų ir vyrų yra maždaug 1:1, pažymėtina, kad tai skiriasi nuo moteriškos lyties dominavimo, paprastai stebimo sergant kitomis autoimuninėmis ligomis, įskaitant AQP4 seropozityvų NMOSD (9:1) ir IS (3:1) [9]. Iš visų demielinizuojančių CNS sutrikimų MOGAL santykinis dažnis didesnis vaikų (iki 18 metų) nei suaugusiųjų populiacijoje, nors liga gali atsirasti bet kokiame amžiuje [9].

Dėl neseniai nuo IS išskirtų nozologinių vienetų, kurių naujausias - MOGAL, pastaruosius 15 metų literatūroje stebimi ypač ryškūs pokyčiai autoimuninių demielinizuojančių CNS ligų klasifikacijoje. Minėti pokyčiai buvo sąlygoti įrodymų, kad akvaporino-4 (AQP4) ir MOG antikūnai

dalyvauja su IS nesusijusių ligų (AQP4 seropozityvaus NMOSD ir MOGAL atitinkamai) patogenezėje ir reikalauja skirtingos gydymo taktikos [9].

2. Atvejo aprašymas

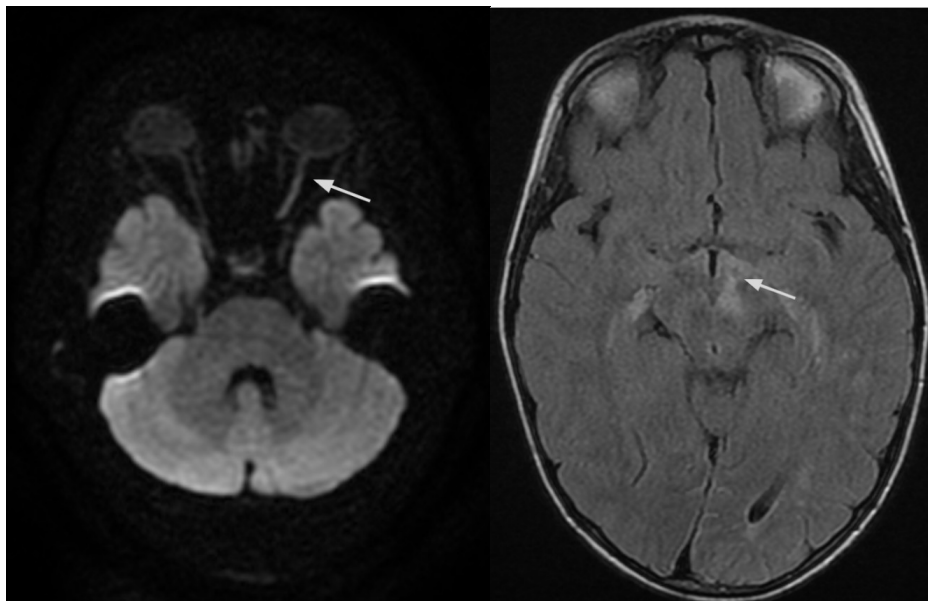
MOG asocijuoto encefalomielito diagnozė mergaitei buvo patvirtinta ketverių metų amžiaus, pirmą kartą liga manifestavo kaip ŪDEM (nuovargis, ataksija, šlapimo susilaikymas). Gydymas pradėtas metilprednizolono pulsterapija (18 mg/kg/p) ir prednizolonu (1 mg/kg/p) palaipsniui dozę mažinant. Patvirtinus MOGAL diagnozę (nustatyti aukšti antikūnų titrai: 2500 (Innsbruko universiteto klinikos, prof. M. Reindl) skirtas gydymas intraveniniu imunoglobulinu (IVIG) 2 g/kg per 5 dienas. Kontroliniuose MRT tyrimų vaizduose stebėti demielinizacijos židiniai dinamikoje nyko, formavosi nauji židiniai be klinikinės simptomatikos. Po pusantų metų nuo ligos pradžios MRT naujų židinių nepastebėta, buvę židiniai sumažėjo. Po 4 mėn. pakartojus tyrimą MOG antikūnų titrai išliko aukšti.

Maždaug po 2 m. nuo ligos pradžios pacientė hospitalizuota dėl pirmojo klinikinio atkryčio,

kliniškai stebėta ŪDEM simptomatika, o galvos MRT - nauji židiniai, skirtas mikofenolato mofetilis (MMF) 375 mg ryte, 500 mg vakare ir 1 metų trukmės IVIG kursas po 2g/kg kas mėnesį.

