



Proleće/leto 2025.
37-38. broj

*Music and the brain
in health and disease:
The case of Maurice Ravel*

Novine u primeni intravenske
trombolitičke terapije

Vilsonova bolest: manje poznata
lica multisistemskog oboljenja

Karakteristike multiple skleroze
kasnog početka sa osvrtom na
modalitete lečenja

Kako se leči mijastenična kriza

Dijagnostička lumbalna punkcija



Sinapsa znanja: spojimo ideje, stvarajmo pomake

SINAPSA

SADRŽAJ

4	Revijalni rad SVET U DELOVIMA: POSTERIORNA KORTIKALNA ATROFIJA	72	Klinički asistent ukazuje KARAKTERISTIKE MULTIPLE SKLEROZE KASNOG POČETKA SA OSVRTOM NA MODALITETE LEČENJA
11	Revijalni rad NOVINE U PRIMENI INTRAVENSKE TROMBOLITIČKE TERAPIJE	84	Neurologija i umetnost <i>MUSIC AND THE BRAIN IN HEALTH AND DISEASE: THE CASE OF MAURICE RAVEL</i>
19	Granična oblast LABORATORIJSKA MEDICINA – NEURO-IMUNOLOŠKI BIOMARKERI	92	Istorija medicine VOJNA NEUROPSIHIJARIJA KROZ ISTORIJU: SEĆANJE NA DR JORDANA TASIĆA
32	Izveštaj IZVEŠTAJ SA MEĐUNARODNE KONFERENCIJE AAIC BELGRADE NEUROSCIENCE NEXT 2025	95	Doktorska disertacija GENETSKA OSNOVA FOKALNE EPILEPSIJE
34	Sistemske manifestacije neuroloških bolesti VILSONOVA BOLEST: MANJE POZNATA LICA MULTISISTEMSKOG OBOLJENJA	111	Prikaz slučaja POREMEĆAJ ČULA UKUSA, AJZAKSOV SINDROM I POLINEUROPATIJA KAO PARANEOPLASTIČKE MANIFESTACIJE MALIGNOG TIMOMA – PRIKAZ SLUČAJA
44	Kako se leči? KAKO SE LIJEČI MIJASTENIČNA KRIZA	119	Prikaz slučaja PELICEUS-MERCSBAHEROVA BOLEST
48	Repetitorijum BIOLOŠKA DEFINICIJA ALCHAJMEROVE BOLESTI I SAVREMENI KLINIČKI KRITERIJUMI ZASNOVANI NA BIOMARKERIMA	126	Sve što ste hteli da znate, a niste smeli da pitate REVIDIRANI MEKDONALDOVI KRITERIJUMI (<i>MCDONALD CRITERIA</i>) IZ 2024. GODINE ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE MULTIPLE SKLEROZE
53	Izveštaj IZVEŠTAJ SA SEMINARA KLINIČKOG NEUROLOGA	133	Dijagnostičke metode u neurologiji DIJAGNOSTIČKA LUMBALNA PUNKCIJA
55	Izveštaj IZVEŠTAJ SA VI SIMPOZIJUMA O KORTIKALNIM BOLESTIMA	140	Oglas ER-KIM
57	Da li ste znali? CREVNA MIKROBIOTA KOD OBOLELIH OD MULTIPLE SKLEROZE – ULOGA U NEUROINFLAMACIJI	141	Najava BEOGRAD U EPICENTRU NOVIH NEUROIMUNOLOŠKIH SAZNANJA
68	Da li ste znali? HORNEROV SINDROM – SKRIVENA RANA VRATA	142	Najava XXI KONGRES DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM

IMPRESUM

Izdavačka delatnost Društva neurologa Srbije, Beograd

SINAPSA	Časopis Društva neurologa Srbije Prvi broj je štampan 2012. godine.	
Urednik Urednice broja	Olivera Tamaš Smiljana Kostić Tanja Stojković	
Redakcijski odbor	Dejan Aleksić Ivo Božović Maja Budimkić Ana Kosać Srđan Ljubisavljević Nina Mazalica	Aleksandar Pantović Milutin Petrović Ana Podgorac Aleksandar Stojanov Tamara Švabić Jelena Vitković Tašić Dmitar Vlahović
Recenzenti	Vladimir S. Kostić Ranko Raičević Dragoslav Sokić	
Recenzenti broja	Ivana Basta Ivo Božović Evica Dinčić Ksenija Gebauer-Bukurov Milka Grk Dejana Jovanović Nikola Kresojević	Gorana Mandić Stojmenović Vladana Marković Vuk Milošević Aleksa Pejović Lorand Sakalaš Vesna Suknjaja
Lektor za srpski i engleski jezik	Aleksandra Mešter Trajković	
Grafički dizajn	Aniko Olah Lošonc	
Tehnička podrška	Štamparija Printex, Subotica	
	<i>Sinapsa</i> izlazi šestomesečno (dva dvobroja godišnje) u tiražu od 500 primeraka. <i>Sinapsa</i> je besplatna publikacija za stručnu javnost. Sva prava su zaštićena. Prijem rukopisa se vrši elektronski, putem imejl adrese mediji@drustvoneurologasrbije.org , naslovljeno „Rad Sinapsa“, uz napomenu u tekstu poruke za koju rubriku se šalje.	
Adresa Redakcije	Društvo neurologa Srbije Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije Doktora Subotića starijeg br. 6 11000 Beograd Poštanski fah 11129 www.drustvoneurologasrbije.org	

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд 64
ISSN 2217-9879

REVIJALNI RAD

Svet u delovima: posteriorna kortikalna atrofija

Autor: Gorana Mandić-Stojmenović^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Klinički primer

Pedesetšestogodišnja pacijentkinja, po zanimanju dečji stomatolog, dolazi na pregled zbog „problema sa vidom“. Tegobe su počele dve godine ranije i sporo su progresivne. Detaljno opisuje progresiju svojih tegoba: „Na početku, vid mi se mutio, otežalo sam prepoznavala slova, zbog čega sam imala teškoće sa čitanjem. Međutim, posebno me je zabrinulo što više nisam mogla da obavljam posao dečjeg stomatologa, jer ne razlikujem stalne od mlečnih zuba! Sada više ne prepoznam slova niti predmete koje gledam pred sobom, ali ga prepoznam kada ga uzmem u ruku, više nisam u mogućnosti da čitam, ne umem da gledam na sat, teško se snalazim u prostoru. Pamćenje mi je i dalje odlično, svega se setim“.

Pacijentkinja je u dve godine dva puta pregledana neurološki, hospitalizovana je na Odeljenju neurologije i zaključak je uvek bio isti – *sine morbo neurologico*. Pregledana je nekoliko puta i oftalmološki, kada je zaključeno da nema ni oftalmološkog oboljenja. Čak je bila upućena i psihijatru, postavljena je dijagnoza depresije i uvedena antidepresivna terapija. Dve godine od početka tegoba ponovo je pregledana oftalmološki i ovoga puta oftalmolog zaključuje: „S obzirom da pacijentkinja NE PREPOZNAJE slova ni predmete, što se ne može objasniti oftalmološkim deficitom, uputiti pacijentkinju neurologu na dalje ispitivanje“.

Detaljnim neuropsihološkim testiranjem pokazan je težak ispad u vizuoprostornom domenu, sa elementima aperceptivne vizuelne agnozije, aleksije i akalkulije. Pamćenje za nove događaje i informacije (epizodičko pamćenje), semantičko pamćenje (značenje reči, činjenice itd.), kao i nevizuelne jezičke funkcije (govor i razumevanje) su bili u potpunosti očuvani. Na snimku magnetne rezonancije (MR) glave nije bilo strukturnih lezija, ali je opisana izražena parijetookcipitalna (posteriorna) atrofija. Sindromska dijagnoza naše pacijentkinje je bila: posteriorna kortikalna atrofija (PKA). Ovaj slučaj oslikava karakterističnu „disocijaciju“ u PKA – izražene i rane vizuelne simptome u odsustvu značajnih poremećaja pamćenja, nevizuelnih jezičkih i egzekutivnih funkcija na početku bolesti.

Definicija i istorijat

Posteriorna kortikalna atrofija (PKA) predstavlja redak neurodegenerativni sindrom koji se karakteriše ranim i dominantnim vizuoprostornim, vizuoperceptivnim i ostalim „posteriornim“ kognitivnim poremećajima (apraksija, aleksija, akalkulija itd.) nastao degeneracijom parijetalnih, okcipitalnih i/ili okcipitotemporalnih kortikalnih regiona. [1] Termin PKA uveli su Benson i saradnici [2] krajem devedesetih godina prošlog veka, kako bi opisali seriju pacijenata sa ranim i progresivnim vizuelnim poremećajima u čijoj se osnovi nalazila atrofija posteriornih kortikalnih regiona. Kasnije studije sa histopatološkom osnovom [3] identifikovale su Alchajmerovu bolest (AB) kao najčešći patološki supstrat PKA, što je u literaturi dovelo do upotrebe termina biparijetalne forme ili vizuelne AB kao sinonima za PKA. [4] Između ostalog, sve veće prepoznavanje ovakvih neamnestičkih prezentacija AB (rani i dominantni simptomi u vizuelnom, egzekutivnom, bihejvioralnom ili jezičkom domenu uz relativno očuva-

no epizodično pamćenje na početku) i razumevanje da poremećaj pamćenja više nije *conditio sine qua non* AB, dovelo je do predloga [5], a potom i revizije kriterijuma za AB. [6] Tom prilikom definisani su fokalni kortikalni neamnestički sindromi prema kognitivnom poremećaju koji dominira kliničkom slikom na početku bolesti AB: vizuelni (PKA), jezički i egzekutivni/bihejvioralni. [6] Smatra se da se oko 5–15% svih slučajeva AB prezentuje upravo PKA. [1,7,8]

Značajno ređe, PKA može predstavljati deo šire kliničke slike drugih neurodegenerativnih bolesti poput demencije sa Levijevim telima (DLT), kortikobazalnog sindroma (KBS) ili prionskih bolesti (Hajdenhajnova varijanta), zbog čega se smatra da PKA treba posmatrati kao poseban entitet koji ima sopstvene dijagnostičke kriterijume. [9]

Kada počinje PKA?

Simptomi u PKA tipično počinju pre 65. godine života, uobičajeno između 50. i 65. godine. [1,10] Najveća metaanaliza [11] koja je obuhvatila 1092 pacijenta sa PKA iz 36 centara pokazala je da prosečna starost na početku bolesti iznosi 59,4 godina, odnosno da je 75% pacijenata imalo početak bolesti pre 65. godine života.

Zanimljivo je da 22–64% bolesnika sa AB ranog početka (ABrp, početak bolesti pre 65. godine života) ima neamnestičku prezentaciju bolesti u poređenju sa oko 6–12% klasične, AB kasnog početka [8,12], a da se oko 13% ABrp prezentuje upravo PKA. [12]

Rani početak, atipični simptomi poput kompleksnih vizuelnih ispada i apraksije, kao i spora progresija bolesti često dovode do lutanja i grešaka u procesu postavljanja dijagnoze PKA ili se ona prekasno postavlja (naša pacijentkinja je pregledana više puta neurološki i oftalmološki tokom dve

godine trajanja simptoma, postavljena je dijagnoza i depresije). U kohorti pacijenata sa ABrp koji su imali i neuropatološku potvrdu dijagnoze, 53% pacijenata sa neamnestičkim prezentacijama AB je pogrešno zaživotno dijagnostikovano u odnosu na 4% pacijenata sa tipičnom, amnestičkom AB. [13]

Epidemiologija i genetika PKA

Tačna prevalencija PKA još uvek nije precizno utvrđena, uglavnom zbog neprepoznavanja ovog entiteta, kao i neujednačenih kriterijuma u različitim epidemiološkim studijama. Procenjuje se da PKA čini približno 5–15% svih slučajeva AB, posebno u kohorti pacijenata sa ABrp. [1,8] Šaplo i saradnici [11] su u najvećoj multicentričnoj studiji sa PKA pokazali veću učestalost žena (60%), što je u skladu sa prethodnim nalazima manjih studija. [14]

U najvećem broju slučajeva PKA je sporadična, a do sada su opisani retki slučajevi ovog entiteta u čijoj su se osnovi nalazile patogene varijante u PSEN1, PSEN2, GRN i MAPT genu. [15] Iako je prevalencija APOE4 genotipa viša u PKA nego u opštoj populaciji, niža je nego u amnestičkoj (klasičnoj) AB, što ukazuje na slabiju povezanost APOE4 genotipa i PKA. [11,14]

Gde započinje proces degeneracije u PKA?

Specifičnu kliničku karakteristiku PKA čine rani vizuoprostorni i vizuoperceptivni ispadi uz prisustvo i ostalih „posteriornih“ kognitivnih poremećaja, poput apraksije oblačenja, aleksije, akalkulije. [16] Smatra se da vizuelni simptomi u PKA nastaju kao posledica degenerativnog oštećenja na višem nivou obrade vizuelnih informacija (iznad primarne okcipitalne kore V1), pri čemu u različitom stepenu mogu biti zahvaćeni dorzalni put (okcipito-parijetalna kora,



„GDE“ put) i ventralni put (okcipito-temporalna kora, „ŠTA“ put). [16] Dorzalni ili „GDE“ put čini *fasciculus longitudinalis superior* (SLF), koji povezuje okcipitalni i parijetalni režanj i ključan je u spacijalnoj percepciji, proceni daljine i dubine predmeta, u proceni gde se predmet nalazi u prostoru i u odnosu na druge predmete, kritičan je za korišćenje vizuelnih informacija u usmeravanju akcija (vizuelno vođene akcije, npr. hvatanje predmeta, prinošenje predmeta itd.). [17] Ventralni ili „ŠTA“ put čini *fasciculus longitudinalis inferior* (ILF), koji povezuje okcipitalni i temporalni režanj i važan je u percepciji i rekogniciji predmeta i lica. [17] U skladu sa kliničkim i neuropsihološkim karakteristikama pacijenata sa PKA, studije MR i pozitronske emisije tomografije sa fluorodeoksiglukozom (FDG-PET) pokazale su obrasce atrofije sive mase [18,19] i hipometabolizma glukoze [20], pretežno u vizuelnim asocijativnim područjima, koja obuhvataju okcipito-parijetalni i okcipito-temporalni korteks. Naša grupa [19] je između ostalog pokazala da u PKA (čak i na početku bolesti), u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih, postoji narušen integritet odnosno mikrostrukturna oštećenja bele mase koja zahvataju telo i splenijum *corpus callosum*-a, kao i SLF i ILF, dakle one puteve koji su ključni u obradi vizuelnih informacija.

Kako da prepoznamo PKA?

