

## KLINIČKE I ELEKTROFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE RETROBULBARNOG NEURITISA

Svetlana Miletić Drakulić, Tatjana Bošković Matić, Aleksandar Gavrilović  
Klinika za Neurologiju, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac

### CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RETROBULBAR NEURITIS

Svetlana Miletić Drakulić, Tatjana Bosković Matic, Aleksandar Gavrilović  
Neurology Clinic, Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

#### SAŽETAK

Optički neuritis, koji se odlikuje inflamatornom lezijom optičkog nerva, se tipično manifestuje unilateralno smanjenom oštrinom vida. On može da bude oboljenje koje je izolovano na optički nerv ili da bude udružen sa opštim poremećajem demijelinizacije centralnog nervnog sistema kao što su multipla skleroza ili optički neuritis (Devikov sindrom). Optički neuritis je jedan od najvažnijih prediktora za razvoj klinički definitivne multiple skleroze. Vizualno evocirani potencijali su korisni u detekciji kliničkog i subkliničkog optičkog neuritisa i oni su neinvazivni način praćenja zahvaćenosti vizualnog sistema tokom kliničkog toka multiple skleroze. Uprkos nekim ograničenjima, npr. nemogućnost lokalizacije lezije, analiza vizualno evociranih potencijala uključuje dva osnovna patološka nalaza, korisna u dijagnostici: smanjenje amplitude, koja ukazuje na obim aksonalnog oštećenja i odložena latenca, koja je visoko senzitivna za fokalnu demijelinizaciju optičkih nervnih vlakana. Posle epizode optičkog neuritisa, kod pacijenata se zapaža značajno poboljšanje latence, ali je nejasno da li je to poboljšanje posledica remijelinizacije, sinaptičke plastičnosti ili nekog drugog mehanizma.

**Ključne reči:** optički neuritis; dijagnoza; evocirani potencijali, vizualni.

#### UVOD

Optički neuritis predstavlja inflamacionu leziju optičkog nerva koja može da dovede do delimičnog ili potpunog gubitka vida (1). Inflamacija može da zahvati deo unutar očne jabučice – neuropapilitis ili deo iza očne jabučice – retrobulbarni neuritis (RN). Optički neuritis (ON) može se javiti izolovano ili udružen sa multiplom sklerozom (MS) ili sa Neuromyelitis optic (NMO)-Devic's syndrome. Optički neuritis je jak prediktorni faktor za razvoj multiple skleroze i često predstavlja prvu manifestaciju ovog hroničnog demijelinizacionog procesa.

#### Patofiziologija optičkog neuritisa

O patologiji izolovanog ON se malo zna. Pojedinačni uzorci ukazuju na perivaskularnu inflamaciju limfocitima, multifokalnu demijelinizaciju i reaktivnu astrocitozu u retrobulbarnom delu nerva. Abnormalna intratekalna

#### ABSTRACT

Optic neuritis represents an inflammatory lesion of the optic nerve, which could cause visual loss. It can be a disease isolated to the optic nerve or can be associated with a more widespread demyelinating disorder of the central nervous system, such as multiple sclerosis or neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Optic neuritis is one of the strongest predictor for developing clinically definite multiple sclerosis. Visually evoked potentials are useful in the detection of clinical and subclinical optic neuritis and they are the non-invasive way of monitoring of the involvement of the visual system during the clinical course of multiple sclerosis. Despite some limitations, e.g. inability to localize lesions, analysis of the visually evoked potentials includes two main pathological findings, useful for diagnosis: the decrease in amplitudes, which indicates the extent of axonal damage, and the delayed latency, which is highly sensitive to focal demyelination of the optic nerve fibers. After an episode of optic neuritis, patients show significant improvement in latency p100, but it is unclear whether this improvement is caused by remyelination, by synaptic plasticity or some other mechanism.

**Key words:** optic neuritis; diagnosis; evoked potentials, visual.

sinteza imunoglobulin G (IgG) koja se reflektuje kao postojanje oligoklonalnih traka u likvoru nađena je kod bolesnika sa izolovanim ON što ukazuje na imunološku patofiziologiju sličnu MS. Brojne patološke studije rađene kod bolesnika sa MS, koji imaju ON, pokazuju demijelinizacione lezije u optičkom nervu slično promenama koje se javljaju u MS plakovima viđenim u mozgu, sa inflamatornim odgovorom i perivaskularnom infiltracijom T limfocita i plazma ćelija (2). NMO se prepoznaje kao posebno inflamatorno demijelinizaciono oboljenje koje se sastoji od rekurentnih ON u kombinaciji sa transverzalnim mijelitisom u bliskom vremenskom intervalu. NMO je udružen sa specifičnim IgG antitelima Aquaporin 4. Zapravo danas se NMO smatra autoimunom kanalopatijom gde se autoantitela IgG vezuju za AQP4, protein kanala za vodu (3).

