
Ar išsėtinė sklerozė gali būti paveldima? Klinikiniai atvejai

N. Giedraitienė*
J. Liutkienė*
R. Kizlaitienė*
J. Grikinienė**

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; VUL Santariškių klinikų Neurologijos centras*

***Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika; VU Vaikų ligoninės Pediatrijos centras*

Santrauka. Išsėtinės sklerozės etiologija nėra aiški. Manoma, kad tai multietiloginė liga, kuriai išsivystyti reikšmės taip pat gali turėti ir genetinis polinkis. Įtakos imlumui susirgti išsėtine skleroze turi žmogaus leukocitų antigenų sistema. Įvairiose šalyse randamos skirtingos žmogaus leukocitų antigenų alelės, atsakingos už ligos tikimybę ir recidyvų dažnumą. Dėl nepakankamai aiškaus paveldėjimo pobūdžio IS priskiriama sudėtingų nemendelinių ligų grupei. Ją lemia keletas genų, esančių skirtingose genetinėse srityse, kurių veikimas sumuojasi ir vyksta kartu su įvairiais aplinkos veiksniais. Polinkis susirgti IS didėja didėjant genetiniam giminytės ryšiui su asmeniu, jau sergančiu šia liga. Amžiaus koreguota ligos išsivystymo rizika tarp pirmos kartos giminių yra daug didesnė, nei tarp antros kartos. Dažnai liga tarp tėvų ir vaikų bei brolių ir seserų prasideda panašiam amžiuje, o tarp brolių ir seserų dažnai stebima ir panaši ligos eiga. Straipsnyje aprašomi du šeiminių išsėtinės sklerozės klinikiniai atvejai. Pirmuoju atveju išsėtine skleroze susirgo brolis ir sesuo, antruoju atveju – motina, o jos sūnui buvo diagnozuotas ūmus diseminuotas encefalomyelitas.

Raktažodžiai: šeiminių išsėtinė sklerozė, ligos pasikartojimo rizika, amžiaus koreguota ligos išsivystymo rizika, Karterio efektas, tėvo ir motinos genomų įtaka.

Neurologijos seminarai 2010; 14(43): 46–52

ĮVADAS

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, pasireiškianti recidyvuojančiais ar nuolat progresuojančiais neurologinės disfunkcijos simptomais, sukeliančiais invalidumą. IS etiologiniai veiksniai nėra tiksliai žinomi. Manoma, kad tai yra heterogeniška multietiloginė liga, sukeliama daugelio skirtingų organizmo genetinių ir aplinkos veiksnių sąveikos [1]. Dar 1896 m. Eichhorst iškėlė mintį, kad IS etiologija turi genetinių komponentą. Tai patvirtina: 1) IS paplitimas, kuris priklauso nuo geografinių veiksnių ir gyventojų etninės priklausomybės – liga labai paplitusi Šiaurės Europoje, Kanadoje, Pietų Australijoje, Naujojoje Zelandijoje (daugiau kaip 30 ligonių 100 000 gyventojų); vidutiniškai – pietinėse JAV valstijose bei pietinėje Pietų Amerikos dalyje, Viduržemio jūros baseine (5–29/100 000 gyventojų); mažai – Azijoje, Afrikoje, Centrinėje Amerikoje ir šiaurinėje Pietų Amerikos dalyje (mažiau kaip 5/100 000 gyventojų); 2) genetinis giminytės ryšys – polinkis susirgti IS didėja didėjant genetiniam giminytės ryšiui su asmeniu, kuris jau serga šia liga; 3) dvynių tyrimai – IS konkordantiškumas tarp monozygotinių dvynių yra aukštesnis (25–30%) nei tarp dizigotinių (3–5%) [2–4].

Adresas:

*Nataša Giedraitienė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08611 Vilnius
El. paštas: natasa.giedraitiene@gmail.com*

Šeiminių išsėtinė sklerozė: ligos pasikartojimo rizika, HLA įtaka, Karterio efektas, tėvo ir motinos genomų įtaka

Šeiminių IS atvejais 1951 m. susidomėjo Pratt ir kt. Vėliau ligos pasikartojimo šeimoje riziką tarp pirmos ir antros kartų giminių Kanadoje nagrinėjo Sadovnick ir Baird (1988, 2000 m.). Panašios studijos, vertinančios ligos pasikartojimo riziką ne tik tarp pirmos, antros, bet ir tarp trečios kartų giminių, buvo atliktos ir Europos šalyse – Robertson ir kt. (1996 m., Didžiojoje Britanijoje) bei Carton ir kt. (1997 m., Belgijoje). Anot S. Broadley, amžiaus koreguota ligos išsivystymo rizika (angl. *age-adjusted lifetime risk*) tarp monozygotinių dvynių yra $30,0 \pm 5,0\%$, tarp dizigotinių – $6,0 \pm 4,0\%$, vaikams, turintiems IS sergančius abu tėvus, – $24,0 \pm 5,0\%$, vaikams, turintiems vieną IS sergantį tėvą ar motiną, – $14,0 \pm 4,0\%$, turintiems vieną sergantį brolių ar seserį – $4,0 \pm 0,5\%$, turintiems antros kartos sergantį giminių (pusbrolių ar pusseserę, sūnėną ar dukterėčią ir kt.), amžiaus koreguota ligos išsivystymo rizika nesiekia net 2% [4–6].