Antrasis ligos recidyvas išsivystė dar po 2 metų ir pirmą kartą manifestavo ON simptomatika: kaire akimi sutriko rega bei spalvų skyrimas. Galvos smegenų MRT tyrimu patvirtintas ON kairėje (žr. 2 pav.), židiniai supra/infratentorialai dinamikoje nepasikeitę. Regos aštrumas dešinėje buvo 0.8 (koreguojamas iki 1.0), kairėje 0.08 (nekoreguojamas). Akių dugno tyrimo metu dešinės akies regos nervo diskas (RND) šviesiai gelsvos spalvos, ribotas, Kairėje RND blyškiai gelsvos spalvos, ribotas. Abipus tinklainė ir kraujagyslės be patologinių pakitimų, makulos refleksas aiškus.

Skirtas MMF 500 mg 2 k/d, metilprednizolono pulsterapija. Per sekančius mėnesius tęstas IVIG kursas (N12, lašinimas kas mėnesį). Dinamikoje regos sutrikimas išnyko. Kontroliniame galvos smegenų MRT kairiojo optinio neurito požymiai regresavę.



2 pav. Optinis neuritas kairėje. Kairėje: DWI (angl. *diffusion-weighted imaging*) sekoje stebimas aukšto signalo kairysis optinis nervas. Dešinėje: T2 FLAIR sekoje hiperintensinio signalo židiniai prechiazmatiškai, postchiazminėje srityse (rodyklė).

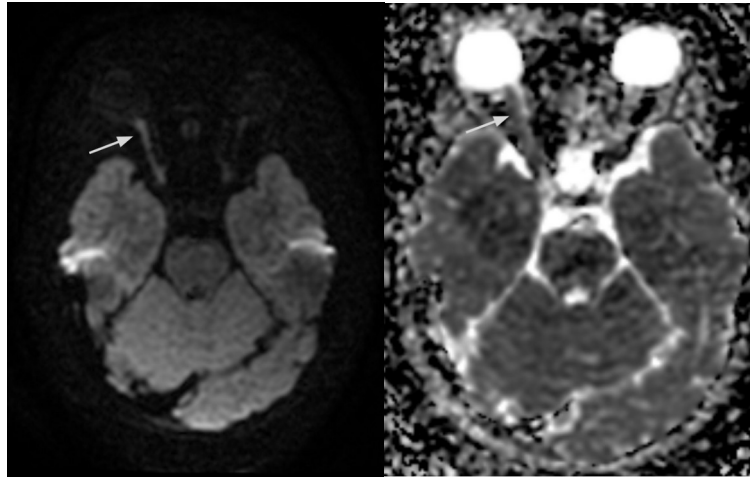
Po 9 mėnesių pacientė hospitalizuota dėl suprastėjusios regos be skausmingumo. Regos aštrumas buvo 0.7 (koreguojamas iki 1.0) dešinėje ir 0.5 kairėje (koreguojamas iki 1.0). Akių dugne stebėti RND buvo blyškiai rausvi, daugiau kairėje, tinklainė, kraujagyslės - be patologijos. Spalvinis matymas be pakitimų, tačiau perimetrijos metu nustatytas susiaurėjęs akiplotis abipus iš temporalinių pusių, daugiau kairėje, pavieniai defektai centre bei nazalinėje pusėje (dinamikoje būklė blogėjanti). Atlikus tyrimus Anti-Akvaporinas-4: neigiamas (titras 1:10). Mantoux testas- neigiamas. Baigus 12 mėn IVG kursą, toliau buvo tęsiamas Mikofenolato mofetilis, 500 mg 2 k./d. MRT stebėti židiniai supra/infratentorialiai išliko be dydžio dinamikos. Naujų židinių nestebėta. Regos nervai abipus be signalo pakitimų, diametras kartu su dangalais iki 2,5-3 mm. Ryškus sfenoiditas ir maksiliaritas abipus. Po intraveninio kontrastavimo naujų židinių neišryškėjo. Kita be dinamikos. Nuspręsta, kad duomenų recidyvui- nepakanka, šis simptomatikos epizodas laikytas paūmėjimu (angl. *flare-up*). Pacientė pradėjo nešioti akinius.

Trečiasis ligos atkrytis - antrasis ON epizodas pasireiškė praėjus dar 6 mėn., kuomet apie 2 sav. skaudėjo kairiąją akį, vėliau sutriko rega ir negalėjo atskirti spalvų kairiąja akimi. Regos aštrumas dešinėje 0.5 (koreguojamas iki 1.0), kairėje 0.05 (nekoreguojamas). Galvos smegenų MRT stebėtas ryškus kairio regos nervo neuritas. Židiniai supra/infratentorialiai be dinamikos, naujų židinių nematyti. Maksiliaritas ir sfenoiditas abipus. Skirtas gydymas rituksimabu 375 mg/m² į veną 4