Na početku bolesti pacijenti simptome mogu opisivati nespecifično: da imaju utisak da vide „zamagljeno, nejasno“, što je jedan od razloga dugotrajnog lutanja u postavljanju adekvatne dijagnoze. Rano se javljaju problemi prilikom čitanja, kao posledica vizuelne dezorijentacije (nemogućnost praćenja reda teksta ili gubitak mesta na stranici), simultanagnozije (nemogućnost opažanja celine), *reverse size* fenomena (lakše čitaju mala štampana slova u odno-

su na velika usled suženja prozora vizuelne pažnje), okulomotorne apraksije (nemogućnost generisanja sakada za prelazak sa reči na reč). [21] Pacijenti se mogu žaliti na poteškoće u gledanju na analogni sat, što takođe može biti manifestacija simultanagnozije. [22] Opisuju se otežana orijentacija u prostoru, problemi prilikom vožnje; potom, neprepoznavanje predmeta, prostora, prozopagnozija, teškoće sa pronalaženjem određenog predmeta kada je više predmeta pred njima (simultanagnozija), teškoće prilikom određivanja daljine ili dubine, kao i elementi palinopsije, akinetopsije (nemogućnost da se vide predmeti u pokretu), iluzije pokreta statičnih predmeta, vizuelnih halucinacija itd. [1] Pored vizuelnih, pacijenti često ispoljavaju i ostale „posterioorne“ poremećaje, te mogu imati teškoće prilikom računanja (akalkulija), agrafiju, dezorijentaciju levo-desno, apraksiju oblačenja, ideomotornu apraksiju. Važno je napomenuti da na početku bolesti pamćenje, nevizuelne jezičke i egzekutivne funkcije ostaju relativno očuvane. [9] Naša pacijentkinja je posle dve godine trajanja bolesti imala izražene vizuelne poremećaje, nije mogla da gleda na sat, nije prepoznavala slova ni predmete, ali su epizodičko pamćenje, kao i nevizuelne jezičke funkcije, bile u potpunosti očuvane – govor je bio fluentan, gramatički ispravan, razumevanje očuvano.

Vrat ćemo se na dihotomiju obrade vizuelnih informacija i detaljnije objasniti kompleksne vizuelne poremećaje koje boje kliničku sliku PKA. Okcipitotemporalni („ŠTA“) put je ključan za percepciju i rekogniciju predmeta i lica i lezije ovog puta se nalaze u osnovi vizuelne agnozije predmeta i prozopagnozije. [16] Dijagnozu vizuelne agnozije postavljamo ukoliko postoji nemogućnost prepoznavanja predmeta vizuelnim putem, kao i očuvana sposobnost identifi-

cije tog istog predmeta taktilnim ili akustičnim putem. [23,24] Još je Hajnrih Lisauer (1861–1891) [25] opisao dve faze vizuelne rekognicije: percepciju (svesno opažanje celine sastavljene od pojedinačnih elemenata) i asocijaciju (povezivanje opaženog sa iskustvom, što opažaju daje značenje). U odnosu na to da li se lezija nalazi na nivou percepcije ili rekognicije predmeta, razlikujemo aperceptivnu i asocijativnu vizuelnu agnoziju. [23]

Aperceptivna vizuelna agnozija predstavlja oštećenje na nivou samog procesa vizuelne percepcije, odnosno pacijenti mogu videti samo osnovne komponente predmeta, ali ih ne mogu povezati u odgovarajući oblik (na primer, prilikom posete Legolandu vide samo kockice umesto zgrada, automobila itd.). [24,26] Pacijenti nemaju mogućnost da prepoznaju vizuelno prikazane predmete i slike, ne mogu da ih nacrtaju, niti da pokažu predmete koje je imenovao ispitivač. Aperceptivna agnozija podrazumeva očuvanu oštrinu vida, kao i elementarne vizuelne funkcije poput diskriminacije boja i tekstura, na osnovu kojih pacijenti mogu pretpostaviti o kom predmetu se radi. Takođe, mogu prepoznati predmete taktilno ili auditivno, kao i kada im se opiše funkcija predmeta. [23,24,26] U literaturi često nailazimo i na izraz aperceptivna *pseudoagnozija*, jer se u osnovi ovog vizuelnog poremećaja nalazi problem na nivou percepcije, koji onda onemogućava adekvatnu rekogniciju, odnosno nije poremećaj rekognicije *per se*. [27] Ovaj stav se zasniva na činjenici da pacijenti sa aperceptivnom agnozijom ne mogu da precrtaju predmete, ali ih prema sećanju dobro crtaju, a takođe prepoznaju predmet kada im se opiše njegova funkcija, što nam govori o očuvanosti uskladištenih znanja o vizuelnim aspektima predmeta. [27] Kod pacijenata sa PKA aperceptivna

agnozija se viđa mnogo češće u odnosu na asocijativnu. [27]

Asocijativna vizuelna agnozija nastaje usled prekida na nivou povezivanja vizuelne slike sa njenim značenjem – percepcija lišena značenja. Dakle, neuspeh strukturisane percepcije da aktivira mrežu „uskladištenog“ znanja o funkcionalnim, kontekstualnim i kategorijalnim karakteristikama predmeta koje bi omogućile njegovu prepoznavanje čini asocijativnu vizuelnu agnoziju. [23,26] Pacijenti neće biti u mogućnosti da imenuju, opišu i pokažu načine upotrebe predmeta uz relativno očuvanu sposobnost precrtavanja istih. Dakle, pacijent sa asocijativnom agnozijom bi u Legolandu bio u mogućnosti da vidi celu kuću ili automobil i da ih nacрта, ali ne bi znao da kaže o kom predmetu se radi niti čemu on služi. [24]

Prozopagnozija predstavlja oblik aperceptivne ili asocijativne vizuelne agnozije (u zavisnosti od toga u kojoj fazi vizuelne obrade dolazi do lezije) i podrazumeva nemogućnost prepoznavanja lica (fizionomija). [28] Pacijenti nisu u stanju da prepoznaju lica članova porodice, prijatelja, poznatih javnih ličnosti, čak ni svoje lice! Osim degenerativnog procesa koji u PKA zahvata oba okcipito-temporalna kortikalna regiona, prozopagnozija može nastati i usled jednostrane lezije desnog *gyrus fusiformis*-a i *gyrus lingualis*-a. [28]

Lezije dorzalnog ili „GDE“ puta (okcipitoparijetalni režanj) između ostalog mogu dovesti i do simultanagnozije. **Simultanagnozija** zapravo predstavlja poremećaj vizuelne pažnje, usled čega postoji nemogućnost istovremenog opažanja više vizuelnih stimulusa koji se nalaze u istom vizuelnom prostoru [29], kao i nemogućnost sagledavanja celine, iako se prepoznaju pojed-

načni delovi. Pacijenti obično vide samo jedan predmet, a nekada i samo delove jednog predmeta (elementarne karakteristike stimulusa – boja, pokret, oblik se mogu analizirati bez uticaja pažnje, ali povezivanje ovih karakteristika zahteva pažnju kako bi se predmet identifikovao i prepoznao). Pacijent nije u mogućnosti da vidi više od jednog predmeta u istom vizuelnom prostoru usled patološkog limitiranja kapaciteta i nemogućnosti održavanja vizuelne pažnje – oni fiksiraju predmet, ali ga ne vide – „gledaju, a ne vide“. [22] Ovakav poremećaj vizuelne pažnje ostavlja pacijentov svet „nezalepljenim“, scene i predmeti se percipiraju u „komadićima“ i na taj način, uprkos očuvanoj oštrini vida, čine pacijenta funkcionalno slepim. [22] Simultanagnozija je često deo Balintovog sindroma, koji nastaje kao posledica bilateralne lezije gornjeg parijetalnog lobulusa (parijetookcipitalna lezija) i čini ga još i optička ataksija (nemogućnost usmeravanja pokreta vizuelnim informacijama) i okulomotorna apraksija (nemogućnost voljnog usmeravanja pogleda prema predmetu uz očuvan okulocefalični refleks, poremećaj „vizuelnog skeniranja“). [29]

U okviru lezije „ŠTA“ puta mogu se javiti i komponente ili ređe kompletna slika Geršmanovog sindroma, koga čine agrafija, akalkulija, dezorijentacija desno-levo i agnozija prstiju. [1]

Iako su gore detaljno opisani kompleksni vizuelni poremećaji, glavna karakteristika PKA, homonimna hemianopsija, uopšte nije retka u ovom degenerativnom entitetu i viđa se u 50 do čak 100% pacijenata, ali se teško procenjuje zbog postojanja kompleksnijih poremećaja. [16]

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PKA

Na Slici 1 prikazani su trenutni klinički i neurovizuelizacioni kriterijumi za dijagnostikovanje PKA. [9] Dijagnoza PKA se postavlja na tri nivoa. Prvi nivo utvrđuje postojanje kliničko-radiološkog PKA sindroma (Slika 1), odnosno da simptomi imaju neurodegenerativnu osnovu (podmukao početak, spora progresija) i da su ispunjeni jezgrovni klinički i radiološki kriterijumi za PKA. Kako je i navedeno, radiološki kriterijumi podrazumevaju dominantno okcipito-parijetalnu ili okcipitotemporalnu atrofiju/hipometabolizam/hipoperfuziju na MR/FDG-PET/SPECT mozga, redom (Slika 2). Na drugom (sindromskom) nivou se utvrđuje da li klinička prezentacija odgovara „čistoj“ PKA (*pure* PKA) ili pacijent ispunjava jezgrovne kriterijume za PKA i još jedan neurodegenerativni sindrom (PKA-plus), npr. rekurentne, dobro formirane vizuelne halucinacije, parkinsonizam, REM poremećaj spavanja u DLT. [9] Na trećem nivou, ove sindromske kategorije se kombinuju sa prisustvom specifičnih biomarkera (patološka osnova PKA), što predstavlja dijagnozu baziranu na biomarkerima. [9] Idealno, na ovom nivou pacijentu bi bila postavljena dijagnoza PKA-AB, PKA-DLT, PCA-KBS, PKA-prion.

Definicija PKA-AB se bazira na važećim kriterijumima za AB [30], koja zahtevaju specifičan profil biomarkera – direktan (nizak β -amiloidni protein sa 42 aminokiseline ($A\beta_{42}$) u likvoru/krvu ili pozitivan amiloidni PET mozga) i indirektan dokaz beta amiloidne patologije (povišene vrednosti fosforilisanog tau proteina (P-tau) P-tau 181, P-tau 217, P-tau 231 u likvoru/krvu/ pozitivan tau PET). Međutim, dijagnostički biomarkeri su trenutno dostupni samo za AB [30] i prionsku bolest [31], zbog čega se dijagnoza PKA-DLT i PKA-KBS in vivo od-

Slika 1 – Kriterijumi za postavljanje dijagnoze PKA

Glavne kliničke karakteristike:

- ✓ Šunjajući početak i spora klinička progresija
- ✓ Naglašene i onesposobljavajuće vizuelne smetnje $\pm$ ostali posteriorni kognitivni ispadi

Kognitivni poremećaji (barem tri moraju biti prisutna):

- ✓ Poremećaj percepcije predmeta
- ✓ Simultanagnozija
- ✓ Poremećaj percepcije predmeta
- ✓ Neprepoznavanje prostora
- ✓ Okulomotorna apraksija
- ✓ Apraksija oblačenja
- ✓ Optička ataksija
- ✓ Aleksija
- ✓ Levo/desno dezorijentacija
- ✓ Akalkulija
- ✓ Apraksija ekstremiteta (nekinetička)
- ✓ Aperceptivna prozopagnozija
- ✓ Agrafija
- ✓ Homonimni ispad u vidnom polju
- ✓ Agnozija prstiju

Sve mora biti prisutno:

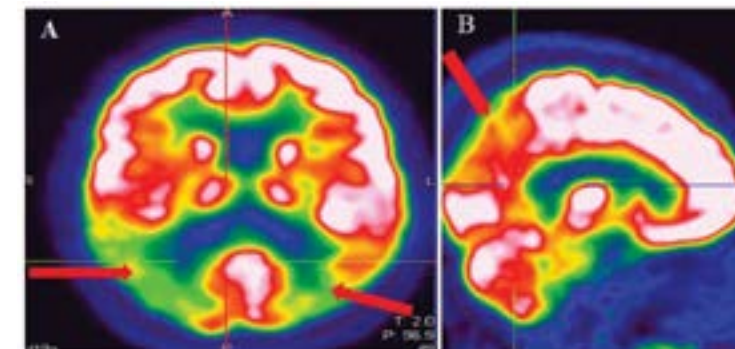
- ✓ Relativno očuvano anterogradno pamćenje
- ✓ Relativno očuvani govor i nevizuelne jezičke funkcije
- ✓ Relativno očuvane egzekutivne funkcije
- ✓ Relativno očuvano ponašanje

Neuroimidžing:

Dominantna okcipito-parijetalna ili okcipito-temporalna atrofija/hipometabolizam/hipoperfuzija na MR/FDG-PET/SPECT

Adaptirano prema: Crutch SJ et al., 2017 [9].

Slika 2 – FDG-PET mozga naše pacijentkinje sa PKA



Na aksijalnom preseku (Slika A) uočava se obostrani parijetookcipitalni hipometabolizam glukoze, izraženi je sa desne strane (prikazano strelicama), dok se na sagitalnom preseku (Slika B) uočava hipometabolizam u regionu posteriornog cingulumu.

laže do razvoja odgovarajućih biomarkera. Upotreba termina „verovatna PKA-DLT” i „verovatna PKA-KBS” u tim slučajevima može biti odgovarajuća kada su ispunjeni klinički i radiološki kriterijumi za oba degenerativna entiteta i utvrdi se negativan nalaz specifičnih AB biomarkera. [9] U najvećoj metaanalizi do sada, Šaplo i saradnici [11] su pokazali da je 94% pacijenata sa PKA imalo profil biomarkera specifičan za AB, a 80% je ispoljavalo kliničku sliku čiste PKA. Dakle, svim pacijentima koji ispunjavaju kliničke i neurovizuelizacione kriterijume za PKA, ukoliko je moguće, potrebno je uraditi i gore navedene biomarkere, jer oni čine okosnicu biološke dijagnoze AB koja se najčešće nalazi u osnovi PKA. Našoj pacijentkinji smo uradili analizu biomarkera iz likvora, koja je ukazala na profil specifičan za AB (nizak A β 42, visok T-tau, visok P-tau), te je naša konačna dijagnoza bila: sindrom posteriorne kortikalne atrofije kao neamnestičke prezentacije Alchajmerove bolesti.

Zaključak

PKA predstavlja redak sindrom nastao degeneracijom parijetalnih, temporalnih, okcipitalnih kortikalnih regiona, koga karakterišu „posteriorni” kognitivni simptomi: vizuospacijalni, vizuoperceptivni poremećaji, aleksija, apraksija, komponente Balintovog i Gerštmanovog sindroma. U osnovi ovog sindroma se najčešće nalazi patologija specifična za AB (spektar neamnestičke AB), a značajno ređe KBS, DLT, prionske bolesti.

PKA još uvek predstavlja nedovoljno prepoznat entitet (početak pre 65. godine života, atipični simptomi, spora progresija bolesti), a rana i precizna dijagnoza ovog sindroma je važna, posebno u svetlu terapije koja modifikuje tok bolesti (monoklonska anti-beta amiloidna antitela).