Bolesnici sa optičkim neuritisom pokazuju brz oporavak posle kratkog vremena (nekoliko nedelja).

Postoji slaganje da je akutni gubitak vida rezultat inflamatornih medijatora i da je brz oporavak rezultat njihovog otklanjanja (4). Neslaganje postoji o mogućim mehanizmima koji su uključeni u dugogodišnji oporavak. Ulogu može imati plastičnost jonskih kanala natrijuma duž demijeliniziranog dela aksona (5), reorganizacija kortikalnih optičkih polja (6) ili remijelinizacija (7). Tokom oporavka posle epizode optičkog neuritisa prisutna su dva suprotna procesa u prve tri godine – s jedne strane, dominira reparativni proces remijelinizacije (jonska kanalna reorganizacija ostaje kao moguća alternativa) koji vodi ka oporavku i ima važnu ulogu u zaštiti aksona od degeneracije i, s druge strane, dalja demijelinizacija i/ili aksonalna degeneracija (7).

Postoje mišljenja da je demijelinizacija aksona CNS-a koja se javlja u MS ireverzibilna, ali sve je više neuropatoloških potvrda da se remijelinizacija javlja posle izvesnog perioda nakon epizode demijelinizacije (8). Posle inicijalne epizode destrukcije oligodendrocita i mijelina započinje tokom nekoliko nedelja i meseci preživljavanje oligodendrocita i njihovo diferenciranje od migratornih progenitora, koji počinju da proliferišu i formiraju nov mijelin.

Demijelinizacija i remijelinizacija mogu se odvijati u isto ili u različito vreme u istim lezijama, tako da manifestovanje deficita može biti određeno ravnotežom između ovih procesa. Na taj način, faktori koji stimulišu ili inhibiraju stepen proliferacije oligodendrocita i njihovu diferencijaciju mogu da utiču na remijelinizaciju.

Histopatološke studije pokazuju da lezije MS mogu da imaju različitu patogenezu kod različitih pacijenata i u različitim fazama bolesti (9). Dok se ranije verovalo da je aksonalna degeneracija prisutna samo u kasnijem toku bolesti i da je odgovorna za progresiju bolesti nedavno je pokazano da je prisutna i u akutnim lezijama. Ovo ukazuje na to da remijelinizacija može biti važna jer ujedno i sprečava degeneraciju demijelinizovanih aksona.

### ***Klinička slika optičkog neuritisa***

Klinička slika svih bolesnika sa ON predstavljena je brzim razvojem oštećenja vida na jednom ili ređe na oba oka za vreme ataka. Dishromatopsija (promena u percepciji boja) na zahvaćenom oku može biti dominantna. U skoro svim slučajevima vizuelne promene su udružene sa retrobulbarnim ili okularnim bolom koji se potencira pokretima oka. Bol može da prethodi gubitku vida. Gubitak vida se potencira povišenom temperaturom (Uhthoffov fenomen). Bolesnici sa MS mogu imati rekurentne atake ON na istom ili drugom oku. Istorija drugih neurološki tegoba sugerise dijagnozu MS. ON je prvi klinički znak multiple skleroze u 38% bolesnika dijagnostikovanih kao MS (10). Bolesnici sa NMO razvijaju teške i bilateralne forme ON i mijelitisa.

### ***Dijagnostika optičkog neuritisa***

Merenjem vizuelne aktivnosti zapažamo različite stepene smanjenja vizuelne aktivnosti: od kompletnog gubitka do blagog defekta u vidnom polju. Većina bolesnika sa smanjenjem vizuelne aktivnosti ima abnormalnu kontrastnu senzitivnost (ispitujemo Pelli-Robsonovim kartama) i kolorni vid (Ishihara kolorne tablice). Ispitivanje vidnog polja pokazuje tipično centralni skotom. U akutnom ON očno dno (Fundus) ima uredni nalaz jer je u dve trećine slučajeva ON retrobulbarni. Vremenom fundus može postati bleđi temporalno. Jedna trećina bolesnika sa ON ima otok diska (Papilitis), najčešće difuzan.