Nurodoma, kad IS išsivystymo rizika pirmos eilės giminiams 15–35 kartus didesnė, nei likusioje bendroje populiacijos dalyje. Kanadoje, vienoje iš didelio IS paplitimo zonų, daugiau kaip 20% ligos atvejų yra šeiminiai, tačiau ligos paveldėjimo mechanizmai iki šiol nėra aiškūs. Atliktas žmogaus genomo projektas šeimų, sergančių IS, parodė, jog IS nėra vieno geno sutrikimo liga. Kelių genų sąveika turi įtakos imlumui sirgti IS. Neabejojama, kad rizika išsivystyti IS yra paveldima ir susijusi su žmogaus leukocitų antigenų sistema (HLA) (II klasė). Įdomu, kad

įvairiose šalyse, netgi skirtinguose tos pačios šalies regionuose, nustatomos skirtingos alelės, atsakingos už ligos tikimybę ir recidyvų dažnumą [7, 8]. Prieš daugiau nei 20 metų įrodytas IS ryšys su HLA-DR2 haplotipu, vėliau – su DQw6 haplotipu. Pastaruoju metu jie yra perklasifikuoti į DR15 ir DQ6 haplotipus. DR15 ir DQ6 haplotipai – tai DRB1*1501, DRB5*0101 (DR15) ir DQA1*0102, DQB2*0602 (DQ6) genotipų fenotipinė ekspresija. Šie genų telkiniai lokalizuojasi 6 chromosomos trumpajame petyje (6p21). Heterozigotams kaukazičiams, turintiems DR(2)15 haplotipą, reliatyvi rizika susirgti IS yra < 5, tuo tarpu homozigotams – > 10 [4, 9]. Stipriausias IS ryšys su HLA-DR2 haplotipu nustatytas tarp šiaurės europiečių [4], taip pat ir tarp Šiaurės Amerikos, Australijos bei Naujosios Zelandijos gyventojų [10]. Viduržemio jūros gyventojams stipriausias ryšys nustatytas su HLA-DR4 haplotipu ir jo DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0302 genotipu. Tuo tarpu Sardinijos gyventojams aptikti 5 DRB1-DOB1 haplotipai, turintys įtakos imlumui susirgti IS: DRB1*0405-DQB1*0302; DRB1*1501-DQB1*0602; DRB1*0301-DQB1*0201; DRB1*1303-DQB1*0301 ir DRB1*0405-DQB1*0301 [4].

Genai, koduojantys HLA, yra labai polimorfiški, sudaro keletą nepaprastai įvairių ir skirtingų genotipinių kombinacijų ar haplotipų. Individualus jautrumas atsakyti antigenui – svetimam ar savam – yra daugiausia nulemtas tam organizmui specifinės HLA alelių amino rūgščių sekos. HLA I ir II klasių molekulės yra polimorfiniai paviršiaus glikoproteinai, kurių pagrindinis vaidmuo imuniniame atsake yra pateikti trumpus antigeninius peptidinius fragmentus HLA specifiniams CD4+ ir CD8+ limfocitams, o aktyvuoti T limfocitai inicijuoja imuninį atsaką [10].

Tam tikri HLA haplotipai yra susiję su IS baigtimi bei padeda prognozuoti ligos išeitį. A1 ir B8 antigenai siejami su progresuojančia IS išeitimi, B7 ir DR2 antigenai – su remituojančiomis formomis, A3-B7-DR2 ryšys – su gerybine ligos išeitimi, DRW17 ir DQW2 (DR3) – su recidyvuojančia-remituojančia ligos eiga bei DR4 ir DQ8 – su pirmine progresuojančia eiga. Neturintys įtakos ligos eigai bei prognozei nustatyti DR15(2), DQ6(1), DR17(3), DR1 ir DQ5 antigenai [11].

Dvynių studijos parodė, kad rizika susirgti IS dizigotiniams dvyniams bei broliams ir seserims yra daug mažesnė, nei monozigotiniams dvyniams, tačiau yra 20–40 kartų didesnė, lyginant su bendru populiaciniu dažniu. Akivaizdu, kad genetinis komponentas turi įtakos ligos išsivystymui, tačiau ligos paveldėjimas neatitinka realių Mendelio paveldimumo dėsnų [9]: IS sergančių tėvų vaikams rizika susirgti yra daug mažesnė nei 50% (ko būtų tikimasi esant autosominiam dominantiniam paveldėjimo tipui) ir net ne 25% (būdinga recesyviniams požymiams). Dėl neaiškaus paveldėjimo pobūdžio IS buvo priskirta sudėtingų nemendelininių ligų grupei. Be paveldimumo tipo yra ir kitų požymių, skiriančių nemendelines ligas nuo mendelininių. Pirmosios paprastai yra dažnos (> 0,1%), gana vėlyvos pradžios, joms būdingas lytinis dimorfizmas (skiriasi vyrų ir moterų sergamumas, atsakas į gydymą, ligos baigtys), skirtinga tėvo ir motinos genomų įtaka (angl. *parent-of-or-*

igin effects). Tipiška mendelinė liga yra reta (< 0,1%), prasidedanti vaikystėje, tokia liga berniukai ir mergaitės serga panašiai. Taip pat skiriasi ir ligos eiga: tipiškos mendelinės ligos daug akivaizdžiau progresuoja, tuo tarpu bent daliai nemendelininių ligų yra būdinga banguojanti eiga, kur ligos remisijas keičia recidyvai ir atvirkščiai.

Taigi, IS paveldėjimas yra kur kas sudėtingesnis nei monogeninių ligų (susijusių su vieno geno veiklos sutrikimų paveldėjimu). Apie tokią ligą dažnai sakoma, kad yra paveldimas polinkis sirgti ja. Tačiau ją lemia ir genetiniai, ir aplinkos veiksniai. Tai – daugiaveiksnė liga. Tokias ligas lemia genai, esantys skirtingose genetinėse srityse, jų veikimas yra adityvus (suminis) – genetiniai veiksniai sumuojasi ir veikia su įvairiais aplinkos veiksniais. Daugiaveiksninių ligų atveju paveldima ne pati liga, o polinkis ja sirgti. Polinkis ligai paveldimas dalyvaujant keletai skirtingų nealelinių genų, esančių tose pačiose arba nehomologinėse chromosomose. Pavienio geno veikla, paveldint polinkį ligai, sumuojasi ir bendra paveldėjimo koeficiento (h^2) reikšmė gali svyruoti nuo 0 iki 100%. Kuo reikšmė didesnė, tuo intensyvesni genetiniai ligos veiksniai [12]. Skirtingų studijų IS paveldėjimo koeficientas (h^2) svyruoja nuo 15 iki 76%, t. y. 15–76% polinkio ligai sudaro genotipinių veiksmų įvairavimas, kitą dalį lemia aplinkos veiksniai [13, 14].