Literatura

- Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rosor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):170–8.
- Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol.* 1988;45(7):789–93.
- Levine DN, Lee JM, Fisher CM. The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology.* 1993;43:305–13.
- Ross SJ, Graham N, Stuart-Green L, et al. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1996;61:388–95.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734–46.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–9.
- Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, et al. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex.* 2007;43(7):835–45.
- Mendez MF. Early onset Alzheimer disease. *Neurol. Clin.* 2017;35(2):263–81.
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017;13(8):870–84.
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology.* 2004;63(7):1168–74.
- Chapleau M, Fenoglio C, Agosta F, et al. Demographic, clinical, biomarker and neuropathological correlates of posterior cortical atrophy: an international cohort study and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):168–77.
- Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early versus late onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J. Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1401–8.
- Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Vemuri P, et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):785–96.
- Schott JM, Crutch SJ, Carrasquillo MM, et al. Genetic risk factors for the posterior cortical atrophy variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2016;12:862–71.
- Li XY, Cui Y, Jing D, et al. Novel PSEN1 and PSEN2 mutations identified in sporadic early-onset Alzheimer disease and posterior cortical atrophy. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2021;35(3):208–13.
- Borruat FX. Posterior cortical atrophy: review of the recent literature. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013;12:406.
- Ungerleider LG, Haxby JV. "What" and "where" in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1994;4:157–65.
- Lehmann M, Crutch SJ, Ridgway GR, Ridha BH, Barnes J, Warrington EK, et al. Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2011;32:1466–76.
- Agosta F, Mandic-Stojmenovic G, Canu E, Stojkovic T, Imprialo F, Caso F, et al. Functional and structural brain networks

- in posterior cortical atrophy: a two-centre multiparametric MRI study. *Neuroimage Clin.* 2018;19:901–10.
- Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, Drubach DA, Senjem ML, Spychalla AJ, et al. 18F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with Lewy bodies. *J. Nucl. Med.* 2017;58:632–8.
 - Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P, Hart J, Zee D, Patel V, et al. Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Pract. Neurol.* 2015;15(1):5–13.
 - Dalrymple KA, Barton JJ, Kingstone A. A world unglued: simultanagnosia as a spatial restriction of attention. *Front. Hum. Neurosci.* 2013;7:145.
 - Álvarez R, Masjuan J. Visual agnosia. *Rev. Clin. Esp. (Barc).* 2016;216(2):85–91.
 - Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive neuroscience: the biology of the mind.* 5th ed. New York: W.W. Norton & Company; 2020:222–274.
 - Lissauer H. Ein Fall von Seelenblindheit, nebst einem Beitrag zur Theorie derselben. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1890;21:222–70.
 - Farah MJ. *Visual agnosia.* 2nd ed. Cambridge (MA): MIT Press; 2004:69–90.
 - Milner AD, Cavina-Pratesi C. Perceptual deficits of object identification: apperceptive agnosia. In: Vallar G, Coslett HB, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 151, The Parietal Lobe. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 269–86.
 - Maia da Silva MN, Millington RS, Bridge H, James-Galton M, Plant GT. Visual dysfunction in posterior cortical atrophy. *Front. Neurol.* 2017;8:389.
 - Rizzo M, Vecera SP. Psychoanatomical substrates of Bálint's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002;72(2):162–78.
 - Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al; Alzheimer's Association Workgroup. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143–69.
 - Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Pardi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanuso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):235–246.

REVIJALNI RAD

Novine u primeni intravenske trombolitičke terapije

Autor: Višnja Pađen ^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Intravenska trombolitička terapija (IVT) predstavlja okosnicu lečenja akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU) otkako je alteplaza prvi put odobrena za ovu indikaciju. Poslednjih godina zabeležen je značajan napredak u proširivanju kriterijuma za selekciju pacijenata kod kojih je indikovana njena primena, zahvaljujući novim kliničkim dokazima i zaključcima sprovedenih studija. Proširenje terapijskog vremenskog okvira zasnovano na perfuzionom deficitu verifikovanom primenom naprednih neuroimidžing tehnika, kao i uvođenje novih agenasa poput tenekteplaze, doprineli su većoj efikasnosti i boljoj selekciji pacijenata. Takođe, skorašnji objavljeni podaci daju novu perspektivu na kontroverzno područje primene IVT kod pacijenata sa blagim AIMU gde je potrebno da kliničar u donošenju odluke uravnoteži rizik od hemoragijskih komplikacija i potencijalnih koristi od lečenja primenom ove terapije. Ovaj rad daje pregled aktuelnih smernica i podataka iz literature o novinama u primeni IVT, sa ciljem, pre svega, doprinosa njene šire primene u kliničkoj praksi.

Ključne reči: akutni ishemijski moždani udar, intravenska tromboliza, novine.



Uvod

Moždani udar predstavlja jedan od glavnih nosilaca opterećenja zdravstvenih sistema u svetu, kontinuirano doprinoseći morbiditetu i mortalitetu. [1] Akutni ishemijski moždani udar (AIMU) zahteva lečenje po principima urgentne medicine i spremnost centara, te organizovanost njihovih multidisciplinarnih timova za hitan prijem i sprovođenje terapije kod ovih pacijenata. Inicijalni terapijski modalitet rekanalizacije, uveden početkom 21. veka, podrazumeva primenu intravenske trombolitičke terapije (IVT) rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena u prva 4,5 sata od pojave prvih simptoma AIMU, za koji je pokazano da smanjuje smrtnost i invaliditet za 10–30% u periodu od tri do šest meseci kod svih pacijenata sa AIMU nezavisno od etiologije. [2] Intravenska primena rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (rt-PA) se ordinira u formi podeljene doze u vidu 10% bolusa ukupne doze (0,9 mg/kg), nakon čega se ostatak leka primenjuje u vidu jednočasovne i.v. infuzije. [3] Naredni pomak predstavljalo je objavljivanje rezultata pet randomizovanih kliničkih studija tokom 2015. godine o primeni endovaskularne mehaničke trombektomije (EVT) kod pacijenata sa okluzijom velikih krvnih sudova (LVO) u prednjoj cirkulaciji, što je dovelo do daljeg unapređenja terapijskog pristupa u

lečenju AIMU. [4] U narednim godinama i dodatne studije su pokazale jasnu korist od primene EVT kod pacijenata sa LVO unutar šest sati od nastanka simptoma, a u posebnim i jasno definisanim slučajevima i unutar 24 sata, što je rezultovalo time da je, uz medikamentoznu terapiju, primena EVT postala standard kada je u pitanju lečenje pacijenata sa AIMU i okluzijom velikih krvnih sudova. [4] Međutim, činjenica da EVT može biti primenjena kod 30–40% svih pacijenata sa AIMU koji imaju LVO rezultira time da primena intravenske trombolize ostaje kamen temeljac u lečenju pacijenata sa AIMU [3,5], a zahvaljujući rezultatima iz skorašnjih studija implementirane su i nove smernice za primenu IVT.

Primena IVT u produženom prozoru

Alteplaza (rt-PA) je prvi trombolitički agens odobren od strane Uprave za hranu i lekove Sjedinjenih Američkih Država (*U.S. Food and Drug Administration* – FDA) za lečenje akutnog ishemijskog moždanog udara, sa širokom globalnom primenom i dobro dokumentovanom efikasnošću. [3,5] Studija NINDS, koja je objavljena 1995. godine i koja je obuhvatila 624 pacijenta sa AIMU, je pokazala da primena rt-PA i.v. u dozi 0,9 mg/kg unutar tri sata od nastanka tegoba značajno poboljšava funkcionalni ishod nakon tri meseca u poređenju s placebo. [6] Pacijenti lečeni rt-PA imali su najmanje 30% veću verovatnoću da imaju minimalnu ili nikakvu invalidnost nakon tri meseca u poređenju s placebo [6], što je uslovalo odobrenje njene primene za lečenje AIMU od strane FDA u Sjedinjenim Američkim Državama, a nakon toga i evropsko odobrenje. [7,8] Nadalje, studija ECASS III (studija faze III) sprovedena u Evropi ukazala je da je primena rt-PA unutar 3–4,5 sata značajno poboljšala kliničke ishode, produžavajući prozor njene primene na 4,5 sata širom sveta. [9] Danas, primena IVT

unutar 4,5 sata od pojave simptoma AIMU smatra se rutinskim vremenskim prozorom, uz neophodnost prethodne primene samo nativnog pregleda endokranijuma kompjuterizovanom tomografijom (CT), a bez potrebe za prethodnom upotrebom neke od naprednih tehnika neuroimidžinga CT perfuzije ili magnetne rezonance (MR). [10]. Međutim, ovaj striktni vremenski kriterijum isključuje razmatranje primene IVT kod pacijenata sa nepoznatim vremenom nastanka tegoba, kod onih koji se probude sa simptomima ili onih koji se jave u hitne službe nakon 4,5 sata od nastanka tegoba. [10]

Prethodnih godina, sa razvojem naprednih tehnika neuroimidžinga, došlo je do izmene pristupa u selekciji pacijenata, prelazeći sa pristupa odabira zasnovanog na vremenu na pristup zasnovan na tkivu koje potencijalno može biti spaseno. [11] Studija EPITHET i potonja metaanaliza (EXTEND + EPITHET) su pokazale da, kod selektovanih pacijenata sa perfuzijsko-difuzijskim *mismatch*-om, primena IVT unutar produženog prozora 4,5–9 sati je značajno povezana sa povećanom reperfuzijom i boljim funkcionalnim ishodom, a bez povećanog rizika od pojave ozbiljnih komplikacija. [12] Međunarodna multicentrična studija IST-3 pokazala je da primena IVT unutar šest sati poboljšava funkcionalni ishod nakon šest meseci, čak i kod pacijenata starijih od 80 godina. [13] Relevantna metaanaliza slaže se s ovim rezultatima, iako je najveća korist uočena unutar prva tri sata. [14] Studija WAKE-UP pokazala je da primena IVT kod pacijenata sa nepoznatim vremenom nastanka simptoma koji su selektovani prema DWI/FLAIR *mismatch*-u na MR endokranijuma rezultira značajno boljim funkcionalnim ishodima. [15,16] Metaanaliza studija EXTEND, ECASS4 i EPITHET potvrdila je da je primena rt-PA unu-

tar 4,5–9 sati ili kod pacijenata s moždanim udarom nakon buđenja, a nakon prethodno urađene CT perfuzije ili perfuzijsko-difuzijske MR endokranijuma koja ukazuje na spasivo moždano tkivo, bila povezana sa boljim funkcionalnim ishodima u poređenju sa placebo grupom. [17,18] Na osnovu ovih nalaza AHA/ASA smernice iz 2019. daju IIa preporuku za primenu IVT kod pacijenata sa DWI-FLAIR *mismatch*-om i nepoznatim vremenom nastanka AIMU. [19] Glavno ograničenje navedenih studija sa primenom IVT u produženom vremenskom okviru bilo je to što je većina pacijenata regrutovana pre ere trombektomije, a pacijenti sa LVO (31% u WAKE-UP i 61% u metaanalizi Kembela i saradnika [17]) u produženom vremenskom okviru bi najpre bili kandidati za primenu EVT. [3] Nadalje, primena CT perfuzije nije dovoljno senzitivna za lakunarne ili infarkte u regiji moždanog stabla, i u ovim slučajevima neuroimidžing metoda izbora za razmatranje primene IVT u produženom prozoru je perfuzijsko-difuzijska MR endokranijuma. [3]

Aktuelne preporuke Evropske organizacije za moždani udar (ESO) navode da je *osnovni uslov* za razmatranje primene IVT kod pacijenata izvan standardnog prozora trombolize, tj. kod pacijenata sa nepoznatim vremenom nastanka ili simptomima nastalim pri buđenju, da je u cilju skrininga prethodno sprovedena neka od naprednih neuroimidžing tehnika (CT perfuzija ili perfuzijsko-difuzijski MR endokranijuma). [10] Ovim tehnikama je potrebno verifikovati da su ispunjeni sledeći kriterijumi: zapremina *core*-a <70ml, odnos *perfusion/core* >1,2, *mismatch volume* >10ml. [10] Drugi uslov, kada je reč o primeni IVT u produženom prozoru, je da je reč o pacijentima kod kojih nije indikovano ili nije planirano sprovođenje mehaničke trombektomije. [10] Pacijenti koje treba razmatrati kao kandidate

za primenu IVT u produženom prozoru su oni koji su se probudili sa neurološkim deficitom, a vreme proteklo od središnje tačke spavanja < 9 sati i imaju odgovarajući CT ili MR *core/perfusion mismatch* kao i oni koji su se probudili sa deficitom a poslednji put su viđeni bez tegoba pre $\geq 4,5$ sata i kod kojih na magnetnoj rezonanci postoji DWI – FLAIR *mismatch*. [10]

Primena IVT kod blagog moždanog udara (*minor stroke*)

Lečenje blagog AIMU, obično definisanog kao NIHSS <5, ostaje područje kontroverzi, jer je potrebno da kliničar u donošenju odluke uravnoteži rizik od hemoragijskih komplikacija i potencijalnih koristi od lečenja, s obzirom na to da se neretko dogodi spontani oporavak pacijenta kao deo prirodnog toka. [3] Nekoliko randomizovanih kliničkih ispitivanja, koja su se bavila ispitivanjem primene IVT kod pacijenata sa blagim moždanim udarom, su završena. Dva klinička ispitivanja nisu uspela da pokažu koristi primene alteplaze kod blagih AIMU. [20,21] U randomizovanom, dvostruko slepom, dvostruko placebo kontrolisanom ispitivanju – PRISMS studiji – intravenska alteplaza upoređena je sa aspirinom kod pacijenata s blagim, neonesposobljavajućim AIMU (NIHSS <5) koji su se javili unutar tri sata od početka simptoma. [20] Blagi neonesposobljavajući MU je podrazumevao prisutnost simptoma kao što su: izolovana blaga afazija, izolovana lezija n.facijalisa, blaga slabost nedominantne ruke, blaga hemipareza, hemiataksija ili hemisenzorni gubitak. Sa druge strane, definicija onesposobljavajućeg blagog AIMU je podrazumevala „deficit koji bi onemogućio pacijenta da izvršava svakodnevne osnovne aktivnosti (npr. sprovođenje lične higijene ili hranjenje) ili povratak na posao“. [20] Ispitivanje je uključilo 313 pacijenata, od kojih je 156 pacijenata bilo u grupi s alteplazom i 157

u grupi sa aspirinom. Primarni ishod definisan kao povoljni funkcionalni oporavak (mRS <2) nakon 90 dana nije se razlikovao između dve studijske grupe (alteplaza 78,2%, 122/156; aspirin 81,5%, 128/157). [20] Simptomatsko intrakranijalno krvarenje (sICH) javilo se kod 3,2% pacijenata koji su primali alteplazu, dok pacijenti lečeni aspirinom nisu imali sICH. [20] Čen i saradnici su izvršili procenu primene IVT u odnosu na dvojni antiagregacionu terapiju (DAPT) u ARAMIS ispitivanju. [21] Pacijenti iz 38 kineskih bolnica s akutnim, blagim, neonesposobljavajućim MU (NIHSS ≤ 5) koji su se javili unutar 4,5 sata od početka simptoma nasumično su raspoređeni u DAPT grupu (aspirin i klopidoogrel) i grupu koja je lečena primenom IVT. Ispitivanje je obuhvatilo 719 pacijenata, od kojih je 369 dodeljeno DAPT grupi naspram 350 pacijenata lečenih alteplazom. Primarni ishod definisan kao povoljni funkcionalni oporavak (mRS <2) nakon 90 dana postignut je kod 93,8% pacijenata iz DAPT grupe i 91,4% pacijenata lečenih alteplazom (što ukazuje na neinferiornost DAPT-a sa razlikom rizika od 2,3%; 95% CI: 1,5%–6,2%). Stopa sICH bila je niska u obe grupe (0,3% DAPT grupa i 0,9% alteplaza grupa). [21] Rezultati PRISMS i ARAMIS studija su pokazali da primena alteplaze nije bila efikasnija u postizanju povoljnog funkcionalnog ishoda u poređenju sa antitrombotičnom terapijom. U nedavnoj metaanalizi i velikom sistematskom pregledu izvršeno je poređenje učinka trombolize primenom alteplaze i najboljom medicinskom terapijom kod blagog ishemijskog moždanog udara (NIHSS ≤ 5) kod preko 13.000 pacijenata. [22] Analiza je obuhvatila pacijente iz 20 studija, uključujući i tri randomizovana klinička ispitivanja, pri čemu su 4972 pacijenta primila trombolizu u poređenju sa 8425 pacijenata koji su lečeni najboljom medicinskom terapijom. Nije bilo razlika između trom-

bolize i najboljeg medicinskog tretmana u smislu poboljšanog funkcionalnog ishoda, smanjene smrtnosti ili stope ponovljenog moždanog udara. Sa druge strane, primena IVT je bila povezana sa gotovo dvostruko većom učestalošću ranog neurološkog pogoršanja (OR 1,81 [95% CI: 1,17–2,80]) i sICH (OR 7,48 [95% CI: 3,55–15,76]). [22] Rezultati objavljenih studija sugerišu da IVT ne treba rutinski primenjivati kod pacijenata sa neonesposobljavajućim blagim ishemijskim moždanim udarom. Specifične karakteristike pacijenta mogu potencijalno uticati na ovu odluku, kao što su prisustvo i lokacija LVO i da li se razmatra EVT. Međutim, autori preporučuju da proces donošenja odluke o primeni IVT pacijentima sa niskim NIHSS-om bude individualizovan i da kliničari razmotre uzdržavanje od primene IVT kod pacijenata sa neonesposobljavajućim deficitom, kao što su blagi senzorni simptomi ili blaga neinvalidirajuća slabost lica. [3]