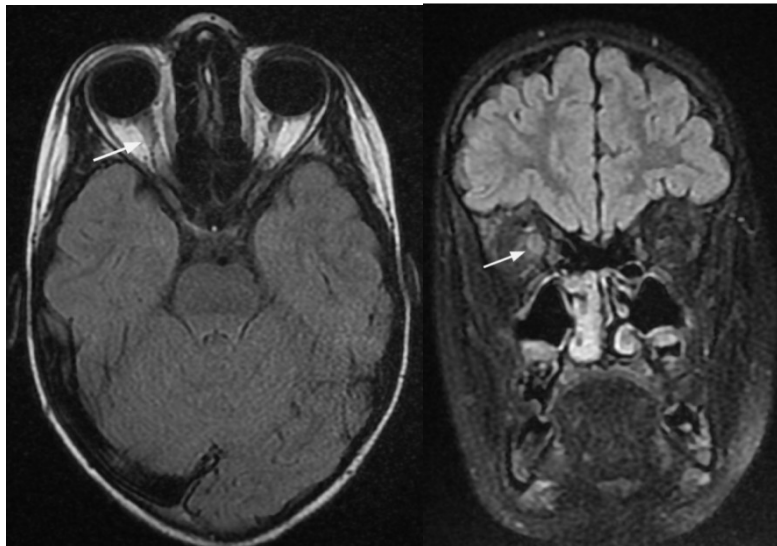
kartus kas savaitę. Po to tęsta palaikomoji 250 mg/m² dozė kas 6 mėn. Mikofenolato mofetilis, 500 mg 2 k./d., pradėjus rituksimabą, nutrauktas po mėnesio gydymo. Gydymo eigoje spalvų jutimas kaire akimi palaipsniui gerėjo.

Ketvirtasis ligos recidyvas išsivystė dar po 4 mėn. bei taip pat manifestavo kaip ON - pacientė hospitalizuota dėl vėl atsinaujinusių regos sutrikimų: epizodinio dešinės akies skausmo, regos sutrikimo, dischromatopsijos: matė tik juodų objektų kontūrus. Skyrus metilprednizoloną 30 mg/kg/parai i/v ir IVIG 11 g parai dešinės akies skausmas palaipsniui mažėjo, pagerėjo spalvų skyrimas. Po mėnesio hospitalizuota dėl atsinaujinusio regos suprastėjimo dešine akimi - liejosi vaizdas, blogiau matė spalvas (4-ojo ligos recidyvo tęsinys). Regos aštrumas buvo 0.3 dešinėje (koreguojamas iki 0.8), kairėje: 0.1 (koreguojamas iki 1.0). Galvos MRT tyrime stebėti daugybiniai įvairaus dydžio ir lokalizacijos demielinizaciniai židiniai supra- ir infratentorialiai, galvos smegenyse naujų židinių pakitimų neišryškėjo. Stebėti optinio neurito požymiai dešinėje (žr. 3 ir 4 pav.).

Skirtas IVIG 11 g parai kursas bei prednizolonas 30 mg parai tabletėmis palaipsniui mažinant dozę ir nutraukiant per 2 mėnesius. IVIG infuziją toleravo gerai, šalutinių reiškinių nebuvo, stabilios būklės pacientė išrašyta į namus. Suplanuotas ilgalaikis gydymas rituksimabu kas 6 mėn., IVIG 11 g parai kas mėnesį, viso 24 mėn., taip pat prednizolono 30 mg parai kursas mažinant ir palaipsniui nutraukiant per 2 mėn.



3 pav. Optinis neuritas dešinėje. DWI (angl. diffusion-weighted imaging) (dešinėje), ADC (angl. apparent diffusion coefficient) (kairėje) - stebimas aukšto signalo dešinysis optinis nervas DWI sekoje, atitinkamai žemo signalo ADC sekoje.



4 pav. Optinis neuritas dešinėje. T2 FLAIR sekoje stebimas sustorėjęs dešinysis optinis nervas.

3. Literatūros apžvalga

Ūminiai regos sutrikimai bei akių skausmas reikalauja tikslios diferenciacijos: be optinio neurito staigų vienpusį regos sutrikimą gali sukelti uždarąjo kampo glaukoma, lęšiuko traumas, tinklainės atšoka, priekinė išeminė optinė neuropatija, [10]. Pažymėtina, kad priekinė išeminė optinė neuropatija būdinga 50 metų amžiaus ir vyresniems pacientams [10]. Kada regos sutrikimą sąlygoja glaukoma, kaip ir ON atveju, būdingas pažeistos akies skausmingumas, tačiau glaukomos atveju kartu stebimas akies paraudimas, galvos skausmas, vėmimas [11]. Abipusis regos sutrikimas gali

būti stebimas esant galvos smegenų žievės pažeidimui ar MOG asocijuotam ON [12, 13]. Diferencijuojant svarbi simptomų atsiradimo bei persistavimo trukmė - iki 24 valandų stebimi simptomai būdingi migrenai, vertebrobasi-liarinių arterijų nepakankamumui ir epizodinei amaurozei (lot. *amaurosis fugax*) [12].