IS moterys serga 1,5–2 kartus dažniau negu vyrai. Pastaruoju metu stebimas didėjantis IS plitimas tarp moterų [15, 16]. Priežastys, turinčios įtakos moterų imlumui sirgti IS, kaip ir kitų autoimuninių procesų metu, nežinomos. Tradiciškai manoma, kad tai gali būti didesnis polinkis ligai, kurį gali lemti su lytimi susiję fiziologiniai faktoriai (pvz., hormonai), turintys įtakos IS imunopatogenezei. Neatmetamas ir nuo lyties priklausomas poveikis genų ekspresijai, vadinamasis genomo įspaudas (imprintingas). Taigi vyrai, sergantys IS, turėtų turėti daugiau rizikos faktorių susirgti IS. Jei šie rizikos veiksniai yra nulemti ne aplinkos veiksmų, o genetinio komponento, vyrai turėtų turėti daugiau genų, turinčių įtakos imlumui sirgti IS, todėl liga turėtų būti dažniau tėvo perduodama vaikams. Šis fenomenas, kai rečiau konkrečia liga serganti lytis turi daugiau genų, turinčių įtakos imlumui sirgti ta liga bei dėl šių genų dažniau perduoda ligą savo vaikams, vadinamas Karterio efektu. Šis efektas apibūdinamas kaip „multifaktoriaus slenksčio modelis“ (angl. *multifactorial threshold model*), kuriam būdingas lytinis dimorfizmas. „Multifaktoriaus“ reiškia, kad ligai manifestuoti reikalingas visas „komplektas“ genų, tuo tarpu vyrai, sergantys IS, turi didesnę (aukštesnę) slenkstį, todėl daugiau genų, predisponuojančių ligą, perduoda savo vaikams.

Yra pavienių studijų, nagrinėjančių Karterio efektą, tačiau pateikiami duomenys prieštaringi. 2006 m. JAV atliktame tyrime, ištyrus 206 šeimas, sergančias IS, nustatyta, kad vyrai 2,2 karto dažniau perduoda šią ligą savo vaikams nei moterys. Šis paveldėjimas nepriklausė nuo vaiko lyties [17]. Tačiau Herrera ir kitų bendra autorių Kanadoje publikuoto tyrimo, ištyrus 3088 šeimas, duomenys parodė, kad tiek vyrai, tiek moterys vienodai dažnai perduoda ligą savo vaikams. Šios studijos duomenys Karterio efektą paneigė [7].

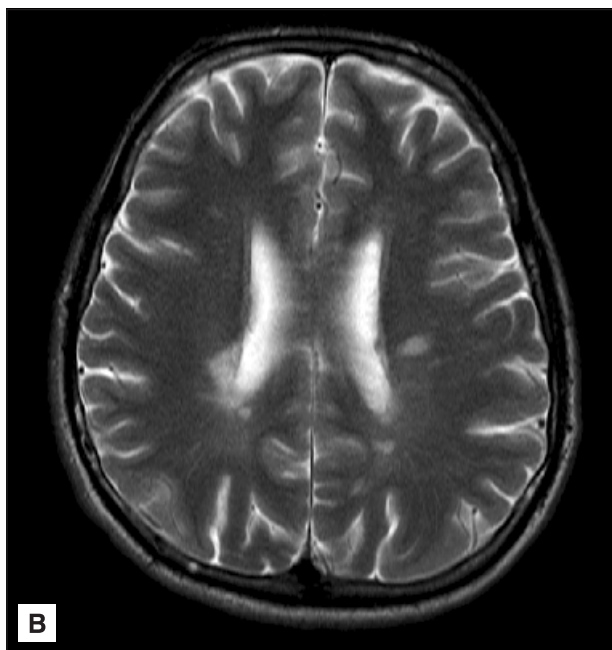
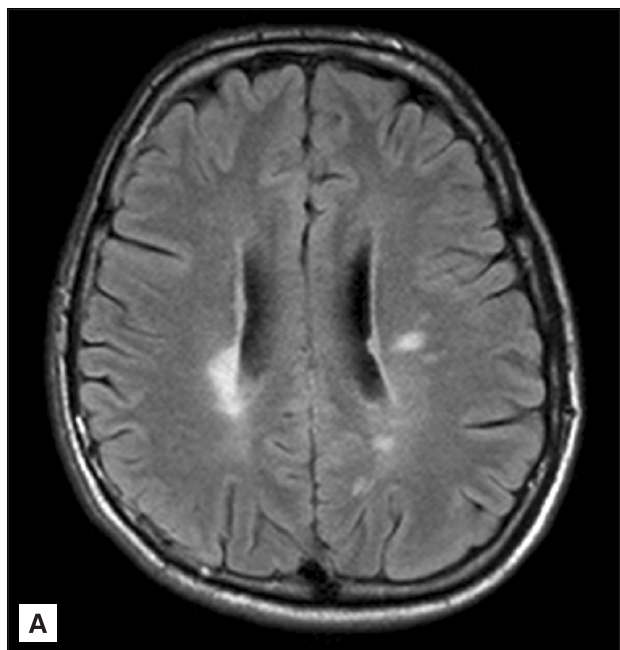
Yra nemažai atliktų studijų, nagrinėjančių skirtingą tėvo ir motinos genomų įtaką (angl. *parent-of-origin effects*). Tai reiškiny, apibūdinantis nuo tėvų lyties priklausomą skirtingą tų pačių genų alelių ekspresiją, turinčią įtakos rizikai susirgti IS. Nemažai studijų patvirtina vyraujančią motinos geno įtaką ligai. 2008 m. olandų studijos metu, dalyvaudant 2 471 pacientui, buvo pastebėta, kad moterys, sergančios IS, 3,8 karto dažniau perduoda ligą savo vaikams nei vyrai. Herrera ir kiti bendraautoriai tais pačiais metais ištyrė antros kartos gimines – dėdžius ir tetus, sūnėnus ir dukterėčius poras. Studijos duomenys taip pat patvirtino dažnesnę motinos geno įtaką. Tai patvirtina ir Ebers bei kt. atliktas IS sergančiųjų, turinčių tik vieną bendrą tėvą ar motiną, tyrimas. Buvo įtraukti 1 567 pacientai. Nustatyta, jog vaikams, turintiems bendrą motiną, ligos pasikartojimo rizika sudaro 2,35%, o turintiems tik bendrą tėvą – 1,31% [18–20].