Aktuelne preporuke Evropske organizacije za moždani udar za primenu IVT kod pacijenata sa blagim AIMU pretežno su zasnovane na preporukama eksperata. Kada je reč o pacijentima sa blagim, neonesposobljavajućim MU koji se jave unutar <4,5 sata od nastanka tegoba, ne preporučuje se primena IVT. Sa druge strane, mišljenje eksperata je da, u slučaju da je reč o pacijentima sa blagim, neonesposobljavajućim MU koji se jave unutar <4,5 sata od nastanka tegoba, a koji imaju LVO, treba primeniti IVT (šest od osam glasova eksperata „za“). Eksperti su takođe istakli da u slučaju da se inicijalno blagi AIMU u daljem toku klinički pogorša, sa produbljanjem neurološkog deficita i razvojem onesposobljavajućih simptoma, treba primeniti IVT. [10]

Tenekteplaza

Tenekteplaza (TNK) predstavlja modifikovani oblik rt-PA, razvijen kako bi imao bolje farmakološke osobine u poređenju sa alteplazom. Tenekteplaza deluje isto kao i alteplaza, katalizujući pretvaranje plazminogena u plazmin, koji razgrađuje fibrin u trombu. Međutim, ima nekoliko praktičnih i farmakoloških prednosti u odnosu na alteplazu: ima 15 puta veću specifičnost za fibrin uz bolju penetraciju tromba, te smanjeni afinitet vezivanja za inhibitor aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i duži polужivot od alteplaze i može se primeniti kao jedan bolus i.v. [3,5]. TNK-tPA se može primeniti kao intravenska injekcija u bolusu u dozi od 0,25 mg/kg u trajanju od 5–10 sekundi, što nudi veću praktičnost. [5]

Inicijalna klinička ispitivanja su testirala primenu različitih režima doziranja TNK od 0,1 mg/kg do 0,5 mg/kg. Međutim, pokazano je da je doza od 0,5 mg/kg bila povezana sa većim rizikom od hemoragije i u daljim studijama nije testirana [23], dok su pilot studije bezbednosti ukazale da se doze u rasponu od 0,1 do 0,4 mg/kg smatraju sigurnima. [23] Studija Parsonsa i saradnika iz 2012. je prva pokazala da je doza od 0,25 mg/kg superiornija u odnosu na nižu dozu TNK, kao i u odnosu na alteplazu, kada su u pitanju postizanje reperfuzije i nastanak kliničkog poboljšanja unutar 24 sata. [24] U daljem toku, nekoliko studija je ukazalo na neinferiornost 0,25 mg/kg TNK u odnosu na alteplazu u lečenju AIMU unutar vremenskog prozora od 4.5 sata: AcT studija (faza III), TRACE-2, TASTE. [18,25,26] Nadalje, metaanaliza objavljena u okviru TASTE studije je pokazala superiornost tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg u odnosu na alteplazu, sa brojem bolesnika koje treba lečiti (*number needed to treat* – NNT) = 25 da bi se postigao ishod u vidu funkcionalne nezavisnosti. [26] Kada su



u pitanju više doze tenekteplaze, studije NOR-TEST i NOR-TEST 2A nisu pokazale superiornost TNK u dozi od 0,4 mg/kg u odnosu na alteplazu kada je u pitanju postizanje funkcionalne nezavisnosti nakon 90 dana, dok je NOR-TEST 2A studija pokazala i češću pojavu sICH (21% naspram 6,7%, unadj OR 3,68 [95% CI: 1,24–10,21]; $p=0,013$). [27]

Ispitivanje tenekteplaze u postizanju rekanalizacije kod pacijenata sa LVO u vremenskom prozoru od 4,5 sata ispitivana je u dve EXTEND-IA TNK studije. [28,29] Prva je pokazala da je u grupi pacijenata lečenih tenekteplazom 0,25 mg/kg, u 22% slučajeva postignuta rana reperfuzija od >50% zahvaćene teritorije ili odsustvo tromba koji bi mogao biti ekstrahovan u poređenju sa 10% postignute rekanalizacije u grupi lečenoj alteplazom (OR 2,6 [95% CI 1,1–5,9] $p=0,02$). [28] Dodatno, pokazano je da je vreme od ulaska u bolnicu do primene leka (*door-to-needle*) bilo 10 minuta kraće u grupi pacijenata lečenih tenekteplazom. [3] Drugi deo EXTEND-IA TNK je ispitivao efekte primene tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg ili 0,4 mg/kg u grupi pacijenata sa LVO podobnih za EVT, uz pokazan postignut sličan procenat rekanalizacije u obe grupe (po 19%) aRR, 1,03 (0,66–1,61); $p=0,89$). Između dve grupe nije bilo razlike kada je u pitanju funkcionalni ishod nakon tri meseca (medijana mRS 2 naspram 2, aOR 0,96 (0,74 do 1,24); $p=0,73$), ali je u grupi TNK u dozi od 0,4 mg/kg uočen trend ka češćem nastanku sICH nego u grupi od 0,25 mg/kg (4,7% naspram 1,3%). [29] Retrospektivno ispitivanje u okviru TETRIS registra o pacijentima sa LVO koji su lečeni tenekteplazom naspram alteplaze pre primene EVT pokazala je da je funkcionalna nezavisnost nakon tri meseca bila veća u grupi pacijenata koji su primili tenekteplazu pre EVT (62,8% naspram 53,4%;

$p<0,01$). [30] Takođe, multivarijantna analiza je ukazala na veću verovatnoću dobrog funkcionalnog ishoda nakon primene tenekteplaze (OR 1,68, 95% CI: 1,15–2,48; $p<0,01$). Sa druge strane, pokazana je slična učestalost pojave sICH između grupe pacijenata koji su pre EVT lečeni tenekteplazom naspram alteplaze (2,5% naspram 3,6%; $p=0,41$). [30] Pored rezultata već objavljenih studija koje preporučuju primenu tenekteplaze u premosnoj terapiji, pre EVT, očekuje se da će tekuće studije kao što su BRIDGE-TNK, DIRECT-TNK i TRACE-V dati nove dokaze i perspektive u budućnosti. [5] Kada je reč o primeni TNK kod pacijenata sa blagim moždanim udarom, nedavno je objavljeno multicentrično ispitivanje primene trombolize s tenekteplazom u odnosu na standardnu netrombolitičku negu u prevenciji invaliditeta nakon tri meseca, kod lakšeg ishemijskog moždanog udara s dokazanom akutnom simptomatskom okluzijom (TEMPO-2). [31] Ovo ispitivanje je randomizovalo pacijente s blagim AIMU (NIHSS ≤ 5) i intrakranijalnom arterijskom okluzijom ili fokalnom perfuzionom abnormalnošću da primaju tenekteplazu od 0,25 mg/kg ili najbolju medicinsku terapiju unutar 12 sati od početka moždanog udara. Primarni ishod bio je povratak na raniji funkcionalni ishod (meren premorbidnim mRS skorom), i nije bilo razlike između grupe koja je primala tenekteplazu i grupe koja nije primala trombolitičku terapiju (71,5% naspram 74,8%, RR 0,96, 95% CI 0,88–1,04, $p=0,2882$). [31]

Dve studije su ispitivale učinak trombolize primenom tenekteplaze od 0,25 mg/kg između 4,5 i 24 sata kod pacijenata s potvrđenom LVO prednje cirkulacije (TIMELESS i TRACE-III). Pacijenti sa dokazanom LVO i perfuzionim deficitom su bili randomizovani u grupu koja je lečena tenekteplazom ili najboljom medikamentoznom

terapijom. [32,33] Rezultati TRACE III sugerišu da je primena tenekteplaze razumna kod pacijenata sa LVO i perfuzionim deficitom kod kojih nije dostupna mogućnost da se uradi mehanička trombektomija. [33] Međutim, trenutno ne postoje čvrsti dokazi koji bi podržali rutinsku upotrebu tenekteplaze nakon standardnog vremenskog okvira od 4,5 sata (bilo kao samostalni tretman ili kao premosni tretman pre trombektomije). [3,33] Studije su pokazale i finansijsku prednost tenekteplaze u poređenju s alteplazom. Retrospektivni pregled medicinskih kartona u šest bolnica u Sjedinjenim Američkim Državama tokom perioda od četiri meseca u 2022. godini pokazao je direktnu uštedu troškova za zdravstveni sistem od 209.476,80 dolara prilikom lečenja 129 pacijenata sa AIMU tenekteplazom u poređenju sa alteplazom (102 pacijenta s alteplazom i 117 pacijenata sa tenekteplazom). [34]

Iako rezultati objavljenih studija podržavaju upotrebu tenekteplaze u terapiji AIMU, njena upotreba još uvek ostaje van odobrenih indikacija u većini delova sveta, jer su za sada samo neki vodiči i zvanično uključili njenu primenu. [3] Evropska organizacija za moždani udar i Evropsko društvo za neurovaskularnu intervenciju (ESMINT) dali su preporuku za upotrebu tenekteplaze u dozi od 0,25 mg/kg (maksimalno 25 mg) i.v. bolusno kod pacijenata sa AIMU koji su pogodni za mehaničku trombektomiju i imaju LVO. Ovaj vodič takođe navodi i da je tenekteplaza prihvatljiva alternativa alteplazi kod pacijenata unutar 4,5 sata od početka simptoma. [4,10]. Australijski vodiči takođe preporučuju tenekteplazu (0,25 mg/kg, maksimalno 25 mg) kao prvu liniju kod pacijenata sa LVO koji su kandidati za trombektomiju, a može se koristiti kao alternativa alteplazi kod drugih pacijenata sa ishemijskim moždanim udarom

unutar 4,5 sata, dok prema ovom vodiču TNK nije preporučena kod kriptogenih AIMU bez vidljive okluzije i kod starijih pacijenata sa višim rizikom od krvarenja bez koristi u reperfuziji. [35] Vodič AHA/ASA preporučuje sa nivoom dokaza IIb primenu tenekteplaze kao alternative alteplazi kod pacijenata sa LVO u prednjoj cirkulaciji, koji su kandidati za trombektomiju. [19]

Zaključak

Čak i u sadašnjoj eri endovaskularne trombektomije, intravenska tromboliza ostaje okosnica lečenja AIMU zbog svoje dostupnosti i relativne lakoće primene. Otkako je intravenska alteplaza prvi put odobrena za akutni ishemijski moždani udar sredinom 1990-ih, postignut je značajan napredak u proširenju indikacija i vremenskog okvira za lečenje. Proširenje terapijskog vremenskog okvira zasnovano na perfuzionom imidžingu, kao i uvođenje novih agenasa poput tenekteplaze, doprineli su većoj efikasnosti i boljoj selekciji pacijenata. Primena naprednih tehnologija neuroimidžinga može poboljšati identifikaciju pacijenata koji ispunjavaju uslove za trombolizu, potencijalno proširujući terapijski prozor i poboljšavajući ishode. Koncept „vreme je mozak“ naglašava važnost brzog lečenja za spašavanje ishemijske penumbre. Studije su pokazale da će skraćanjem vremena do početka primene IVT za 30 minuta, dva od 100 pacijenata imati povoljniji funkcionalni ishod. [5] Odloženo lečenje može rezultirati trajnim neurološkim deficitima, što naglašava hitnost pravovremene intervencije u lečenju AIMU. Savremeni pristup podvlači važnost multidisciplinarnog delovanja, brze dijagnostike i standardizovanih protokola u urgentnim službama. Pacijenti s akutnim ishemijskim moždanim udarom pokazuju različite karakteristike, što zahteva personalizovane strategije lečenja. Iako su dosadašnji pomaci doveli do boljih kli-

ničkih ishoda, dalja istraživanja i kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika ostaju ključni za optimalnu i sigurnu primenu trombolize u svakodnevnoj praksi.