Tipiniai regos nervo pažeidimo požymiai yra ūminis regos sutrikimas arba praradimas, akių skausmas, skausmingi akių judesiai, dischromatopsija (spalvų suvokimo sutrikimas), teigiamas santykinis aferentinis vyzdžio defektas ir akipločio defektai, su optinio disko

edema arba be jos [10, 14]. Esant tipiniam ON kartu gali būti stebimi IS požymiai. Atipiniam ON labiau būdingas ryškus, bilateralinis arba recidyvuojantis regos pažeidimas. Kliniškai įtarus ON tikslinga atlikti galvos MRT su kontrastu, jeigu nustatomi IS nebūdingi pakitimai (t.y. atipinis ON), tikslinga atlikti serologinius MOG ir AQP4 IgG tyrimus, taip pat infekcinių ligų diagnostinius testus [13].

Svarbus patikimos diagnostikos elementas yra serumo MOG antikūnų nustatymas tiksliais, specifiniais ir jautriais metodais, t.y. naudojant optimizuotą ląstelių tyrimą (angl. *optimized cell-based assay*) [8]. Imunofermentinė analizė (angl. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) nėra patikimas MOG-IgG nustatymo metodas [15]. Atvejai, kada paciento serume aptinkami ir AQP4-IgG ir MOG-IgG yra ypatingai reti, tuomet pagrindine liga laikoma AQP4 seropozityvia NMOSD ir gydoma atitinkamai, o MOG-IgG buvimas traktuojamas kaip rodiklis, liudijantis apie paciento polinkį į autoimunškumą (į autoimuninę patologiją) [16].

Lyginant MOGAD su IS ir AQP4-IgG pagrindiniai skirtumai yra šie: MOGAL labiau būdinga vyriška lytis, jaunesnis amžius, prodrominis infekcinis sindromas ir mielitas, pasireiškiantis kaip ŪDEM komponentas [17]. Pacientams, sergantiems MOG optiniu neuritu, būdinga regos disko edema, kuri gali būti sunki, bilateralinė, taip pat būdinga pasikartojanti optinio neurito forma. Pasikartojantis ON pasireiškia maždaug 50 procentų pacientų. Regos pažeidimas tipiška yra ženklus, tačiau regos atsistatymas paprastai yra geresnis, nei sergant AQP4 seropozityviu optiniu neuritu [6]. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas taip pat gali padėti atskirti MOGAL nuo kitų neuro-uždegiminių sutrikimų [8].

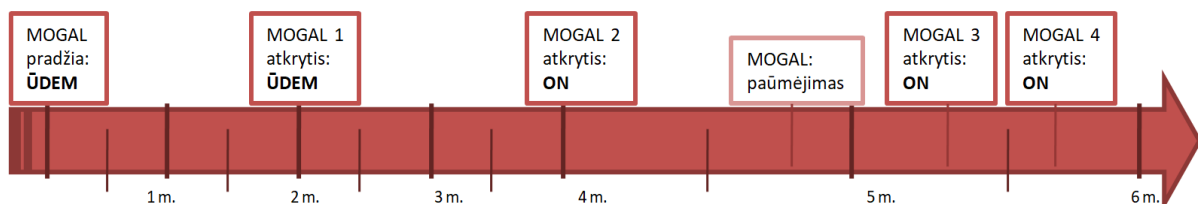
MOGAL ON būdingi ilgų regos nervų segmentų paryškėjimai, taip pat perinervinis – peribul-barinių riebalų paryškėjimas (angl. *perineural enhancement*) [6]. MRT tyrime MOGAL labiau būdingi T2 signalo pakitimai pilkojoje medžiagoje (sagitalinės linijos ir ašinis H ženklas), nekaupiantys kontrasto gadolinio. Longitudinių plačių pakitimų dažnis tarp MOGAL mielito ir AQP4 seropozityvaus mielito yra vienodas, tačiau MOG mielitui labiau būdingi daugialypiai nugaros smegenų pažeidimai. Smegenų kūgio įtraukimas yra dažnesnis MOGAL negu AQP4 seropozityviam NMOSD, bet, lyginant su IS, dažnis reikšmingai nesiskiria [17].