Pastaruoju metu susidomėta šeiminių faktorių įtaka ligos eigai, invalidizacijos laipsniui. 2006 m. A. E. Hensiek ir bendraautoriai tyrė šeimas, kuriose 2 pirmos kartos giminaičiai sirgo IS. Iš viso buvo ištirtos 1 083 šeimos. Pastebėta, kad broliai ir seserys bei tėvai ir vaikai susergera panašiam amžiuje [21]. Buvo vertinta šeiminių faktorių įtaka ligos eigai. Ligos eiga buvo suskirstyta į recidyvuojančią-remituojančią, pirminę progresuojančią ir antrinę progresuojančią. Stebėta panaši ligos eiga tarp sergančiųjų brolių ir seserų [21, 22], tačiau ryšio tarp tėvų ir vaikų ligos eigos nestebėta. Taip pat buvo vertinta šeiminių faktorių įtaka ligos sunkumui. Ligos sunkumui vertinti buvo naudojama MSSS skalė (*The Multiple Sclerosis Severity Score*). Tačiau nei tarp sergančiųjų brolių ir seserų, nei tarp sergančiųjų tėvų ir vaikų bei ligos sunkumo priklausomybės nebuvo rasta [21]. R. Hupperts ir kt. autoriai ištyrė 245 tėvų ir vaikų poras, sergančias IS. Buvo pastebėta, jog sergančios moteriškos lyties pacientės, turinčios sergančius motinas, linkusios anksčiau susirgti IS, nei turinčios sergančius tėvus, ar vyriškos lyties pacientai, turintys sergantį tėvą ar motiną. Invalidizacija bei pirminė progresuojanti ligos eiga stebėta dažniau vyriškos lyties palikuonims, turintiems sergančius tėvus. Tai patvirtina, kad genetinis komponentas turi įtakos ligos išsivystymui bei ligos fenotipui [23].

KLINIKINIAI ATVEJAI

I atvejis. M. L., 24 m. vyras, susirgo 2002 m. gegužės mėnesį, būdamas 17 metų amžiaus. Pajuto progresuojantį dešinės kojos silpnumą, greitą nuovargį, kairės kojos ir kairės kūno pusės iki šonkaulių lanko aptirpimą, pusiausvyros sutrikimą. Kojos silpnumas palaipsniui ryškiai progresavo, ypač pablogėjo 2002 m. rugsėjo mėnesį – ryškiai sumažėjo kojos jėga, pacientas vos pakeldavo nuo grindų dešiniąją pėdą. Dėl dešinės kojos silpnumo, kairės kūno pusės aptirpimo bei sutrikusios eisenos ir pusiausvyros kreipėsi į šeimos gydytoją. Buvo skirtas nespecifinis medikamentinis gydymas ir nukreiptas sveikatą grąžinančiam gydymui, po kurio dešinės kojos jėga pagerėjo iki anksčiau buvusio

lygio, praėjo kairės kūno pusės aptirpimas. Panašus aptirpimo epizodas pasikartojė 2003 m. rugsėjo mėnesį, dėl ko buvo hospitalizuotas į Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos skyrių. Neurologinė būklė stacionarizuojant: I-II horizontalus nusistovintis nistagmas, dešinės kojos jėga – 4 balai, padidėjęs piramidinio tipo tonusas dešinėje kojoje, sausgysliniai refleksai dešinėje gyvesni nei kairėje, išnykę pilvo refleksai, abipus randama patologinių refleksų, abipusiai pėdos ir girmelės klonusai. Atliktuose bendruose kraujo ir šlapimo tyrimuose pakitimų nebuvo. Atliktame galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime be ir su kontrastavimu: periventrikuliariai baltojoje medžiagoje bei didžiojoje smegenų jungtyje stebėti hipointensiniai T1 režimu, hiperintensiniai T2 bei tamsaus skysčio režimais įvairaus dydžio židiniai (1 pav.). Smegenų skysčio tyrime oligokloninių juostų nerasta, tačiau IgG indeksas (IgG/Alb) buvo padidintas – 0,94 (norma < 0,77). Atliktas sukeltųjų somatosensorinių potencialų tyrimas: centriniai kompleksai neišsiskyrė, abipus buvo stebėtas pilnas laidumo blokas. Atliekant perimetriją, nustatytas nedaug susiaurėjęs regos laukas žaliai spalvai. Buvo suformuluota išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-remituojančios eigos diagnozė (EDSS – 1,5 balo) ir skirtas gydymas plazmaferezėmis bei taikytas reabilitacinis gydymas kineziterapija bei fizioterapija. Po gydymo stacionare neurologinė simptomatika iš dalies regresavo, liko lengva dešinės kojos parėzė, ataksijos požymių. Liga recidyvavo 2004 m. kovo mėnesį – prie buvusios simptomatikos prisidėjo kairės kojos silpnumas, imperatyvaus pobūdžio šlapinimosi sutrikimai. Gydyti buvo skirtas metilprednizolonas (*Solumedrol*) po 1 g lašinėmis infuzijomis tris dienas bei prarastas plazmaferezė kursas. Kadangi liga paūmėdavo kas pusę metų, konsiliumo sprendimu, 2005 m. liepos mėnesį buvo paskirtas imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta-1a (*Rebif*) po 44 g 3 kartus per savaitę injekcijomis po oda. Tačiau, skiriant imunomoduliuojantį gydymą, neurologinė simptomatika grubėjo, kartojosi paūmėjimai (4 paūmėjimai per 1 metus), ryškėjo invalidizacija (EDSS padidėjo iki 6,0 balų). 2006 m. birželio mėnesį ligoniui kartu su interferonu beta-1a buvo skirtas imunosupresinis gydymas Azatioprinu po 50 mg 2 kartus per dieną. Nepaisant skiriamo gydymo, ligonio būklė blogėjo, progresavo negalia, atlikus MRT tyrimą stebėta neigiama dinamika – padaugėjo demielinizacijos židinių, pavieniuose židiniuose stebėtas švelnus periferinis kontrastinės medžiagos kaupimas. 2007 m. rugsėjo mėnesį suformuluota išsėtinės sklerozės, antrinės progresuojančios eigos diagnozė bei skirtas gydymas mitoksantronu po 20 mg lašinėmis infuzijomis kas 3 mėnesius. Buvo skirti du mitoksantrono kursai (suminė dozė – 40 mg), tačiau ligonis gydymo netoleravo, sutriko virškinamojo trakto bei kepenų veikla – gydymas mitoksantronu buvo nutrauktas. Vėliau vėl kartojosi ligos paūmėjimai, kurių metu skirtas tik simptomatinis gydymas. Būklei pablogėjus, 2009 m. gruodžio mėnesį ligonis hospitalizuotas į VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos skyrių. Apžiūrint ligonį, stebėta apatinė paraparezė su išreikštu hipertonusu, vyraujančiu dešinėje kojoje, kojų jėga – apie 1–2 ba-