Literatura

- Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–2161.
- Turc G, Isabel C, Calvet D. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Diagn Interv. Imaging*. 2014;95(12):1129–33.
- Donaldson J, Winders J, Alamri Y, Knight D, Wu TY. The Changing Landscape of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke. *J. Clin. Med*. 2024;13(19):5826.
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur. Stroke J*. 2019;4(1):6–12.
- Lin J, Zuo W, Jin H, He Q, Chen S, Hu B, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: development and update. *Brain Commun*. 2025;7(3):fcfa164.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 1995;333(24):1581–
- Khaja AM, Grotta JC. Established treatments for acute ischaemic stroke. *Lancet*. 2007;369(9558):319–330.
- Kaste M, Thomassen L, Grond M, Hacke W, Holtås S, Lindley RL, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke: a consensus statement of the 3rd Karolinska Stroke Update, October 30–31, 2000. *Stroke*. 2001;32(11):2717–2718.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med*. 2008; 359(13):1317–1329.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur. Stroke J*. 2021;6(1):LXLII.
- Demeestere J, Wouters A, Christensen S, Lemmens R, Lansberg MG. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue. *Stroke*. 2020;51(3):1017–1024.
- Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–703.
- IST-3 collaborative group; Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RL, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun;379(9834):2352–63.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Jun;379(9834):2364–72.
- Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Nighoghossian N, Pedraza S, et al. WAKE-UP Investigators. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke*. 2017;48(3):770–773.
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N. Engl. J. Med*. 2018;379(7):611–622.
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139–147.
- Menon BK, Buck BH, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi MA, Coutts SB, et al. ACT Trial Investigators. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161–169.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418.
- Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, et al. PRISMS Investigators. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(2):156–166.
- Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, Zhang H, Wang LX, Wang WZ, et al. ARAMIS Investigators. Dual Antiplatelet Therapy vs Alteplase for Patients With Minor Nondisabling Acute Ischemic Stroke: The ARAMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(24):2135–2144.
- Zhang Y, Lv T, Nguyen TN, Wu S, Li Z, Bai X, et al. Intravenous Alteplase Versus Best Medical Therapy for Patients With Minor Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2024;55(4):883–892.
- Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, Hemmen TM; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36(3):607–12.
- Parsons M, Spratt N, Bivard A, Campbell B, Chung K, Miteff F, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012 ;366(12):1099–107.
- Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons MW, Campbell BCV, et al. TRACE-2 Investigators. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401(10377):645–654.
- Parsons MW, Yogendrakumar V, Churilov L, Garcia-Esperon C, Campbell BCV, Russell ML, et al. TASTE investigators. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(8):775–786.
- Kvistad CE, Næss H, Helleberg BH, Idicula T, Hagberg G, Nordby LM, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):511–519.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2018;378(17):1573–1582.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ, et al. Effect of Intravenous Tenecteplase Dose on Cerebral Reperfusion Before Thrombectomy in Patients With Large Vessel Occlusion Ischemic Stroke: The EXTEND-IA TNK Part 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(13):1257–1265.
- Gerschenfeld G, Smadja D, Turc G, Olindo S, Laborne FX, Yger M, et al. Functional Outcome, Recanalization, and Hemorrhage Rates After Large Vessel Occlusion Stroke Treated With Tenecteplase Before Thrombectomy. *Neurology*. 2021;97(22):e2173–e2184.
- Coutts SB, Ankolekar S, Appireddy R, Arenillas JF, Assis Z, Bailey P, et al. Tenecteplase versus standard of care for minor ischaemic stroke with proven occlusion (TEMPO-2): a randomised, open label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2024;403(10444):2597–2605.
- Xiong Y, Campbell BCV, Schwamm LH, Meng X, Jin A, Parsons MW, et al. Tenecteplase for Ischemic Stroke at 4.5 to 24 Hours without Thrombectomy. *N Engl J Med*. 2024 ;391(3):203–212.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718.
- Pace A, Wai M, Frye E. Implementation of a Tenecteplase Protocol for Treatment of Acute Ischemic Stroke in a Health System. *Innov Pharm*. 2024;15(1):10.24926/iip.v15i1.5801.
- Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management (Living Guidelines). Melbourne (AUS): Stroke Foundation; 2022. Available from: https://files.magicapp.org/guideline/f082afbb-92c6-44b7-ad51-05b3fd16e430/published_guideline_4472-8_3.pdf.

GRANIČNA OBLAST

Laboratorijska medicina – neuroimunološki biomarkeri

Autori: Marija Dušanović Pjević¹, Marko Andabaka²

¹ Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvodna razmatranja

Laboratorijska medicina predstavlja relativno novu granu u okviru medicinskih nauka, koja se formirala iz potrebe za sveobuhvatnom integracijom brojnih bazičnih biomedicinskih oblasti u jedinstveni korpus, sa ciljem da sistematično poveže nova saznanja u molekularnim istraživanjima i omogućiti njihovu praktičnu i pouzdanu primenu u kliničkoj praksi. [1,2] U užem smislu, laboratorijska medicina razvija, primenjuje i povezuje fundamentalna saznanja u polivalentnim aspektima, kao što su: biohemijski, fiziološki, imunološki, patološki i ostali molekularni procesi u ljudskom organizmu, formirajući objektivne parakliničke alate koji se mogu koristiti u dijagnostici, lečenju i praćenju terapijskog efekta, predikciji toka bolesti, kao i u kliničkim i farmakološkim istraživanjima. [1–3] Pored sveobuhvatne analize telesnih tečnosti, ćelija i tkiva, osnovni zadatak laboratorijske medicine je da dobijene rezultate interpretira i omogućiti njihovu primenu u svim klinički relevantnim okolnostima. [1,2]

U biomedicinskim naukama postoji više definicija biomarkera, ali se najčešće koristi ona koju je 2001. godine predložila Radna grupa za definisanje biomarkera: „...karakteristika koja može biti objektivno izmerena ili procenjena kao indikator nor-

malnih bioloških procesa, patogenetskih procesa i farmakoloških odgovora na primenjenu terapiju". [4] Drugim rečima, biomarkeri su definisani kao bilo koja supstanca, struktura ili proces koji mogu biti objektivno izmereni i zabeleženi tokom fizioloških, patoloških i drugih stanja u organizmu, uključujući i terapijske intervencije. [4] U odnosu na različite tehnike i metodologiju analize supstrata, postoje i različite podele biomarkera, kao što su: **elektrofiziološki biomarkeri** – elektroencefalografija (EEG), elektromioneurografija (EMNG); **slikovni biomarkeri** – magnetna rezonanca (MR), kompjuterizovana tomografija (KT), ultrazvuk (UZ); **molekularni biomarkeri** – fragmenti dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), ribonukleinske kiseline (RNK), fragmenti proteina, kao i druge signalne ili regulatorne molekule. [4–6]

U odnosu na svoje mesto u kliničkoj medicini, biomarkeri se mogu podeliti na one koji imaju prediktivnu vrednost, odnosno mogu otkriti sa visokom sigurnošću rizik za nastanak određenog patološkog stanja pre

same pojave bolesti, kao što je otkrivanje nekih patogenih mutacija u genomu. [7] Zatim, mogu služiti za otkrivanje obolelih od određenih bolesti u okviru skrininga, u najranijoj presimptomatskoj fazi, što je važno kod mnogih bolesti kada je u pitanju rana primena specifične terapije. [8] Vrednost biomarkera se ogleda u njihovoj širokoj primeni u kliničkoj praksi, pri čemu posebno mesto zauzimaju u postavljanju dijagnoze i diferencijalne dijagnostike, što danas predstavlja jedan od najčešćih aspekata njihove upotrebe. [5] Zatim, biomarkeri se mogu koristiti u procesu praćenja aktivnosti bolesti, kao i odgovora na terapiju, za analizu toka bolesti i predviđanje njenog ishoda. [5,9] Biomarkeri koji bi se konačno koristili u kliničkoj praksi trebalo bi da tokom procesa validacije zadovolje određene standarde po pitanju odnosa specifičnosti i senzitivnosti, informativnosti, neinvazivnosti, dostupnosti. [5,10] Jedan od najvažnijih parametara svakako je odnos specifičnosti i senzitivnosti, gde je specifičnost laboratorijske analize definisana kao sposobnost testa da sa sigurnošću identifikuje marker

od interesa – što je veća senzitivnost testa, to je manji broj lažno negativnih rezultata. [11] Specifičnost laboratorijske analize definisana je kao sposobnost testa da sa sigurnošću izdvoji negativne rezultate – što je veća specifičnost testa, to je manji broj lažno pozitivnih rezultata. [11] U kliničko-dijagnostičkom smislu, što je veća senzitivnost primenjenog testa, to je manja verovatnoća da se propusti stvarno pozitivan rezultat odnosno prisustvo bolesti kod osobe, a što je veća specifičnost testa, to je manja verovatnoća lažno pozitivnih rezultata, odnosno pogrešne procene da bolest postoji (Grafikon 1). [5,11]

Neuroimunološki biomarker u kliničkoj praksi – oligoklonalne trake u likvoru

Prisustvo oligoklonalnih traka u likvoru predstavlja rezultat specifičnog metodološkog postupka čija osnova obuhvata primenu izoelektričnog fokusiranja (IEF) proteina iz klase imunoglobulina G (IgG), u cilju dokazivanja intratekalne imunske aktivacije. [12–14] Proces imunske aktivacije B limfocita sa posledičnom sintezom i produkcijom imunoglobulina je vrlo heterogen, odnosno zavisi od složene interakcije signalnih molekula, celularnog receptorskog i imunogenetičkog profila i može reflektovati prisustvo brojnih patoloških stanja unutar CNS. [14] Mali broj klonova B limfocita je prisutan unutar CNS-a, pre svega u moždanim ovojnicama i mnogo manje u samom moždanom parenhimu. [13] Imunska aktivacija klonova ovih ćelija dovodi do produkcije proteina odnosno IgG koji se oslobađaju u likvoru, po tipu oligoklonalnog inflamatornog odgovora. [13]

Metodologija

Otkriće intratekalne sinteze IgG datira sa početka četrdesetih godina XX veka, dok je njihova detekcija u formi oligoklonalnih traka postignuta 1959. godine, kada su

Karher, van Sande i Louental upotrebom elektroforeze na agaroznom gelu uspeli da izdvoje različite frakcije γ -globulina iz likvora pacijenta obolelog od subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa (SSPE). [15] Godinu dana kasnije, ovi autori su izdvojili oligoklonalne trake u likvoru i kod pacijenata sa neuroluesom, tripanozomijazom i MS. [16] Do ovih značajnih otkrića došlo je zahvaljujući primeni tada relativno nove metode — elektroforeze, kojom se omogućava razdvajanje proteinskih frakcija na osnovu fizičkih svojstava kao što su veličina i električni naboj biomolekula, koji određuju njihovu brzinu migracije kroz medijum pod dejstvom električnog polja. [14–16] Ovu metodologiju jasnog razdvajanja frakcija različite veličine proteina opisao je Arne Tiselijus 1930. godine u svojoj doktorskoj disertaciji, nakon čega je nastavio da se bavi tehnikom elektroforeze, kao i ispitivanjem biofizičkih/hemijskih osobina brojnih proteina i za svoja otkrića dobio Nobelovu nagradu za hemiju 1948. godine. [16,17] Ova metodologija je nastavila da se usavršava, da bi danas u vidu IEF sa imunofiksacijom predstavljala zlatni standard za detekciju, između ostalog, i oligoklonalnih IgG traka u likvoru i serumu. [18] Osnova ove elektroforetske metode je činjenica da svaki protein ima svoju izoelektričnu tačku (pI) koja predstavlja pH vrednost, pri kojoj dati protein nije naelektrisan. [19] Prilikom primene električnog polja, proteini se kreću kroz medijum (gel) ka suprotno naelektrisanom polu električnog polja, sve dok ne dostignu pH vrednost koja odgovara njihovoj izoelektričnoj tački, gde prestaju da migriraju i „fokusiraju se” u uskim, dobro definisanim trakama. [19] Ovakva visoka rezolucija omogućava razdvajanje proteina koji se razlikuju u pI vrednosti od svega 0,02 jedinice pH. [19] Kao noseći medijum najčešće se koristi poliakrilamidni gel (PAGE-IEF),

Grafikon 1 – Odnos specifičnosti i senzitivnosti rezultata laboratorijskih ispitivanja

	Bolest postoji	Bolest ne postoji	
Rezultat testa pozitivan	Stvarno pozitivan (SP)	Lažno pozitivan (LP)	Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) $PPV = SP / (SP + LP)$
Rezultat testa negativan	Lažno negativan (LN)	Stvarno negativan (SN)	Negativna prediktivna vrednost (NPV) $NPV = SN / (LN + SN)$
	SENZITIVNOST $SP / (SP + LN)$	SPECIFIČNOST $SN / (SN + LP)$	

Preuzeto i adaptirano iz: Ziemssen T. et al., 2019 [5].

koji mora imati dovoljno velike pore kako bi se izbeglo isključenje proteina na osnovu veličine (koji za dato vreme ne bi mogli da se probiju kroz pore gela), što je posebno važno kod nekih velikih molekula, poput IgM antitela. [18,19] Nakon elektroforeze u gelu sa pH gradijentom, sledi ili direktno bojenje (npr. srebro-nitratom) ili prenos proteina na nitroceluloznu membranu i imunoblotovanje specifičnim anti-IgG antitelima. [19] Danas postoje različiti protokoli shodno komercijalno dostupnim kitovima sa različitim tehničkim rešenjima u zavisnosti od specifičnih dijagnostičkih ili istraživačkih potreba laboratorije, uključujući poluautomatizovane i automatizovane sisteme. [14,19]

Indikacije

Primena IEF proteina likvora i seruma u neurologiji najčešće je indikovana u slučajevima kada klinički postoji sumnja da se radi o imunske posredovanim bolestima CNS i perifernog nervnog sistema (PNS), zatim sistemskim imunskim oboljenjima sa afekcijom CNS, neuroinfekciji, neurodegenerativnim bolestima, paraneoplastičnim procesima. [14,18]

Interpretacija rezultata

Rezultat se koristi prevashodno kao dijagnostički biomarker i kao objektivni pokazatelj postojanja intratekalne imunske aktivacije. [14] Analiza se sprovodi istovremeno na uzorcima seruma i likvora istog pacijenta, kako bi se razlikovale trake prisutne isključivo u likvoru – što ukazuje na intratekalnu sintezu imunoglobulina – od onih koje potiču iz sistemske produkcije i nalaze se u serumu. [14,18] Postoji ukupno pet mogućih nalaza nakon klasične IEF procedure, čiji opis i interpretacija su prikazani u Tabeli 1.

Tabela 1 – Interpretacija nalaza izoelektričnog fokusiranja likvora i seruma

TIP odgovora	Interpretacija nalaza
1	Odsustvo oligoklonalnih traka u likvoru i serumu. Normalan nalaz.
2	Pozitivne oligoklonalne trake u likvoru, odsutne u serumu. Nalaz ukazuje na intratekalnu imunske aktivaciju (intratekalnu sintezu IgG).
3	Pozitivne oligoklonalne trake u likvoru i pozitivne oligoklonalne trake u serumu (u manjem broju u odnosu na likvor). Nalaz sugeriše intratekalnu imunske aktivaciju (intratekalnu sintezu IgG).
4	Pozitivne oligoklonalne trake u likvoru i u serumu istog broja, intenziteta i nivoa – „efekat ogledala”. Nalaz ukazuje na sistemsku imunske aktivaciju, odnosno ekstratekalnu sintezu IgG sa posledičnim „prelivanjem” iz seruma u likvor.
5	Tri do pet IgG traka u likvoru i serumu čiji crtež odgovara monoklonskim IgG trakama. Nalaz ukazuje na monoklonsku IgG gamopatiju.

Preuzeto i adaptirano iz: Carta S, et al., 2022 [14].

Klinički značaj

Primena metode IEF likvora i seruma ima vrlo važan dijagnostički značaj kada je u pitanju MS, gde se prisustvo IgG oligoklonalnih traka u likvoru smatra dokazom temporalne diseminacije ove bolesti, što je prepoznato i u aktuelno važećim dijagnostičkim kriterijumima za postavljanje dijagnoze MS. [20] Prisustvo dve ili više oligoklonalnih traka u likvoru, uz normalan nalaz u paralelno analiziranom serumu pacijenta-

ta, smatra se pozitivnim oligoklonalnim intratekalnim odgovorom u MS (Slika 1). [21]

Slika 1 – Pozitivan nalaz oligoklonalnih traka u likvoru, serum normalan. Tip (obrazac) 1 odgovora.