Pri ispitivanju likvora postojanje oligoklonalnih traka i povišenje IgG indeksa ide u prilog dijagnoze MS, čak i u odsustvu drugih neuroloških znakova (11). Neuromyelitis optica IgG specifična antitela Aquaporin 4 marker su za NMO i danas ulaze u kriterijume za postavljanje dijagnoze NMO (12).

Nuklearna magnetna rezonanca (MR) visoko je senzitivna i specifična za evaluaciju inflamatornih promena u optičkom nervu. Korišćenje paramagnetnog kontrasta se preporučuje za vizualizaciju inflamacije ON. Pozitivan nalaz MR-a može imati i prediktivnu ulogu za razvoj MS kod bolesnika koji imaju prvi atak ON. Longitudinalne studije koje su pratile bolesnike sa optičkim neuritisom tokom 15 godina pokazuju da 50% njih razvija definitivnu MS. Pri tome, 25% bolesnika koji nisu imali lezije na inicijalnoj MR glave posle prvog ataka ON razvili su definitivni MS u poređenju sa 72% bolesnika koji su imali jednu ili više demijelinizacionih lezija mozga prikazanu na MR (3.0 T) (13). Ukoliko uz promene na inicijalnom MR glave postoji i udruženi nalaz intratekalne sinteze IgG rizik od razvoja definitivne multiple skleroze se povećava (14).

### ***Vizuelni evocirani potencijali (VEP)***

Vizuelni evocirani potencijali (VEP) važno su sredstvo za evaluaciju bolesnika sa kliničkim i subkliničkim ON i važno neinvazivno sredstvo za monitoring zahvaćenosti vizuelnog sistema za vreme kliničkog toka multiple skleroze. Uprkos ograničenjima koja uključuju nespособnost lokalizacije lezije, analiza VEP-om govori o patološkim karakteristikama – smanjenje amplitude talasa govori o aksonalnom oštećenju, dok su produžene latence senzitivnije na demijelinizacione lezije optičkog nerva (15). Tradicionalno glavni interes elektrofiziološkog merenja kod MS fokusiran je na produženje latence talasa p100, mada ne treba zaboraviti da je gubitak aksona glavni uzrok ireverzibilnih funkcionalnih oštećenja i neurološke onesposobljenosti kod bolesnika sa MS. Senzitivnost produženja latence VEP P100 je 60–80% (16).

VEP može biti abnormalan i kod bolesnika bez istorije ON što ukazuje na subkliničko zahvatanje ON, što je razlog primene ove metode kod bolesnika sa suspektom dijagnozom MS. Tokom akutne faze ON VEP pokazuje gubitak talasa p100 koji se vremenom oporavlja, ali obično pokazuje značajno produženje latence, koja perzistira čak i posle kliničkog oporavka još mnogo godina.

U nekoliko neurofizioloških studija praćen je oporavak bolesnika nakon akutne epizode ON tokom vremena od tri godine (17). Latenca VEP progresivno se skraćuje tokom dve godine što je udruženo sa funkcionalnim oporavkom (oštrine vida i kontrastnom senzitivnošću) samo tokom prve godine, i to donekle potvrđuje ulogu remijelinizacije u oporavku nakon ON. U trećoj godini iako postoji skraćivanje latence, zapaženo je smanjenje amplitude i pogoršanje kontrastne senzitivnosti. Delimično objašnjenje za ovu disocijaciju između VEP latence i funkcionalnog oporavka može biti da je vizuelni deficit rezultat permanentnog aksonalnog gubitka posle povlačenja akutne inflamatorne faze. Podmukao proces demijelinizacije i/ili aksonalne degeneracije koji je tokom prve dve godine maskiran dominantnim procesom remijelinizacije, postaje manifestan tek nakon dve godine i više (18, 19). Često se govori o prediktivnoj ulozi evociranih potencijala pri ispitivanju bolesnika sa klinički izolovanim optičkim neuritisom u svetlu revidiranih McDonaldovih kriterijuma za dijagnozu multiple skleroze (20). Studije pokazuju da postojanje abnormalnih evociranih potencijala tokom prve epizode ON predstavlja prediktorni faktor za kliničku konverziju u multiplu sklerozu i da je senzitivniji nego inicijalni nalaz magnetne rezonance (21). Takođe, studije koje su pratile vizuelne i motorne evocirane potencijale (VEP i MEP) kod bolesnika sa relapsno-remitentnom i progresivnom formom MS, koja predstavlja danas značajan zdravstveni problem (22), ukazuju na njihovu prognostičku vrednost i ulogu u determinisanju toka ove bolesti (23). Zapravo, longitudinalna analiza podataka pokazuje da promena u evociranim potencijalima (VEP i MEP) značajno korelira sa EDSS skorom tokom dve godine.