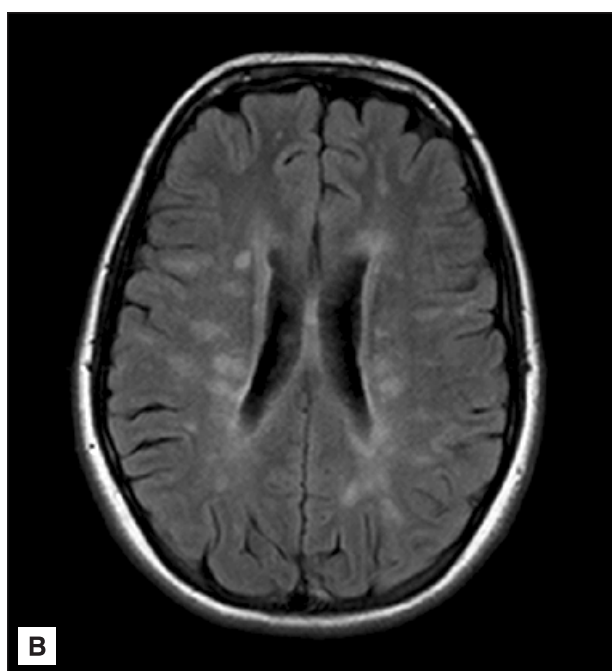
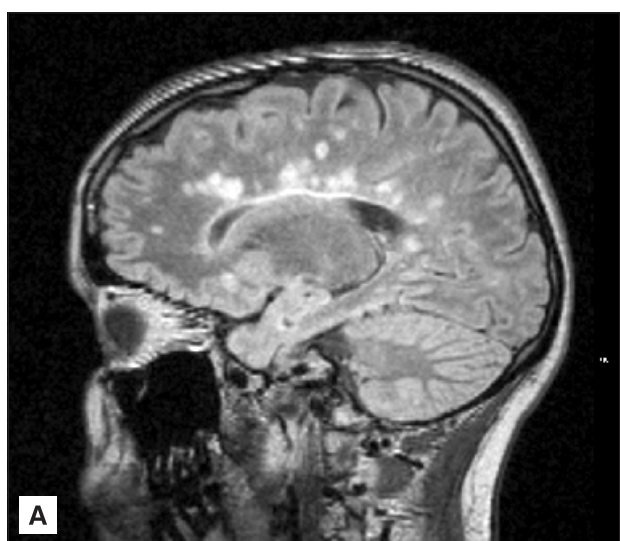
1 pav. Ligonio M. L. galvos smegenų MRT.

Matyti abiejų smegenų pusrutulių dauginiai demielinizaciniai židiniai: A – T2W / FLAIR režimas, aksialinė plokštuma; B – T2W režimas, aksialinė plokštuma.

lus, su dviem ramentais paeina tik keletą žingsnių (EDSS – 7,0 balai). Ligoniu taikytas gydymas plazmaferезėmis bei skirtas imunosupresinis gydymas Azatioprinu po 25 mg 2 kartus per dieną.

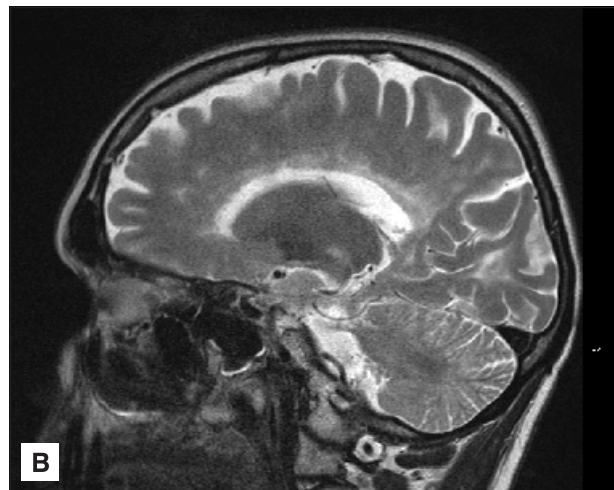
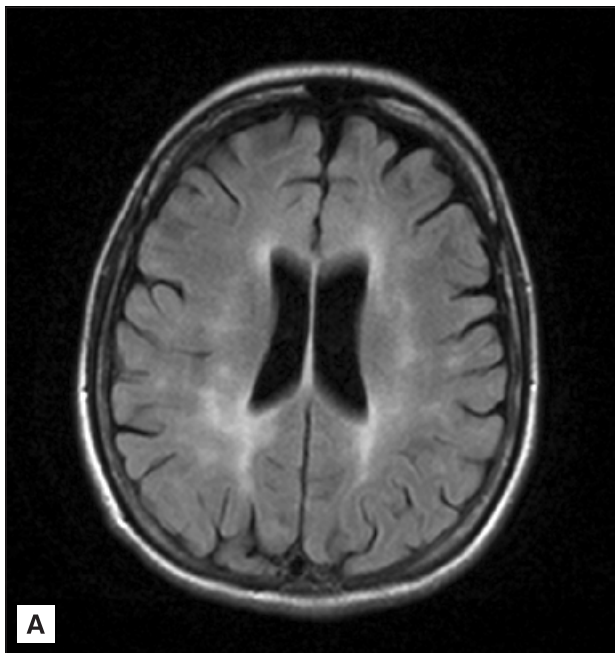
S. L., 18 metų ligonė, anksčiau aprašyto ligonio M. L. sesuo, pirmuosius ligos simptomus pajuto 2009 m. balandžio mėnesį – atsirado žvairumas, liejosi vaizdas akyse, pasilpo dešinioji ranka, sutriko koordinacija. Po 2 savaičių simptomatika savaime regresavo. 2009 m. rugpjūčio mėnesį pasilpo kojos, sutriko koordinacija. Buvo hospitalizuota į VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos skyrių. Tiriant neurologiškai stebėtas horizontalus nusistovė-