Ljubaznošću prof. dr Jelene Drulović

U zavisnosti od različitih studija, pozitivan oligoklonalni odgovor sreće se kod većine pacijenata sa MS, odnosno u 90–95% obolelih. [14,22] Nedavno je pokazano da dijagnostička senzitivnost oligoklonalnih traka u likvoru kod obolelih od MS čini prosečno 85%, a da dijagnostička specifičnost ove metode u proseku iznosi 92%. [23] Sa diferencijalno dijagnostičkog aspekta, važno je napomenuti da se pozitivne oligoklonalne IgG trake u likvoru pored kod MS, sreću i kod brojnih drugih imunske posredovanih neuroloških bolesti, neuroinfekcija i ostalih oboljenja sa zahvatanjem CNS i PNS, u prvom redu: NMOSB, encefalitisa, mijelitisa, kao i sistemskih bolesti i stanja sa afekcijom nervnog sistema, kao što su: neurolupus, neurosarkoidoza, neuroborelioza, neurolues, Morbus Behcet, neurovaskulitisi, neoplastični, paraneoplastični sindromi i druge bolesti. [14,18] U diferencijalno dijagnostičkom razmatranju treba napomenuti da su oligoklonalne trake u likvoru prisutne kod oko 20% pacijenata sa NMOSB, uglavnom tokom relapsa bolesti, kao i da je taj nalaz često tranzijentan. [24]

Prednosti metode

Osnovne prednosti IEF obuhvataju postojanje izuzetno visoke rezolucije prilikom razdvajanja proteinskih izoformi (posebno prilikom upotrebe automatizovanih sistema za analizu), dobro ustanovljeni i standardizovani protokoli, vrlo visoka senzi-

tivnost metode po ispitivanim proteinskim frakcijama, dostupnost (osnovne) opreme. [18,19]

Nedostaci metode

Uzorkovanje supstrata za analizu (likvor) zahteva sprovođenje lumbalne punkcije, što ovu metodu čini invazivnom. Vremenski je zahtevna procedura (u zavisnosti od tipa tehnološkog procesa). [18,19] Potreba za posebno edukovanim kadrom, često prisustvo artefakata, što otežava interpretaciju dobijenih rezultata, kao i subjektivnost u očitavanju rezultata interindividualno (ukoliko se ne koriste automatizovani sistemi za očitavanje), niža specifičnost u razlikovanju brojnih patoloških stanja unutar CNS koja se manifestuju pozitivnim intratekalnim oligoklonalnim odgovorom. [18,19]

Neuroimunološki biomarker u kliničkoj praksi – antitela na akvaporin 4

Akvaporini predstavljaju familiju ubikvitarnih transmembranskih proteina sa dominantnom ulogom kanala koji regulišu transport molekula vode kroz ćelijske membrane, po čemu su i dobili naziv. [25,26] Do sada je opisano i definisano postojanje ukupno 13 strukturno i funkcionalno uglavnom sličnih proteina podeljenih u tri subfamilije: klasični akvaporini, akvagliceroporini i superakvaporini, čija distribucija se razlikuje u odnosu na različite ćelije i tkiva u organizmu čoveka i drugih sisara. [25,26] Humani akvaporin 4 (AQP4) pripada subfamiliji klasičnih akvaporina i predstavlja najzastupljeniji tip vodenog kanala unutar CNS-a, gde je u najvećoj meri eksprimiran na stopalastim produžecima astrocita. [26,27] S obzirom na svoju blisku povezanost sa strukturama krvno-moždane barijere, AQP4 ima vrlo važnu ulogu u raznim fiziološkim procesima, čini deo glimfatičkog sistema i, svakako, predstavlja važan reaktivni mehanizam u brojnim

neuropatološkim stanjima.[25,28] Važno je istaći da proteini AQP4, pored opšte strukture i organizacije u vidu monomera, pokazuju i određene specifične karakteristike, koje odgovaraju kompleksnim molekularnim aranžmanima višeg reda, u smislu da formiraju ortogonalne nizove tetramera za koje je pokazano da su važan supstrat za patogene autoantitela u NMOSB (posebno homotetrameri M23 izoforme AQP4). [27]

Metodologija

Ključno otkriće koje je obeležilo razumevanje etiopatogeneze NMOSB je otkriće specifičnih autoantitela, kada su Vanda Lenon i saradnici sa Klinike Mejo (Mayo Clinic) 2004. godine identifikovali antitela, odnosno imunoglobuline klase G u serumu obolelih osoba, a godinu dana kasnije pokazali su da se radi o vrlo specifičnim antitelima usmerenim prema epitopima vodenih transmembranskih kanala – akvaporina tip 4 (AQP4-IgG). [29,30] Time je zaključeno da se radi o molekularnom biomarkeru neuro-mijelitis optika, zbog čega je značaj ovih antitela istaknut i u aktuelno važećim dijagnostičkim kriterijumima koji definišu pacijente sa seropozitivnom i seronegativnom formom bolesti. [31] Od momenta otkrivanja AQP4-IgG i njihovog definisanja kao dijagnostičkog biomarkera u NMOSB pa do danas, upotrebljavane su različite metodologije testiranja u procesu dijagnostičke i diferencijalno dijagnostičke eksploracije. [32,33] Postoji više modifikacija eseja u detekciji AQP4-IgG, ali se oni suštinski baziraju na šest osnovnih metodoloških principa: ELISA test (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), tehnika indirektno imuno fluorescencije (IIF), radioimunoprecipitacioni esej (*Radio-immunoprecipitation Assay* – RIPA), fluorescentna imunoprecipitacija (*Fluorescence Immunoprecipitation Assay* – FIPA) kao i posebne metode ćelijskog eseja (*Cell Based Assay* – CBA; *Flow-Cytometry*

Activated Cells Sorting – FACS). [32] Jedan od prvih testova za detekciju serumskih AQP4-IgG u rutinskoj kliničkoj praksi bio je ELISA test. Ovaj test se zasniva na detekciji i kvantifikaciji biomolekula od interesa (u ovom slučaju, IgG antitela na AQP4) pomoću specifičnih anti IgG antitela za koje je vezan enzim. Reakcija ovog enzima sa dodatnim supstratom dovodi do reakcije koja se može objektivizovati i meriti. [32] Senzitivnost ELISA testa procenjena je na 64% u zavisnosti od literature, dok je specifičnost u opsegu od 96,6% do 100%. [32,34] Zbog ovako visoke varijabilnosti parametara senzitivnosti i specifičnosti različitih imunoenzimskih eseja primena ELISA testova se više ne preporučuje za detekciju serumskih AQP4-IgG u procesu dijagnostičke i diferencijalno dijagnostičke eksploracije. [31,32] Zbog svojih prednosti, kao što su niska cena testiranja, dostupnost i rasprostranjenost metode, ELISA test je ipak zadržao određeni stepen primene i do danas, nije u potpunosti napušten u kliničkoj praksi. [35] Metodologija IIF zasniva se na ispitivanju AQP4-IgG koja se potencijalno nalaze u serumu pacijenata i koja se prilikom delovanja na supstrat (preparat tkiva mozga miša ili primata) vezuju za AQP4 proteine, a potom se dodaju fluorescentno obeležena antihumana antitela koja prepoznaju za supstrat vezana AQP4-IgG, a rezultat se analizira pod fluorescentnim mikroskopom. [32] Senzitivnost i specifičnost ove metode, u različitim studijama, procenjene su na 40–78,0%, odnosno 97,10–100%. [32,36] Metode RIPA i FIPA su najređe korišćene u kliničkoj praksi zbog svoje kompleksnosti i tehničkih zahteva (RIPA primenjuje radioaktivne obeleživače), a dostupne studije ukazuju na nižu senzitivnost (RIPA 56,8%; FIPA 48,7%) u odnosu nadruge eseje za detekciju AQP4-IgG. [32,36] Detekcija AQP4-IgG primenom CBA metode može biti dvojaka. Prvi vid ove metode

suštinski koristi principe IIF, (na komercijalno dostupnom biočipu nalaze se fiksirane ćelije sa eksprimiranim humanim AQP4 proteinima pune dužine – *fixed CBA assay*), a detekcija serumskih AQP4-IgG se vrši pomoću dodavanja fluorescentno obeleženih antihumanih antitela i reakcija se posmatra pomoću fluorescentnog mikroskopa. [36–39] Drugi vid CBA metode predstavlja savremenu, automatizovanu i vrlo preciznu molekularnu analizu, koja se zasniva na primeni posebno kultivisanih ćelija sa transfekcijom AQP4 proteina, a rezultati reakcije sa ispitivanim serumskim AQP4-IgG se mogu očitavati automatski, pomoću protočne citometrije (*live CBA assay*, FACS), kada se može izvršiti i vrlo pouzdano određivanje titra antitela u ispitivanom serumu. [33,39,40] Različite studije su pokazale da se senzitivnost CBA metoda za detekciju AQP4-IgG u NMOSB kreće do 96,7% dok specifičnost iznosi gotovo 100%. [32,33] Na osnovu svega navedenog, danas se preporučuje upravo primena CBA u kliničkoj praksi, kada je u pitanju postavljanje dijagnoze seropozitivne forme NMOSB. [24,31–33]

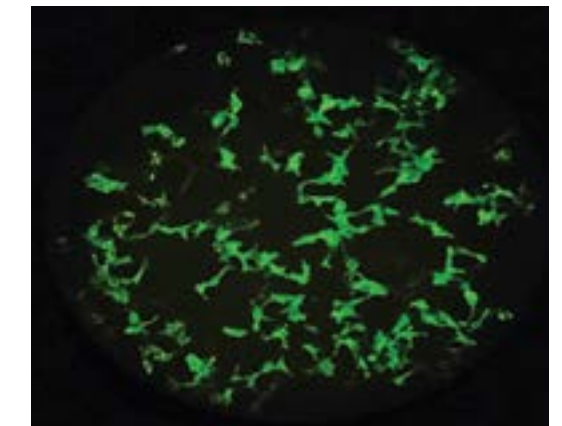
Indikacije

Detekcija serumskih AQP4-IgG vrši se kada klinička slika i/ili rezultati slikovnih studija ukazuju da se kod osobe radi o NMOSB, zatim u procesu diferencijalno dijagnostičke eksploracije, posebno u odnosu na MS i druge demijelinizacione bolesti. [24,31]

Interpretacija rezultata

Očitavanje rezultata zavisi od tipa metodologije koja je primenjena u procesu analize supstrata. Najčešće se radi o *fixed CBA* metodi sa upotrebom fluorescentne mikroskopije (kvalitativna analiza), kada se izdvajaju pozitivni slučajevi u odnosu na pozitivnu i negativnu kontrolu (Slika 2). [24,33]

Slika 2 – Pozitivan nalaz AQP4-IgG, *fixed CBA*



(Pozitivna i negativna kontrola nisu prikazane.)

Upotreba FACS, pored kvalitativne, omogućava i preciznu kvantitativnu procenu sa određivanjem titra autoantitela u ispitivanom supstratu, što se postiže softverskom podrškom automatizovanih sistema analize. [33] Jasno pozitivan titar zavisi od granične vrednosti primenjenog eseja.

Klinički značaj

Detekcija AQP4-IgG u serumu predstavlja dijagnostički molekularni biomarker seropozitivne forme NMOSB, prema aktuelno važećim dijagnostičkim kriterijumima. [31] U slučaju negativnog nalaza kod osobe sa kliničkom prezentacijom simptoma i znakova, i rezultatima dopunskih ispitivanja (MR) koji snažno sugerišu NMOSB, potrebno je, pored diferencijalno dijagnostičkih aspekata i seronegativne forme bolesti, razmotriti i nekoliko kliničko-laboratorijskih mogućnosti. [24,31] Dakle, potrebno je uzeti u obzir metodologiju testiranja (preporučuju se metode CBA), zatim da li je ispoštovan tehnički prijem uzorka (pravilna obrada i skladištenje, vreme proteklo od uzorkovanja do analize), eventualne devijacije laboratorijskog protokola, da li je krv uzorkovana nakon/tokom primene određenih terapijskih modaliteta (intravenska prime-



na visokih doza kortikosteroida, metode plazmafereze, imunosupresivna terapija i slično), što može uticati na pojavu lažno negativnog rezultata (retko). [24] Za sada ne postoje jasne smernice posle kog vremenskog perioda, a nakon primene nespecifične akutne imunosupresivne terapije i negativnog rezultata serumskih antitela, treba ponoviti analizu. [24] Ono što se svakako savetuje je uzorkovanje krvi pre započinjanja bilo kakve terapije. [24] Pojedini autori preporučuju da bi bilo idealno retestirati i sve seropozitivne slučajeve NMOSB primenom različite metodologije u odnosu na inicijalnu, kako bi se potvrdio pozitivni rezultat, ili, u slučaju da takve metode nisu dostupne, ponoviti analizu iz jednog vremenski odvojenog uzorka seruma. [24] U skladu sa tim, preporuke ističu da bi retestiranje u cilju praćenja serostatusa trebalo obaviti i kod svih prethodno seronegativnih pacijenata kod kojih klinička slika ukazuje na mogućnost da se radi o NMOSB, uz posebnu napomenu da bi testiranje trebalo raditi u periodu kada nije primenjivana specifična imunomodulatorna ili imunosupresivna terapija, kao i u momentu relapsa bolesti, kako bi se povećala mogućnost detekcije AQP4-IgG. [24,41] Ove preporuke ne impliciraju nedostatak metodologije testiranja (CBA), već ukazuju na potencijalnu dinamiku bioloških faktora (pojava ili nestanak specifičnih autoantitela u različitim okolnostima kod iste osobe – remisija, relaps, primena terapije). [24] Klinički značaj pouzdane detekcije serumskih AQP4-IgG kao dijagnostičkog molekularnog biomarkera ogleda se i u činjenici da ova antitela istovremeno predstavljaju i biomarker terapijske indikacije, budući da su određeni lekovi registrovani upravo za AQP4-IgG seropozitivnu formu NMOSB. U tom kontekstu, periodično retestiranje pacijenata sa seronegativnom formom bolesti ima za cilj pravovremeno prepoznavanje

potencijalne serokonverzije, čime se obezbeđuje optimalna dijagnostička i terapijska strategija. [24,41] Iako studije pokazuju da je stopa konverzije od seronegativnog u seropozitivni status niska (oko 1% tokom višegodišnjeg praćenja), taj podatak ne umanjuje značaj reevaluacije kod klinički suspektih slučajeva, posebno u svetlu mogućih promena imunološkog profila tokom trajanja bolesti. [42] Vremenski okvir retestiranja serumskih antitela nije preciziran, ali svakako bi trebalo da obuhvati period od šest do 12 meseci, ili u slučaju pojave relapsa bolesti neposredno pre primene akutne terapije. [24,41] U klinički nejasnim slučajevima postavlja se pitanje testiranja AQP4-IgG u likvoru kod pacijenata sa prethodno negativnim nalazom antitela u serumu. [24] Treba istaći da aktuelno važeći dijagnostički kriterijumi za NMOSB prepoznaju samo nalaz AQP4-IgG u krvi, kao dijagnostički biomarker seropozitivne forme bolesti. [31] Rezultati dosadašnjih istraživanja vezanih za patogenetske i patofiziološke mehanizme NMOSB u većini slučajeva podržavaju hipotezu da se u seropozitivnoj formi bolesti imunska aktivacija i produkcija specifičnih AQP4-IgG dešavaju ekstratekalno, a da se potom, u uslovima disfunkcije krvno-moždane barijere, inflamatorni proces „preliva“ u CNS, gde dolazi do reakcije antigen-antitela sa svim posledničnim molekularnim i celularnim imunopatogenetskim mehanizmima. [24,43] Tome u prilog govore i mnogo češće pozitivni nalazi u serumu obolelih u odnosu na likvor (u fazi remisije bolesti), niži titar antitela u likvoru u odnosu na serum kod istih pacijenata, kao i činjenica da su kod nekih osoba u serumu jasno detektovani AQP4-IgG mesecima, pa i godinama pre pojave klinički i radiološki manifestnog NMOSB. [24,31,44] Imajući sve navedeno u vidu, kao i da analiza likvora zahteva invazivnu proceduru uzorkovanja,