ON gydymą galima išskirti į pradinį, skirtą suvaldyti simptomus ir pagreitinti atsistatymo laiką bei tolimesnį arba palaikomąjį gydymą, skirtą atkryčių prevencijai. Dabartiniai ON gydymo protokolai remiasi 1992 m. optinio neurito gydymo tyrimu (angl. *The optic neuritis treatment trial (ONTT)*) [18]. Gydymas intravenine metilprednizolono (IVMP) pulsterapija buvo susijęs su greitesniu regėjimo funkcijos atsistatymu [18], todėl tai tapo ON sergančiųjų pacientų gydymo taktika daugelyje centrų. Atsakas į gydymą priklauso nuo gydymo pradžios laiko ir etiologijos [13]. Sergant optiniu neuritu išskirtinai svarbus ankstyvas gydymas - pradėjus gydymą vėliau nei 7 d. nuo simptomų pasireiškimo, stebėti prastesni regos funkcijos atsistatymo rezultatai [7]. Pradinis gydymas visiems ON toks pats - intraveninis metilprednizolonas [13], tuo tarpu tolimesnis gydymas priklauso nuo ON sukėlusio etiologinio faktoriaus. Dėl šių priežasčių, patvirtinus ON diagnozę pirmiausia neati-dėliojant skiriamas pradinis gydymas intraveniniais gliukokortikosteroidais, diferencinė diagnostika tikslinga minėto

gydymo fone, išskyrus tuos atvejus, kada stebimi klasikiniai IS simptomai. Tokia taktika yra svarbi todėl, kad gydymo išėitys geriausios tuomet, kai gydymas pradėdamas per 7 dienas nuo simptomų atsiradimo pradžios [7], o laukiant MOG-IgG ir AQP4-IgG tyrimų rezultatų gali praeiti daugiau laiko. Atlikti MOG-IgG ir AQP4-IgG antikūnų tyrimus yra ypač svarbu todėl, kad IS moduluojantis gydymas yra neveiksmingas MOGAL ON atveju ir žalingas AQP4 seropozityvaus NMOSD atveju [19].

Pažymėtina tai, kad ir ON ir MOGAL atveju pradinis gydymas sutampa - standartiškai skiriamas intraveninis metilprednizolonas. Ar po intraveninio gydymo skiriama peroralinė terapija priklauso nuo ON priežasties ir yra rekomenduojama esant MOG asocijuotam ON [13, 20]. MOG asocijuoto ON atveju po intraveniškai administruojamų gliukokortikosteroidų kurso tikslinga tęsti gydymą steroidais peroraline forma palaipsniui

nutraukiant (angl. *tapering*) [13], kadangi MOG asocijuoto ON pacientų atveju gaunamas greitas atsakas į šiuos vaistus, tačiau susiduriama su didele atkryčio rizika sumažinus steroidų dozę arba juos nutraukus [19]. Nesant pakankamo atsako į intraveninę steroidų terapiją, sprendžiama dėl gydymo IVIG arba plazmafereze, tuo pat metu gali būti skiriamas peroralinis prednizolonas, kadangi literatūroje aprašomas galimas sinergistinis steroidų poveikis [20]. Ligos atkryčio atveju gydymas inicijuojamas tokia pačia steroidų terapija, tuo tarpu ilgalaikiam gydymui skiriama mikofenolato mofetilis arba azatioprinas (kartu skiriant gydymą nedidelėmis steroidų dozėmis) arba rituksimabas arba IVIG [20]. Jeigu nepaisant optimalaus gydymo vėl išsivysto paūmėjimas, ilgalaikis gydymas keičiamas vienu iš minėtų vaistų, o vėlesnių atkryčių atveju galimas gydymas šių vaistų kombinacija [20].



5 pav. MOGAL pacientės ligos eiga: laiko juosta

4. Diskusija

Šis atvejis pirmiausia ypatingas tuo, kad ligos pradžioje klinikinių simptomų recidyvo nebuvo maždaug 2 metus, minėtu laikotarpiu ligos progresavimas buvo stebėtas tik MRT vaizduose. Asimptominis progresavimas MRT yra labai retas sergant MOGAL, priešingai nei IS, todėl, tokiais atvejais tikslinga iš naujo apsvarstyti kitas ligas, tokias kaip IS [20]. Vis dėlto, šiuo klinikiu atveju pakartotinai

nustatyti tik MOG antikūnai, tuo tarpu kelis sykius tikrinti AQP4-IgG buvo neigiami, infekcijų žymenys taip pat neigiami. Ligos pasireiškimo amžius, likvoro tyrimų rezultatai bei MRT stebėti pakitimai buvo nebūdingi IS. Taip pat stebėtas ryškus teigiamas ON gydymo efektas, būdingas MOGAL atveju, priešingai nei AQP4 seropozityviu ON, kurio atsakas į gydymą ir prognozė yra prasti.

Recidyvuojančios ligos eigos prognostiniais veiksniais laikomi: išliekantys MOG-IgG titrai, vyresnis amžius, ON fenotipas ir trumpesnis laikas iki pirmojo atkryčio, tačiau ligos pradžioje šie požymiai negali patikimai numatyti tolesnių atkryčių [20]. Mūsų aprašomu atveju nors laikas iki pirmojo atkryčio buvo pakankamai ilgas (~ 2 m.), MOG antikūnų titrai dinamikoje išliko, taip pat pasireiškė ON fenotipas - šiuo metu MOG eiga išlieka recidyvuojanti (žr. 5 pav.).