tis nistagmas į dešinę. Apatinis Bare simptomas – teigiamas, kojų jėga – 4 balai, padidėjęs piramidinio tipo tonusas kojose. Sausgysliniai refleksai apylygiai, kojose gyvi. Žemi pilvo odos refleksai. Koordinacinius mėginius atliko su ataksija. Atliktas galvos smegenų MRT – nustatyti demielinizaciniai židiniai periventrikulariai, didžiojoje smegenų jungtyje, tilte ir smegenėlėse (2 pav.). Pavieniai židiniai kaupia kontrastinę medžiagą. Somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrime pakitimų nestebėta, regos sukeltųjų potencialų – P100 latencija dešinėje normali, kairėje – gali būti pailgėjusi. Smegenų skysčio tyrime rastos oligokloninės juostos, nedaug padidintas IgG indeksas (IgG/Alb) –



2 pav. Ligonės S. L. galvos smegenų MRT.

Matyti *corpus callosum*, abiejų smegenų pusrutulių dauginiai demielinizaciniai židiniai: A – T2W / FLAIR režimas, sagitalinė plokštuma; B – T2W / FLAIR režimas, aksialinė plokštuma.



3 pav. Ligonės O. M. galvos smegenų MRT.

Matyti abiejų smegenų pusrutulių, *corpus callosum* dauginiai demielinizaciniai židiniai: A - T2W / FLAIR režimas, aksialinė plokštuma; B - T2W režimas, sagitalinė plokštuma.

0,83. Suformuluota išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-remituojančios eigos diagnozė (EDSS - 2,0 balai). Skirtas metilprednizolono pulsterapijos kursas, neurologinė simptomatika regresavo. 2009 m. rugsėjo mėnesį pakartotinis ligonės būklės pablogėjimas: pasilpo abi kojos, sutriko koordinacija, atsirado imperatyvinio pobūdžio šlapinimosi sutrikimas (EDSS - 3,0 balai). Konsiliumo Neurologijos centre sprendimu, ligonei buvo pradėtas skirti imunomoduliuojantis gydymas IFN beta-1b (*Betaferon*) po 250 g kas antrą dieną injekcijomis po oda. Šiuo metu ligonei išlieka lengva apatinė paraparezė (kojų jėga - apie 4 balus) su padidintu piramidinio tipo tonusu, nedidelė ataksija, imperatyvaus pobūdžio šlapinimosi sutrikimas.

II atvejis. O. M., 37 metų moteris. Serga nuo 2003 m. rudens, kai palaipsniui pradėjo tirpti abiejų kojų pirštai, pradėjo dvejetainis akys, vargino epizodinis galvos svaigimas. 2004 m. rugsėjo mėnesį, staiga nusilpus abiem kojoms, sutriko koordinacijai bei atsiradus imperatyvinio pobūdžio šlapinimosi sutrikimui, pacientė buvo hospitalizuota į VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos skyrių. Tiriant neurologiškai: pacientė euforiška, stebimas II horizontalus nistagmas, daugiau į kairę, dvejinasi žiūrėti į šalis. Eisena ap sunkinta. Apatinis Bare simptomas - teigiamas, raumenų jėga kojose - 3 balai. Nurodo jutimų hipesteziją distalinėse kojų dalyse. Sausgysliniai refleksai difuziškai gyvi, apylygiai. Koordinacinius mėginius atlieka su ataksija. Abipus patologiniai Babinskio simptomai. Imperatyvaus pobūdžio šlapinimosi sutrikimas. Atlikus galvos MRT, periventrikuliariai stebėti dauginiai demielinizacijos židiniai (3 pav.). Šlapimo pūslėje nustatyta 75 ml liekamojo šlapimo. Diagnozuota išsėtinė sklerozė, recidyvuojanti-remituojanti eiga. Taikytas gydymas metilprednizolonu ir plazmaferėzėmis, būklė kiek pagerėjo, tačiau išliko lengva apatinė paraparezė bei koordinacijos sutrikimas. Ligai recidyvavus po dviejų savaitių, ligonė buvo pakartotinai hospitalizuota į VU ligoninės Santariš-