aktuelno važeći dijagnostički kriterijumi nalažu da se za postavljanje dijagnoze seropozitivne forme NMOSB moraju detektovati antitela klase IgG prema AQP4 u krvi (serumu) pacijenata. [31] U retkim slučajevima, kliničko-laboratorijske okolnosti mogu opravdati i paralelnu analizu likvora, ukoliko se tokom prethodne analize seruma (obično metodom fixed CBA) pojavi nekonkluzivan nalaz, koji ne može sa sigurnošću isključiti ili potvrditi pozitivan rezultat na AQP4-IgG usled postojanja artefakata (obično nespecifično vezanih molekula na fiksirani ćelijski supstrat). [24,44] U tom slučaju može se pokušati i sa analizom likvora, kako bi se izbegao molekularni hiperdiverzitet ispitivanog seruma. [24] U još ređim slučajevima, opisano je postojanje izolovano pozitivnih AQP4-IgG u likvoru, uz negativan nalaz u serumu, čiji značaj za sada nije jasan, posebno zato što nedostaju adekvatne studije koje bi procenile dijagnostičku vrednost takvih rezultata. [24] Prema tome, u nejasnim slučajevima preporučuje se konsultacija specijaliste laboratorijske medicine u cilju odabira i/ili modifikacije određene metode kako bi se povećala specifičnost i senzitivnost testa, a samim tim i mogućnost detekcije AQP4-IgG u serumu pacijenata, čime bi se ispunili važeći formalni dijagnostički zahtevi. [31]

Prednosti metode

Kada su u pitanju preporučene metode za dijagnostičku analizu (CBA), prednosti *fixed* CBA odnose se na lakšu standardizaciju koja je obuhvaćena i komercijalno dostupnim validiranim testovima i protokolima, veću dostupnost i familijarnost upotrebe IIF i fluorescentne mikroskopije. [24] Prednosti *live* CBA ogledaju se u dobijanju objektivnih parametara analize (rezultata), nešto većoj specifičnosti i mogućnosti preciznog određivanja titra antitela. [24]

Nedostaci metode

Primena fluorescentne mikroskopije za očitavanje rezultata je subjektivna metoda i zahteva poznavanje relevantnih modaliteta nalaza u odnosu na pozitivne i negativne kontrole. [39] Kada je u pitanju *live* CBA (FACS), protokoli za sprovođenje ove metode su kompleksni, zahtevaju dosta vremena (više dana), posebno obučeni kadar, kao i posebnu tehničku opremljenost, uključujući sisteme za kultivaciju ćelija, zbog čega nije dostupna većini kliničkih laboratorija. [40,45]

Neuroimunološki biomarker u kliničkoj praksi – antitela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein

Mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG) predstavlja kompozitni makromolekul mijelinskog omotača (oligodendrocita), sa još uvek nedovoljno razjašnjenim fiziološkim ulogama (moguća funkcija adhezionog, signalnog, regulatornog molekula i ćelijskog receptora). [46,47] Smatra se da MOG najkasnije dostiže punu ekspresiju u CNS, te može služiti kao potencijalni biomarker humane neuromaturacije. [47] Brojne eksperimentalne studije su ukazale i na značajan imunogeni potencijal (encefalitogeni protein), dok je u kliničkoj medicini prepoznat kao imunodominantni supstrat za vezivanje patogenih autoantitela IgG klase (MOG-IgG), što dovodi do pojave kliničkih i radioloških manifestacija koje odgovaraju demijelinizacionim poremećajima CNS. [47] Zahvaljujući izdvajanju MOG-IgG, omogućeno je usmeravanje daljih patogenetskih istraživanja u odnosu na kliničke, radiološke i druge karakteristike, što je rezultiralo pretpostavkom da se radi o posebnom entitetu u čijoj biološkoj osnovi se nalazi antitelima indukovana oligodendrociropatija. [47] Sintaza svih ovih saznanja dovela je do formiranja internacionalnog Panela, koji je 2023. godine pred-

ložio kriterijume za postavljanje dijagnoze bolesti udružene sa antitelima prema MOG (*MOG antibody-associated disease* – MOG-AD), sugerišući da se radi o posebnom kliničkom entitetu posredovanim antitelima prema komponentama MOG koja su definisana i okarakterisana kao molekularni dijagnostički biomarker bolesti. [48]

Metodologija

Aktuelno predloženi dijagnostički kriterijumi za MOGAD naglašavaju da je za postavljanje dijagnoze ove bolesti neophodna detekcija MOG-IgG u serumu pacijenata, što čini obavezni kriterijum koji mora biti ispunjen primenom adekvatne laboratorijske metode. [48] Kao jedina visokospecifična i senzitivna laboratorijska metoda izbora u detekciji serumskih MOG-IgG označena je CBA. [48] Senzitivnost i specifičnost CBA metode u detekciji MOG-IgG iznosila je 74,6–89,1% odnosno 93,3–100%, uz činjenicu da je unutar primene CBA metodologije postignut najveći stepen interlaboratorijske podudarnosti rezultata od 90–96% (posebno pri višim vrednostima titra antitela). [49,50] Tehnike CBA se ne razlikuju od onih koje se koriste u detekciji AQP4-IgG (*fixed CBA*, *live CBA*), osim što se kao antigenski supstrat u testiranju umesto AQP4 koristi rekombinantni humani MOG pune dužine. [48] Pojedine studije ističu nešto veću senzitivnost *live CBA* u detekciji MOG-IgG u odnosu na *fixed CBA*. [49,50] Kako se u dijagnostičkim kriterijumima za MOGAD ističe važnost određivanja titra MOG-IgG, onda tu prednost svakako ima *live CBA* (FACS), jer omogućava precizno merenje titra ovih antitela, dok *fixed CBA* to može postići samo unapred definisanim razblaženjima seruma semikvantitativno. [49]

Indikacije

Testiranje na MOG-IgG treba uraditi kod svih pacijenata kod kojih klinički, radiološ-

ki i drugi nalazi sugerišu da se radi o MOG-AD-u, tokom procesa diferencijalno dijagnostičke evaluacije demijelinizacionih oboljenja CNS-a. [24,48]

Interpretacija rezultata

Očitavanje rezultata se vrši na identičan način kao kod analize AQP4-IgG, u zavisnosti da li se koristi IIF (mikroskopija) ili automatizovani *live CBA*. Međutim, za razliku od postavljanja dijagnoze seropozitivne forme NMOSB, gde je dovoljna kvalitativna potvrda CBA metodom (bez određivanja titra antitela), za dijagnozu MOGAD-a ističe se važnost titra, koji se može odrediti semikvantitativno upotrebom *fixed CBA* (1:10, 1:100, 1:1000 itd.) ili upotrebom *live CBA* (titar, odnos protočne citometrije i slično). [48]

Klinički značaj

Detekcija MOG-IgG je obavezan kriterijum u dijagnozi MOGAD-a, što zahteva analizu ovih antitela u svim klinički relevantnim okolnostima. [48] Posebno je važno naglasiti da aktuelne preporuke ističu da MOG-IgG treba testirati samo kod onih pacijenata kod kojih se na osnovu kliničke i/ili radiološke prezentacije (uz prethodno isključivanje češćih diferencijalno dijagnostičkih entiteta), očekuje da će imati jasno pozitivan nalaz. [44,48] Testiranje na MOG-IgG kod pacijenata sa jasnim nalazima koji idu u prilog postojanja MS ili kod AQP4-IgG seropozitivnih formi NMOSB, smatra se klinički potpuno neopravdanim. [48] Uvažavajući sve aspekte kliničko-radioloških sličnosti i preklapanja u spektru ispoljavanja demijelinizacionih bolesti CNS-a, primena rutinskog testiranja MOG-IgG kao *screening* metode se ne preporučuje. [44,48] Jedan od razloga svakako je vezan za činjenicu da je primećena koegzistencijalna pozitivnost serumskih MOG-IgG (obično u niskom titru) sa drugim specifičnim antitelima, ili kod pacijenata

koji u potpunosti ispunjavaju dijagnostičke kriterijume za MS ili NMOSB. [48] Dualna seropozitivnost na AQP4-IgG i MOG-IgG kod iste osobe sreće se prilikom neselektivnog testiranja, što može imati vrlo negativne posledice po klinički ishod tog pacijenta, bilo zbog nekonkluzivnog rezultata od strane laboratorije, gubljenja dragocenog vremena na ponavljanje analiza i preispitivanje protokola, pa sve do grešaka u postavljanju dijagnoze i terapijskom pristupu. [44,48] U ovakvim slučajevima, koji su retki, postoje preporuke da se odredi titar AQP4-IgG kao i titar MOG-IgG iz istog uzorka seruma, i ukoliko pacijent klinički i radiološki ispunjava kriterijume za AQP4-IgG seropozitivni NMOSB, a ujedno ima nizak titar MOG-IgG (što je i najčešće slučaj), onda treba ostati pri dijagnozi NMOSB. [31,48] Time se još jednom ističe važnost diferencijalno dijagnostičke evaluacije sa prethodnim isključivanjem relevantnijih i češćih dijagnoza. [24,48] Kod onih osoba kod kojih klinički i radiološki nalazi ukazuju na mogući NMOSB sa jasno negativnim AQP4-IgG, potrebno je obavezno uraditi testiranje na MOG-IgG, jer je pokazano da oko 20–30% ovih pacijenata ima pozitivan nalaz, kada je moguće postaviti dijagnozu MOGAD-a, dok kod onih sa negativnim rezultatom, uz korelaciju sa kliničko-radiološkim nalazima, dijagnoza može odgovarati seronegativnom NMOSB. [24,31,48] Sa druge strane, pokazano je da oko 1–2 % pacijenata sa dijagnozom MS ima pozitivna MOG-IgG (u niskom titru), što može imati negativne posledice po ishod MS i terapijske greške kod takvih pacijenata usled pogrešne interpretacije ovakvog nalaza, što opet snažno govori protiv neselektivnog testiranja. [48] Iz tog razloga, kao i opšte kompleksnosti diferencijalno dijagnostičke evaluacije, kriterijumi za MOGAD su istakli važnost određivanja titra serumskih MOG-IgG u odnosu na primenje-

nu metodu testiranja. [48] Dakle, sugerise se sprovođenje analize iz seruma kod svih pacijenata sa jasnim indikacijama za testiranje na prisustvo MOG-IgG, kada se dijagnostička vrednost postiže dobijanjem jasno pozitivnog rezultata primenom *live CBA* ili titrom koji je $\geq 1:100$ primenom *fixed CBA*. [48] U ovom slučaju nisu potrebni drugi suportivni klinički ili radiološki kriterijumi, jer između ostalog, što je viši titar, to je veća verovatnoća da osoba ima MOGAD (pozitivna prediktivna vrednost i veća interlaboratorijska podudarnost). [48] Ukoliko je rezultat MOG-IgG u serumu niskopozitivan primenom *live CBA* (ispod granične vrednosti za jasno pozitivni rezultat prema tipu upotrebljenog esaja), ili je titar ovih antitela u opsegu $\geq 1:10$ i $< 1:100$ za *fixed CBA*, onda se zahteva prisustvo i dodatnih podržavajućih kliničkih i/ili radioloških dijagnostičkih kriterijuma (što je slučaj i prilikom kvalitativne CBA analize kojom se ne može određivati titar antitela), uz negativan nalaz serumskih AQP4-IgG u oba slučaja. [48] Kada kliničko-radiološki i drugi nalazi sugerišu da se kod osobe radi o MOGAD-u, a da je rezultat MOG-IgG u serumu negativan primenom adekvatne metode, potrebno je razmotriti sve kliničko-laboratorijske aspekte kao i kod analize AQP4-IgG. [48] Ovo podrazumeva, pored diferencijalno dijagnostičkih razmatranja, adekvatno obavljanu preanalitičku pripremu, uključujući uzorkovanje krvi u adekvatnom momentu (pre primene imunosupresivne terapije ili tehnika plazmafereze), ili bar tri meseca nakon primene ovakvih terapijskih postupaka, uzorkovanje tokom kliničkog pogoršanja kada se povećava verovatnoća detekcije autoantitela. [48] Međutim, za razliku od AQP4-IgG seropozitivne forme NMOSB, dijagnostički kriterijumi za MOGAD prepoznaju mogućnost da MOG-IgG budu negativna u serumu ali pozitivna u likvoru (primenom metode CBA), ali su i tada po-

trebni dopunski suportivni klinički i/ili radiološki kriterijumi, uključujući i obaveznu stavku koja podrazumeva negativan nalaz serumskih AQP4-IgG i to u slučajevima koji kliničko-radiološki sugerišu MOGAD. [31,48] Rutinsko paralelno testiranje MOG-IgG u serumu i likvoru, kao i testiranje samo u likvoru (niža senzitivnost, invazivna procedura uzorkovanja) se ne preporučuju. [48]

Prednosti metode

Kada je u pitanju postavljanje dijagnoze MOGAD-a, primena metoda CBA ima prednost zbog visoke senzitivnosti, specifičnosti, dok je primena *fixed CBA* tehnika svakako pristupačnija u kliničkim laboratorijama, koje su familijarne sa primenom IIF i mikroskopijom. [24]

Nedostaci metode

Kako je pokazana nešto bolja senzitivnost *live CBA* i kako se sugerise primena ove tehnike, to zahteva posebno kvalifikovan kadar, procedura je vremenski zahtevna, potrebna je dobra tehnička opremljenost laboratorije, uključujući i sisteme za kultivisanje ćelija. [49,50] Semikvantitativno određivanje titra MOG-IgG u serumu primenom *fixed CBA* je vremenski vrlo zahtevno (potrebno je napraviti sukcesivna razblaženja pozitivnih uzoraka) i predstavlja subjektivnu metodu. [49,50]

Pored ovih jasno prepoznatih i izdvojenih molekularnih markera, postoje biomarkeri koji su manje specifični jer reflektuju patofiziološke mehanizme koji leže u osnovi neuroinflamacije kao opšteg fenomena. [5,23] U pokušaju da se veliki broj pojedinačnih molekularnih biomarkera izdvojenih u procesima bazičnih istraživanja neuroinflamacije validiraju kao klinički relevantni i upotrebljivi biomarkeri, sve češće se analizira odnos njihove senzitivnosti i specifičnosti kada se primenjuju zajed-

no u vidu panela, koji obuhvataju različiti broj molekula uz analizu njihove dinamike kroz vreme, ili u odnosu na druge telesne tečnosti i kompartmente, zatim rezultate ostalih parakliničkih ispitivanja ili odgovora na primenjenu terapiju. [5,51,52]

Imajući sve navedeno u vidu, postavlja se pitanje šta predstavlja idealan molekularni biomarker u neuroinflamatornim bolestima.