Ramanathan, Sudarshini ir kt. tyrimo duomenimis sergant recidyvuojančia MOGAL dažniausias pradinis ligos pasireiškimas buvo ON (54% atvejų, iš jų abipusis 32 %, vienpusis 22%), kiek rečiau – ŪDEM (20%), kuris pasireiškė išskirtinai tik vaikams. ON buvo dominuojantis visų klinikinių epizodų fenotipas (vienpusis 35%, abipusis 19%) [19]. Cobo-Calvo, Alvaro et al. tyrimo duomenimis MOGAL dažniausia manifestacija vaikams taip pat buvo ON (41%), o ŪDEM buvo antroje vietoje pagal dažnį (37%). Nustatyta, kad kuo jaunesnis vaikas, tuo didesnė tikimybė, kad ŪDEM bus pradinė MOGAL išraiška, (23% 10 metų ar vyresnių ir 53 % jaunesnių nei 10 metų amžiaus) [21]. Tai pasitvirtino aprašomos pacientės atveju, kadangi liga prasidėjo encefalomieliu 4 m. amžiuje, o vienpusis optinis neuritas prasidėjo vėliau, 8 metų amžiaus. ON kartojosi 3 kartus: 2 iš jų kairėje pusėje, paskutinio atkryčio metu pažeidimas taip pat vienpusis, tačiau dešinėje pusėje. Tai atitinka literatūrą, kadangi relapsuojantis ON buvo pagrindinis klinikinis sindromas bendroje MOGAL sergančių pacientų kohortoje (29 %) [19].

Svarbu paminėti, kad MOGAL atveju atkrytis arba recidyvas (angl. *relapse*) nėra tapatinamas su paūmėjimo (angl. *flare-up*) sąvoka.

Klinikinis atkrytis apibrėžiamas kaip naujas kliniškai pasireiškiantis epizodas, lydimas radiologinių požymių, priklausomai nuo MOGAL potipio, atsirandantis mažiausiai vieną mėnesį po paskutinio ūminio priepuolio, tuo tarpu paūmėjimu laikomas simptomatikos pasikartojimas per vieną mėnesį nuo pradinio ūminio gydymo pradžios ir neatitinkantis atkryčio kriterijų [20]. Klinikinė simptomatika šiuo atveju buvo stebėta vėliau, praėjus 9 mėn. po 2-ojo atkryčio, kada vėl išryškėjo regos sutrikimas ir akipločio susiaurėjimas, tačiau MRT naujų pakitimų nestebėta, todėl šis epizodas neatitinka visų atkryčio kriterijų ir yra laikomas paūmėjimu.

Po būklės pagerėjimo ūminio gydymo pasekoje kliniškai gali būti sudėtinga atskirti simptomų paūmėjimą nuo atkryčio, todėl pablogėjus būklei tikslinga atlikti radiologinius tyrimus (MRT). Pažymėtina, kad „paūmėjimui“ gali prireikti naujo ūmaus gydymo, tačiau tai nėra indikacija pradėti palaikomąjį gydymą [20]. Tuo tarpu stebint subklinikinį ON pablogėjimą, patvirtintą optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimu arba esant asimptominiam progresavimui MRT vaizduose, palaikomojo gydymo skyrimas turi būti apsvarstytas [20].

Iki šiol daugumoje centrų MOGAL gydymo taktika buvo grindžiama kitų demielinizuojančių CNS ligų gydymo protokolais, tačiau 2020 m. paskelbta Europos Pediatrijos bendrojo susitarimo (angl. *Paediatric European Collaborative Consensus*) 5-oji dalis, kurioje pateiktos ūminio ir palaikomojo gydymo rekomendacijos, pagrįstos klinicine praktika bei retrospektyvių tyrimų duomenimis. Rekomenduojama palaikomąjį (angl. *maintenance*) gydymą pradėti tik tiems pacientams, kurių ligos eiga yra recidyvuojanti [20]. Rekomendacijai palaikomąjį gydymą

skirti po pirmo atkryčio taikomos šios išimtys:

1) Pacientams, kurių atsakas į gydymą pirmojo ligos pasireiškimo metu buvo prastas - skiriama iš karto, kadangi po to sekantys atkryčiai dar labiau padidins negalią, 2) Pacientams, kuriems laiko intervalas tarp ligos pasireiškimo ir pirmo recidyvo buvo ilgas (>18 mėn.) - tokiu atveju palaikomosios terapijos skyrimas sprendžiamas individualiai. Stebint ilgą trukmės stabilios ligos potipį palaikomojo gydymo skyrimas sprendžiamas įvertinus gydymo keliamą riziką bei naudą [20]. Tuo tarpu po pirmojo klinikinio atkryčio palaikomasis gydymas turi būti pradėtas arba bent jau svarstomas, kadangi kiekvienas atkrytis gali turėti kumuliacinį poveikį, dėl kurio ilgai stebima negalia [20].