kių klinikų Neurologijos skyrių. Atliktas somatosensorinių sukeltųjų potencialų tyrimas, nustatytas centrinio impulso laidumo laiko sulėtėjimas. Smegenų skysčio tyrime nustatytos oligokloninės juostos bei padidintas IgG indeksas (IgG/Alb) - 1,56. Pakartojus šlapimo pūslės sonoskopiją, liekamojo šlapimo kiekis padidėjo iki 170 ml. Patvirtinta išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-remituojančios eigos diagnozė (EDSS - 4,5 balo). Konsiliumo sprendimu, 2005 m. balandžio mėnesį buvo pradėtas skirti imunomoduliuojantis gydymas interferonu beta-1a (*Rebif*) po 44 g 3 kartus per savaitę injekcijomis po oda. Gydymo eigoje grubėjo neurologinė simptomatika, nuolat bendro progresavimo fone kartojosi paūmėjimai (iš viso 6 paūmėjimai per 2 metus), kurių metu buvo lašinami metilprednizolono pulsterapijos kursai, progresavo invalidizacija (EDSS padidėjo iki 6,5 balo), todėl 2007 m. kovo mėnesį buvo suformuluota išsėtinės sklerozės, recidyvuojančios-progresuojančios eigos diagnozė bei skirtas gydymas mitoksantronu. Praveisti trys mitoksantrono kursai po 20 mg lašinėmis infuzijomis kas 3 mėnesius, tačiau klinikinio efekto nestebėta - kartojosi ligos paūmėjimai, progresavo neurologinė simptomatika bei invalidizacija (EDSS - 8,0 balai). 2009 m. sausio mėnesį būklei pablogėjus, pacientė hospitalizuota į VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos skyrių. Apžiūrint neurologiškai: euforiška, stebimas grubus horizontalus nistagmas, disfonija, dizartrijs, ryški apatinė paraparezė su išreikštu hipertonusu, dubens organų funkcijos sutrikimas. Dėl šlapimo susilaikymo išsivystė šlapimo takų infekcija su abipuse hidronefroze, anemija. Echoskopuojant liekamojo šlapimo kiekis padidėjo iki 700 ml, buvo įvestas pastovus kateteris į šlapimo pūslę. Ilgalaikis specifinis gydymas nebeskirtas, tęsiamas simptominis gydymas.

M. M., 15 metų berniukas, anksčiau aprašytos O. M. ligonės sūnus, susirgo 2009 m. rugpjūčio mėnesį - aptirpo ir pasilpo dešinioji ranka, palaipsniui tirpimas perėjo nugaros ir dešinės kojos link. Skundai atsirado po fizinio krū-



4 pav. Ligonio M. M. kaklinės stuburo dalies ir galvos smegenų MRT.

A - ties C2-C4 nugaros smegenyse matyti pailgas hiperintensinis židinis, T2W režimas, sagitalinė plokštuma; B - neaktyvūs, kontrastinės medžiagos nekaupiantys židiniai, T1W režimas, aksialinė plokštuma.

vio, išvakarėse ligonis dviračiu nuvažiavo apie 20 km, grįžo labai pavargęs. Pacientas skubos tvarka nukreiptas į ligoninę, hospitalizuotas ištirti į VUVL Neurologijos skyrių. Neurologinė būklė: prislėgta nuotaika, švelnus nusišovintis horizontalus nistagmas. Viršutinis Bare simptomas - teigiamas. Sausgysliniai refleksai - gyvi. Pilvo refleksai vangoki, tačiau išgaunami. Patologinių refleksų negauta. Koordinacinis mėginys iš dešinės su intenciniu tremoru. Nurodo hemihipesteziją dešinėje, giliai jutimai nesutrikę. Meninginių simptomų nėra. Atlikti tyrimai: bendras kraujo tyrimas be pakitimų, CRP - 1,46 mg/l. Infekcinių žymenų tyrimai: antikūnai prieš *Borrelia burgdorferi* - IgM - teigiami, antikūnai prieš *Borrelia burgdorferi* - IgG - neigiami. Papildomai atlikti tyrimai: EKSS ir transkranijinė spalvinė sonografija (TKSS) - reikšmingų pokyčių nenustatyta; būdravimo ir miego EEG - lokalių, paroksizminių ir epileptinių pakitimų neregistruota; širdies, pilvo organų ir inkstų echoskopijos - be pakitimų. Buvo suformuluota neuroboreliozės diagnozė, skirtas gydymas amoksicilinu 2,5 mg per parą. Pradėjus antibiotikoterapiją, neurologinė simptomatika neregresavo. Buvo atliktas galvos smegenų MRT tyrimas: T2 bei tamsaus skysčio režimais stebėti trys iki 1,2 cm dydžio hiperintensiniai židiniai - kairiojo hipokampo srityje, kairiojo pusrutulio okcipitalinėje bei dešiniojo pusrutulio parietalinėje skiltyse. Diagnozei patikslinti buvo atlikta lumbalinė punkcija - rastos oligokloninės juostos bei padidintas IgG indeksas (IgG/Alb) - 0,99. Papildomai atliktas stuburo kaklinės bei torakolumbalinės dalių MRT tyrimas be (su) kontrastu bei pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas su kontrastu: C2-3 lygiu nugaros smegenyse stebėtas demielinizacinis židinis, židiniai galvos bei nugaros smegenyse nekaupiantys kontrastinės medžiagos (4 pav.). Buvo suformuluota

ūminio išsėtinio encefalomyelito diagnozė, tačiau negalima atmesti ir pirmos išsėtinės sklerozės atakos. Neuroboreliozei ekskluduoti buvo atliktas imunoblotas (*Borrelia burgdorferi*) ir gauti neigiami IgM. Išliekant neurologinėi simptomatikai, buvo nuspręsta taikyti pulsterapiją metilprednizolonu, skirta Solu-Medrol 500 mg 3 dienas į veną. Neurologinė simptomatika labai regresavo, tačiau išliko dešinės plaštakos aptirpimas bei pasilpimas. Pacientas nukreiptas reabilitaciniam gydymui. Ateityje pacientas bus stebimas dėl IS išsivystymo.

APTARIMAS

Straipsnyje aptariami pastaruju metu į mūsų akiratį patekę du šeiminės išsėtinės sklerozės atvejai. Pirmuoju atveju aprašomi brolis ir sesuo, sergantys IS. Abiems ligoniams pirmieji ligos simptomai pasireiškė panašiam amžiuje - 17-18 metų, bei panašia klinicine simptomatika - apatine parapareze su išreikštu piramidinio tipo tonusu, sutrikusia pusiausvyra. Pirmajam ligoniui recidyvuojanti-remituojanti ligos eiga perėjo į antrinę progresuojančią ligos formą. Antrajai ligonei ligos pradžioje taip pat, kaip ir jos broliui, diagnozuota recidyvuojanti-remituojanti ligos eiga, tačiau šios ligonės tolimesnę ligos eigą parodys jos stebėjimas dinamikoje.