Optički neuritis je definitivno utvrđen kao etiološki faktor koji oštećuje optički nerv i redukuje debljinu sloja retinalnih nervnih vlakana posle šest meseci (retinal nerve fiber layer RNFL) (24). Optička koherentna tomografija (OCT) utvrđena je kao senzitivna tehnika za merenje aksonalnog oštećenja posle kliničkog i subkliničkog optičkog neuritisa. Ona se koristi i kao marker aksonalnog zahvatanja unutar CNS (25). Ipak, nedavno objavljeni radovi ukazuju na to da nalazi OCT ne koreliraju sa onesposobljenošću i nemaju prognostički značaj u multiploj sklerozu, te VEP ostaje metoda koja se preporučuje za detekciju i praćenje kliničkih i subkliničkih optičkih neuritisa (26).

## ZAKLJUČAK

Vizuelni evocirani potencijali su veoma korisni za prepoznavanje pacijenata sa optičkim neuritisom kod kojih postoji veliki rizik za razvoj definitivne MS. Prepoznavanje tih bolesnika veoma je značajno za što ranije uključivanje na imunomodulatornu terapiju. Takođe, razumevanje faktora koji podstiču vremensku remijelinizaciju značajno je za buduću terapiju multiple skleroze.

## LITERATURA

1. Yang EB, Hood DC, Rodarte C, Zhang X, Odel JG, Behrens MM. Improvement in conduction velocity after optic neuritis measured with the multifocal VEP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 692–8.
2. Storch M, Lassmann H. Pathology and pathogenesis of demyelinating diseases. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 186–92.
3. Shimizu Y. Clinical features of NMO according to brain MRI findings. *Brain Nerve* 2010; 62: 933–43.
4. Compston A. Mechanisms of axonal-glia injury of the optic nerve. *Eye* 2004; 18: 1182–7.
5. Felts PA, Deerinck TJ, Ellisman MH, et al. Sodium and potassium channel immunolocalization in demyelinated and remyelinated central axon. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 154–5.
6. Werring D, Bullmore ET, Toosy AT, et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 441–9.
7. Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long term remyelination after optic neuritis: a 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001; 124: 468–79.
8. Lucchinetti CF, Rodriguez M. The controversy surrounding the pathogenesis of the multiple sclerosis lesions. *Mayo Clin Proc* 1997; 31: 665–78.
9. Lassmann H, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl): 42–6.
10. Swanson JW. Multiple sclerosis: update in diagnosis and review of prognostic factors. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 577–86.
11. Skov AG, Skov T, Frederiksen JL. Oligoclonal bands predict multiple sclerosis after optic neuritis: a literature survey. *Mult Scler* 2011; 17: 404–10.
12. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock CF, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria in neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–9.

13. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow up. *Arch Neurol* 2008; 65: 727–32.
14. Ghezzi A, Torri V, Zaffaroni M. Isolated optic neuritis and its prognosis for multiple sclerosis: a clinical and paraclinical study with evoked potentials. CSF examination and brain MRI. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 325–32.
15. Diem RD, Tschirne A, Bahr M. Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 67–70.
16. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 1999; 44 (Suppl 1): 54–62.
17. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J Neurol* 1993; 240: 489–94.
18. Halliday AM. Evoked potentials in clinical testing. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993.
19. Brusa A, Jones SJ, Kapoor R, Miller DH, Plant GT. Long-term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials. *J Neurol* 1999; 246: 776–82.
20. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for Multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
21. Simo M, Barsi P, Aranyl Z. Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria. *Mult Scler* 2008; 14: 472–8.
22. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 102–6.
23. Fuhur P, Borggreffe-Chappuis C, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2162–8.
24. Costelo F, Hodge W, Pan Y, et al Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler* 2008; 14: 893–905.
25. Costelo F, Coupland S, Hodge W, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol* 2006; 59: 963–9.
26. Naismith RT, Tutlam NT, Xu MPH, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46–52.