Ligos pradžioje bei kiekvieno atkryčio metu gydymas inicijuojamas steroidais. Esant pirmajam atkryčiui tikslinga pradėti palaikomąjį gydymą MMF ar azatioprinu kartu su nedidelių dozių steroidais iki pusės metų arba rituksimabu arba IVIG. Jeigu stebima stabili ligos eiga be atkryčių 2 metus, palaikomąjį gydymą galima palaipsniui nutraukti. Jeigu išsivysto sekantis recidyvas, tikslinga palaikomąjį gydymą pakeisti alternatyviais vaistais (rituksimabu arba IVIG). Jeigu nepaisant gydymo korekcijos pasireiškia dar vienas atkrytis, taikoma palaikomojo gydymo vaistų kombinacija: rituksimabas ir IVIG. Stebint tolimesnį progresavimą, kombinuotas gydymas papildomas prednizonu p/os [20].

Stebint asimptominį ligos progresavimą MRT buvo skirtas gydymas intraveniniais steroidais, vėliau IVIG. Pasikartojus ŪDEM simptomatikai koreguotas (prailgintas) gydymas, to pasekoje kliniškai bei radiologiškai stebėta teigiama dinamika. Vis dėlto, po 3 metų

nuo pirmojo atkryčio ir po pusės metų nuo gydymo MMF pabaigos išsivystė antrasis ligos recidyvas - pirmasis ON epizodas. Nepaisant palaikomojo gydymo MMF ir rituksimabu šiuo atveju stebėtas laiko tarp paūmėjimų trumpėjimas bei kumuliacinė regos pažaida (pradėjo nešioti akinius).

5. Išvados

ON yra dažniausia MOG asocijuotų ligų išraiška, tačiau ON gali išsivystyti dėl daugybės kitų ligų, todėl nustačius ON svarbu diferencijuoti etiologinius veiksnius. Diferencijuojant autoimunines ON priežastis tikslinga atlikti ne tik galvos MRT, bet ir MOG bei AQP4 antikūnų tyrimus, nes be išsėtinės sklerozės ON gali sukelti MOGAL bei AQP4 seropozityvus NMO. Pažymėtina, kad standartinis IS gydymas neveiksmingas MOGAL atveju bei žalingas sergant AQP4 asocijuotu ON. Kadangi MOGAL pripažintos kaip atskira CNS patologija tik pastaruoju dešimtmečiu, dauguma duomenų apie ligą remiasi retrospektyviais tyrimais. Šiuo metu naujausios rekomendacijos pateiktos Europos Pediatrijos bendrojo susitarimo (angl. *Paediatric European Collaborative Consensus*) 5-oje dalyje. MOGAL gydymas skiriamas ūminį bei palaikomąjį, kuris ypač aktualus ligos atkryčių prevencijai, kadangi šiai ligai būdinga recidyvuojanti eiga ir kumuliacinės pažaidos lemta negalia. Šis atvejis atitiko literatūrą daugeliu aspektų, tačiau išsiskyrė MOGAL retu asimptominiu progresavimu ligos pradžioje. MOGAL polinkis recidyvuoti, stebimas ir šiuo atveju, pabrėžia tolimesnių tyrimų poreikį bei svarbą.

Literatūros šaltiniai:

1. Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019 Oct;25(5):1236-1264. doi: 10.1212/CON.0000000000000768. PMID: 31584536; PMCID: PMC7395663.
2. Lu Y, Zand R. Characteristics of Lyme optic neuritis: a case report of Lyme associated bilateral optic neuritis and systematic review of the literature. *BMC Neurol*. 2022 Mar 23;22(1):113. doi: 10.1186/s12883-022-02627-z. PMID: 35321665; PMCID: PMC8941763.
3. Phang DSK, Ettikan JV, Abd Aziz H, Vendargon FM, Sonny Teo KS. A Rare Complication of Herpes Zoster Ophthalmicus (HZO). *Cureus*. 2023 Mar 2;15(3):e35693. doi: 10.7759/cureus.35693. PMID: 37012964; PMCID: PMC10066721.
4. Roy T, Gupta AD, Islam AR. Optic neuritis presented as the only manifestation of neurosyphilis. *Oman J Ophthalmol*. 2023 Feb 21;16(1):161-164. doi: 10.4103/ojo.ojo_66_22. PMID: 37007240; PMCID: PMC10062096.
5. Voss E, Raab P, Trebst C, Stangel M. Clinical approach to optic neuritis: pitfalls, red flags and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Mar;4(2):123-34. doi: 10.1177/1756285611398702. PMID: 21694809; PMCID: PMC3105615.
6. Sarkar P, Mehtani A, Gandhi HC, Dubey V, Tembhurde PM, Gupta MK. Atypical optic neuritis: An overview. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jan;69(1):27-35. doi: 10.4103/ijo.IJO_451_20. PMID: 33323567; PMCID: PMC7926095.
7. Stiebel-Kalish H, Hellmann MA, Mimouni M, Paul F, Bialer O, Bach M, Lotan I. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optic neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019 May 21;6(4):e572. doi: 10.1212/NXI.0000000000000572. PMID: 31355308; PMCID: PMC6624092.
8. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 24;22(1):100. doi: 10.3390/ijms22010100. PMID: 33374173; PMCID: PMC7795410.
9. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, Mariotto S, Fadda G, Dinoto A, Lopez-Chiriboga AS, Pittock SJ, Flanagan EP. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD): A Review of Clinical and MRI Features, Diagnosis, and Management. *Front Neurol*. 2022 Jun 17;13:885218. doi: 10.3389/fneur.2022.885218. PMID: 35785363; PMCID: PMC9247462.
10. J. Katelytė, R. Liutkevičienė. Optinis neuritas. *Neurologijos seminarai 2019*; 23(80): 61–66.
11. Kear B, Gold CR, Bhola R. Bilateral Acute Angle-Closure Glaucoma: A Case Report of an Unusual Cause of Acute Headache in a Child. *Clin Pract Cases Emerg Med*. 2021 Nov;5(4):443-446. doi: 10.5811/cpcem.2021.7.52671. PMID: 34813440; PMCID: PMC8610455.
12. Bagheri N, Mehta S. Acute Vision Loss. *Prim Care*. 2015 Sep;42(3):347-61. doi: 10.1016/j.pop.2015.05.010. PMID: 26319342.
13. Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the

- era of biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2020 Jan-Feb;65(1):12-17. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.08.001. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31425702.
14. Vanikieti K, Janyaprasert P, Lueangram S, Nimworaphan J, Rattanathamsakul N, Tiraset N, Chokthaweesak W, Samipak N, Padungkiatsagul T, Preechawat P, Poonyathalang A, Pulkes T, Tunlayadechanont S, Siriyotha S, Jindahra P. Etiologies of Acute Optic Neuritis in Thailand: An Observational Study of 171 Patients. *Clin Ophthalmol*. 2020 Sep 30;14:2935-2942. doi: 10.2147/OPTH.S271820. PMID: 33061279; PMCID: PMC7533266.
15. Waters PJ, Komorowski L, Woodhall M, Lederer S, Majed M, Fryer J, Mills J, Flanagan EP, Irani SR, Kunchok AC, McKeon A, Pittock SJ. A multicenter comparison of MOG-IgG cell-based assays. *Neurology*. 2019 Mar 12;92(11):e1250-e1255. doi: 10.1212/WNL.00000000000007096. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30728305; PMCID: PMC6511109.
16. Kunchok A, Chen JJ, McKeon A, Mills JR, Flanagan EP, Pittock SJ. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibodies in Adult and Pediatric Patients. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):257-259. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3656
17. Dubey D, Pittock SJ, Krecke KN, et al. Clinical, Radiologic, and Prognostic Features of Myelitis Associated With Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Autoantibody. *JAMA Neurol*. 2019;76(3):301-309. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4053
18. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992 Feb 27;326(9):581-8. doi: 10.1056/NEJM199202273260901. PMID: 1734247.
19. Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, White OB, Broadley S, Lechner-Scott J, Vucic S, Henderson APD, Barnett MH, Reddel SW, Brilot F, Dale RC; Australasian and New Zealand MOG Study Group. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Feb;89(2):127-137. doi: 10.1136/jnnp-2017-316880. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29142145; PMCID: PMC5800335.
20. Bruijstens AL, Wendel EM, Lechner C, Bartels F, Finke C, Breu M, Flet-Berliac L, de Chalus A, Adamsbaum C, Capobianco M, Laetitia G, Hacothen Y, Hemingway C, Wassmer E, Lim M, Baumann M, Wickström R, Armangue T, Rostasy K, Deiva K, Neuteboom RF. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:41-53. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.10.005. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33176999.
21. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, Arrambide G, Deschamps R, Maillart E, Papeix C, Audoin B, Lépine AF, Maurey H, Zephir H, Biotti D, Ciron J, Durand-Dubief F, Collongues N, Ayrignac X, Labauge P, Meyer P, Thouvenot E, Bourre B, Montcuquet A, Cohen M, Horello P, Tintoré M, De Seze J, Vukusic S, Deiva K, Marignier R; NOMADMUS, KidBioSEP, and OFSEP study groups. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and

Adults with Myelin Oligodendrocyte
Glycoprotein Antibody-Associated Disease.
Ann Neurol. 2021 Jan;89(1):30-41. doi:

10.1002/ana.25909. Epub 2020 Oct 15. PMID:
32959427.