Antruoju atveju pacientė serga recidyvuojančia-progresuojančia IS. 15 metų sūnui, pasireiškus dešiniajam hemisindromui, buvo diagnozuotas ūminis išsėtinis encefalomyelitas. Tačiau vienažidininė neurologinė simptomatika, nelabai ryškūs, pavieniai židiniai, nustatyti MRT metu, trigerinės infekcijos ir karščiavimo nebuvimas neprieštarauja tikimybei ilgainiui ligai pereiti į IS. Antruoju atveju

liga pasireiškė skirtingame amžiuje bei skirtinga klinicine simptomatika. Paskutinio paciento ligos diagnozei patikslinti ir, jei bus patvirtinta išsėtinės sklerozės diagnozė, ligos eigai nustatyti reikalingas ligonio nusiskundimų ir bendros bei neurologinės būklės stebėjimas dinamikoje.

Mūsų aprašyti klinikiniai atvejai iliustruoja teorinius ir atliktų klinikinių epidemiologinių tyrimų duomenis apie paveldimumą ir tikimybę susirgti IS, kai šeimoje jau yra sergančių IS. Todėl pacientus, kurių šeimose buvo arba yra diagnozuota išsėtinė sklerozė, reikėtų atidžiai tirti jau pirmųjų neurologinių židinių simptomų pasireiškimo metu, juos stebėti dinamikoje, vertinant neurologinę būklę ir, jei reikia, atliekant laboratorinius ir instrumentinius tyrimus, rekomenduojamus IS diagnostikos algoritmuose.

Gauta:
2010 01 15

Priimta spaudai:
2010 02 10

Literatūra

- Kantarci OH, Spurkland A. Parent of origin in multiple sclerosis: Understanding inheritance in complex neurologic diseases. *Neurology* 2008; 71: 786–7.
- Brassat D, Azais-Vuillemin C, Yaouanq J, et al. Familial factors influence disability in MS multiplex families. *Neurology* 1999; 52: 1632.
- Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis: genetics of multiple sclerosis. *Semin Neurol* 2008; 28(1): 7–16.
- Compston A, Wekerk H. The distribution of multiple sclerosis. The genetics of multiple sclerosis. In: McAlpine's, ed. *Multiple sclerosis*. Churchill Livingstone, 2006.
- Robertson NP, Fraser M, Deans J, et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119(2): 449–55.
- Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, et al. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(4): 329–33.
- Herrera BM, Ramagopalan SV, Orton S, et al. Parental transmission of MS in a population-based Canadian cohort. *Neurology* 2007; 69(12): 1208–12.
- Haines JL, Bradford Y, Garcia ME, et al. Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2002; 11(19): 2251–6.
- Lutton JD, Winston R, Rodman TC. Multiple sclerosis: etiological mechanisms and future directions. *Experimental Biology and Medicine* 2004; 229: 12–20.
- Baranzini SE, Oksenberg JR, Hauser SL. New insights into the genetics of multiple sclerosis. *JRRD* 2002; 39(2): 201–10.
- Pina MA, Ara JR, Lasierra P, et al. Study of HLA as a predisposing factor and its possible influence on the outcome of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, northern Spain. *Neuroepidemiology* 1999; 18(4): 203–9.
- Kučinskas V. *Genetika*. Kaunas, 2001.
- Kuusisto H, Kaprio J, Kinnunen E. Concordance and heritability of multiple sclerosis in Finland: study on a nationwide series of twins. *Eur J Neurol* 2008; 15(10): 1106–10.
- Hawkes CH, Macgregor AJ. Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009; 15(6): 661–7.
- Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5(11): 932–6.
- Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 386–91.
- Kantarci OH, Barcellos LF, Atkinson EJ, et al. Men transmit MS more often to their children vs women. *Neurology* 2006; 67: 305–10.
- Hoppenbrouwers A, Liu F, Aulchenko YS, et al. Maternal transmission of Multiple Sclerosis in a Dutch Population. *Arch Neurol* 2008; 65(3): 345–8.
- Herrera BM, Ramagopalan SV, Lincoln MR, et al. Parent-of-origin effects in MS: observations from avuncular pairs. *Neurology* 2008; 71: 799–803.
- Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, et al. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; 363: 1748–9.
- Hensiek AE, Seaman SR, Barcellos LF, et al. Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 376–83.
- Robertson NP, Clayton D, Fraser M, et al. Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 347–52.
- Hupperts R, Broadley S, Mander A, et al. Patterns of disease in concordant parent-child pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 57: 290–5.

N. Giedraitienė, J. Liutkienė, R. Kizlaitienė, J. Grikinienė

IS THE MULTIPLE SCLEROSIS HEREDITARY? CLINICAL CASES

Summary

The etiology of multiple sclerosis is unknown. It is likely to be multifactorial disease and the genetic factors play a role in it's pathophysiology. Human leucocyte antigen system is known to contribute to disease susceptibility. Its alleles are responsible for the disease development and relapses frequency and they are different according to geographic location. As the mode of inheritance is unknown, multiple sclerosis was attributed to the multiplex group of non-mendelian diseases. It is determined by the series of genes situated in the different genetic regions, their effects are summarizing and acting with different environmental factors. Among relatives of multiple sclerosis patients, the risk of being affected is influenced by the degree of identity of the genome. The age-adjusted lifetime risk is higher for first-degree than for second-degree relatives. There is concordance for age at onset for affected parent-child group and siblings and the clinical course of multiple sclerosis is similar between siblings. In this article we discuss two clinical cases of familial multiple sclerosis: in the first case diagnosis of multiple sclerosis was determined for siblings, in the second – diagnosis of multiple sclerosis was stated for mother and for her son diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis was ascertained.

Keywords: familial multiple sclerosis, recurrence risk, age-adjusted lifetime risk, Carter effect, parent-of-origin effects.