Dakle, idealni molekularni biomarker bi trebalo da se ponaša po sistemu binarnosti, odnosno da je prisutan kod obolelih od specifične bolesti, a odsutan kod zdravih osoba, ili onih koji tu bolest nemaju. [51,52] Takođe, vrednosti ovakvog biomarkera bi trebalo da rastu ili opadaju u slučaju egzacerbacije ili remisije bolesti. [51] Idealan molekularni biomarker bi trebalo da je maksimalno neinvazivan, a to se pre svega odnosi na proceduru uzorkovanja, pa tako na primer lumbalna punkcija predstavlja invazivnu proceduru, venepunkcija manje invazivnu, a uzorkovanje salive neinvazivnu proceduru. [5,51,52] Jedan od najvažnijih parametara idealnog molekularnog biomarkera svakako jeste preciznost rezultata, odnosno dovoljna specifičnost i senzitivnost metode, potom konkluzivan, informativan i komparabilan rezultat. [5,51] Važno je da su tehnologije za analizu uzoraka dostupne, brze i lake za upotrebu, što se ogleda u odnosu koristi metode i njene cene. [5,51]

U ovom momentu možemo zaključiti da postojeći molekularni (mono)biomarkeri, odnosno ustanovljeni biomarkeri koji se rutinski koriste u kliničkoj praksi, ipak nisu toliko brojni i mogu biti opterećeni različitim stepenom pouzdanosti, u odnosu na primenjenu metodologiju. Zato se sve više teži ka integraciji i grupisanju molekula od interesa stvaranjem panela, uz primenu

najsavremenijih bioinformatičkih i tehnoloških performansi, u kombinaciji sa različitim pristupima istraživanja u eri (multi) omika, a sve u cilju pronalaženja idealnih setova molekularnih biomarkera koji bi omogućili individualni pristup kako u prevenciji, dijagnozi, tako i u lečenju i praćenju obolelih od specifičnih bolesti, što predstavlja osnovni personalizovani mehanizam, u čemu poseban značaj ima polje laboratorijske medicine.

Literatura

1. Lippi G, Plebani M. A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020;58(8):1171.
2. Greaves RF, Kricka L, Gruson D, Martin H, Ferrari M, Bernardini S. Emerging technology: a definition for laboratory medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2022;61(1):33–36.
3. Pearson LN, Schmidt RL. Adoption of Evidence-Based Medicine in Clinical Laboratory Science: A Survey of the Prevalence of Systematic and Narrative Reviews. *Lab Med.* 2019;50(3):223–228.
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69(3):89–95.
5. Ziemssen T, Akgün K, Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation.* 2019;16(1):272.
6. Pomp L, Jeneson JAL, van der Pol WL, Bartels B. Electrophysiological and Imaging Biomarkers to Evaluate Exercise Training in Patients with Neuromuscular Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2023;12(21):6834.
7. Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, Hillis AE, Knopman DS, Ljubenov PA, et al. Frontotemporal lobar degeneration. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023 Aug 10;9(1):40.
8. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Czlonkowska A, Warner TT. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2021 Oct;92(10):1053–1061.
9. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021 Aug;20(8):653–670.
10. Sahab ZJ, Semaan SM, Sang QX. Methodology and applications of disease biomarker identification in human serum. *Biomark. Insights.* 2007;2:21–43.
11. Simon R. Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for Predictive Biomarkers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107(8):djv153.
12. Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann. Clin. Biochem.* 1990;27(5):436–443.
13. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch. Neurol.* 2005;62(6):865–870.
14. Carta S, Ferraro D, Ferrari S, Briani C, Mariotto S. Oligoclonal bands: clinical utility and interpretation cues. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2022;59(6):391–404.

15. Karcher D, Van Sande M, Lowenthal A. Micro-electrophoresis in agar gel of proteins of the cerebrospinal fluid and Central nervous system. *J. Neurochem.* 1959;4(2):135–140.
16. Holmøy T. The discovery of oligoclonal bands: a 50-year anniversary. *Eur. Neurol.* 2009;62(5):311–315.
17. Putnam FW. Alpha-, beta-, gamma-globulin – Arne Tiselius and the advent of electrophoresis. *Perspect Biol Med.* 1993;36(3):323–37.
18. Willis MD, Kreft KL, Dancey B. Oligoclonal bands. *Pract. Neurol.* 2024 Sep 13;24(5):400–406.
19. Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT, editors. *Tietz Textbook of Laboratory Medicine.* 7th ed. St. Louis: Elsevier; 2023.
20. 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):162–173.
21. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J. Neuroimmunol.* 2006 Nov;180(1-2):17–28.
22. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013 Aug;84(8):909–14.
23. Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler.* 2023 Feb;29(2):169–181.
24. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Gighiliber K, et al. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J. Neurol.* 2023 Jul;270(7):3341–3368.
25. Zelenina M. Regulation of brain aquaporins. *Neurochem. Int.* 2010;57(4):468–88.
26. Li S, Li C, Wang W. Molecular aspects of aquaporins. *Vitam. Horm.* 2020;113:129–81.
27. Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Fallier-Becker P, Noell S, Mack AF. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles. *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* 2011;287:1–41.
28. Huber VJ, Igarashi H, Ueki S, Kwee IL, Nakada T. Aquaporin-4 facilitator TGN-073 promotes interstitial fluid circulation within the blood-brain barrier MRI study. *Neuroreport.* 2018;29(9):697–703.
29. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 Dec 11–17;364(9451):2106–12.
30. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* 2005 Aug 15;202(4):473–7.
31. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85(2):177–89.
32. Waters PJ, Pittock SJ, Bennett JL, Jarius S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Evaluation of aquaporin-4 antibody assays. *Clin. Exp. Neuroimmunol.* 2014;5(3):290–303.
33. Redenbaugh V, Montalvo M, Sechi E, Buciu M, Fryer JP, McKeon A, et al. Diagnostic value of aquaporin-4-IgG live cell based assay in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2021;7(4):20552173211052656.
34. Tampoia M, Abbracciavento L, Barberio G, Fabris M, Bizzaro N. Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine, Italy.

A new M23-based ELISA assay for anti-aquaporin 4 autoantibodies: diagnostic accuracy and clinical correlation. *Auto Immun. Highlights*. 2019;10(1):5.

35. Williams JP, Abbatemarco JR, Galli JJ, Rodenbeck SJ, Peterson LK, Haven TR, et al. Aquaporin-4 Autoantibody Detection by ELISA: A Retrospective Characterization of a Commonly Used Assay. *Mult. Scler. Int.* 2021;2021:8692328.

36. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult. Scler.* 2009;15(10):1153–63.

37. Kim YJ, Jung SW, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J. Clin. Lab. Anal.* 2012;26(3):184–9.

38. Im K, Mareninov S, Diaz MFP, Yong WH. An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. *Methods Mol. Biol.* 2019;1897:299–311.

39. Liu C, Zhu M, Wang Y. Human Serum Anti-aquaporin-4 Immunoglobulin G Detection by Cell-based Assay. *J. Vis. Exp.* 2019;(146).

40. Fryer J, Lennon V, Pittock S, Jenkins SM, Fallier-Becker P, Clardy SL, et al. AQP4 Autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2014; 1(1):e11.

41. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol.* 2014;176(2):149–64.

42. Majed M, Sanchez CV, Bennett JL, Fryer J, Mulligan MD, Redenbaugh V, et al. Alterations in aquaporin-4-IgG serostatus in 986 patients: a laboratory-based longitudinal analysis. *Ann. Neurol.* 2023.

43. Siriratnam P, Huda S, Butzkueven H, van der Walt A, Jokubaitis V, Monif M. A comprehensive review of the advances in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Autoimmun. Rev.* 2023 Dec;22(12):103465.

44. Cacciaguerra L, Flanagan EP. Updates in NMOSD and MOGAD Diagnosis and Treatment: A Tale of Two Central Nervous System Autoimmune Inflammatory Disorders. *Neurol. Clin.* 2024;42(1):77–114.

45. Selliah N, Eck S, Green C, Oldaker T, Stewart J, Vitaliti A, et al. Flow Cytometry Method Validation Protocols. *Curr. Protoc. Cytom.* 2019;87(1):e53.

46. Johns TG, Bernard CC. The structure and function of myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J. Neurochem.* 1999;72(1):1–9.

47. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2019;15(2):89–102.

48. Banwell B, Bennett JL, Marignier R, Kim HJ, Brilot F, Flanagan EP, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):268–282.

49. Gastaldi M, Scanzin S, Jarius S, Wildeman B, Zardini E, Malucci G, et al. Cell-based assays for the detection of MOG antibodies: a comparative study. *J. Neurol.* 2020;267(12):3555–3564.

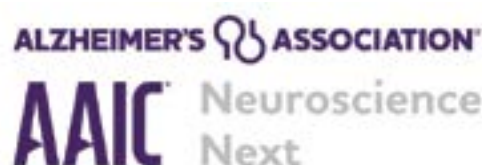
50. Reindl M, Schanda K, Woodhall M, Tea F, Ramanathan S, Sagen J, et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020;7(2):e674.

51. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):113–26.

52. Paul A, Comabella M, Gandhi R. Biomarkers in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019 Mar 1;9(3):a029058.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa međunarodne konferencije AAIC Belgrade Neuroscience Next 2025



Sa zadovoljstvom izveštavamo da je i ove godine, po drugi put zaredom, uspešno održana konferencija *Belgrade Neuroscience Next*. Skup je održan 27. februara u prostorijama Dekanata Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a zajednički su ga organizovali Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu i Društvo za neuro-nauke, pod pokroviteljstvom Alchajmerove asocijacije. Organizatori skupa su bili prof. Elka Stefanova i dr sc. Ana Marjanović. Konferencija je istovremeno održavana u više zemalja širom sveta, uključujući Sjedinjene Američke Države, Čile, Španiju, Nigeriju, Brazil, Argentinu, Kamerun, Keniju i Grčku. Naša lokalna manifestacija uključivala je jedno plenarno predavanje i šest predavanja po pozivu, u kojima su predstavljena najnovija istraživanja iz oblasti neuro-nauka.

Konferenciju su otvorile prof. Elka Stefanova i dr Ivana Bjelobaba, potpredsednica Srpskog društva za neuronauke. Nakon uvodnih reči, prof. Stefanova predstavila je ISTAART (*The Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment*), ističući ciljeve ove organizacije i mogućnosti koje nudi svojim članovima.

Uvodno plenarno predavanje održao je prof. Matijas Šreter (*Matthias Schroeter*) sa Instituta Maks Plank Univerziteta u Lajpcigu pod nazivom: „Budućnost predikcije demencije uz pomoć pretrage podataka i veštačke inteligencije – da li je spremna za kliničku praksu?” U izlaganju je predstavio inovativne pristupe primene veštačke inteligencije u kliničkom radu, nakon čega je usledila interaktivna sesija pitanja i odgovora. Potom su usledila tri onlajn predavanja kolega iz Hrvatske:

- prof. Ivane Munitić sa Fakulteta za biotehnologiju i razvoj lekova Univerziteta u Zagrebu govorila je na temu „Sadašnjost i budućnost ciljanog delovanja na imunitet u neurodegenerativnim bolestima”;

- prof. Silve Katušić Hećimović sa Instituta „Ruđer Bošković” izlagala je na temu „Šta sledi dalje u istraživanju neurodegenerativnih bolesti”;

- prof. Vladimira Vuletić sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Rijeci sa predavanjem „Budućnost lečenja Alchajmerove bolesti povezano sa mikrobiomom”.

Ova izlaganja prikazala su najnovija saznanja u istraživanju neurodegenerativnih bolesti, sa posebnim osvrtom na Alchajmerovu bolest. Prvi deo sesije zaključen je predavanjem prof. Šime Mehrabijan (Shima Mehrabian) sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Sofiji pod nazivom „Budućnost tačnih biomarkera u neurodegenerativnim bolestima”.

Nakon prve sesije izlaganja, usledila je poster sesija u kojoj su mladi istraživači predstavili svoje najnovije rezultate iz oblasti neuronauka.



Drugi deo skupa započeo je predavanjem prof. Nataše Dragašević Mišković sa Klinike za neurologiju UKCS na temu „Recesivne ataksije kasnog početka”, nakon čega je usledila prva sesija kratkih usmenih prezentacija mladih istraživača. U ovom delu konferencije organizovan je i okrugli sto na temu izazova sa kojima se suočavaju istraživači na početku karijere, uz interaktivnu razmenu iskustava između mladih i iskusnijih kolega, koji su davali savete i pružali podršku za dalji profesionalni razvoj.

Na samom kraju konferencije, dr sc. Ana Marjanović iz Laboratorije za genetičku i molekularnu dijagnostiku neuroloških bolesti Klinike za neurologiju UKCS održala je predavanje na temu „Pleotropija C9orf72 ekspanzija u neurodegenerativnim bolestima”, nakon čega je usledila druga sesija kratkih usmenih izlaganja, ovoga puta od strane iskusnijih istraživača.

Tokom celokupnog skupa predstavljena su istraživanja u vezi sa patogeneom Alchajmerove bolesti, frontotemporalne demencije, Parkinsonove bolesti, kao i osnovna istraživanja u oblasti neuronauka. Kako su većinu učesnika činili mladi istraživači, skup je predstavljao jedinstvenu priliku za umrežavanje, razmenu iskustava i ostvarivanje potencijalnih saradnji među istraživačima i laboratorijama. Učesnici su imali priliku da čuju renomirane međunarodne predavače i učestvuju u živim diskusijama nakon svake sesije.

Nakon još jedne uspešne konferencije, cilj organizatora u narednom periodu biće širenje mreže saradnje na zemlje Zapadnog Balkana, sa težnjom ka izgradnji snažne regionalne platforme za razmenu znanja i inovacija u oblasti neuronauka. Poseban značaj ovom skupu dala je i zvanična podrška Alchajmerove asocijacije, kao i akreditacija od strane Zdravstvenog saveta Srbije, koji je konferenciju prepoznao kao međunarodni naučni događaj.

Ana Marjanović,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

SISTEMSKE MANIFESTACIJE NEUROLOŠKIH BOLESTI

Vilsonova bolest: manje poznata lica multisistemskog oboljenja

Autor: Aleksandra Tomić Pešić¹

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Semjuel Aleksander Kinir Vilson, Amerikanac koji je radio u Velikoj Britaniji, je prvi opisao **progresivnu lentikularnu degeneraciju** 1912. godine, a ova bolest je kasnije po njemu dobila ime. Vilson je opisao četiri slučaja retke, familijarne, progresivne i fatalne bolesti mladih pacijenata koja se manifestovala nevoljnim pokretima, spastičnošću, disfagijom, dizatrijom i psihičkim simptomima. Osim navedenih kliničkih manifestacija, bolest se karakterisala i bilateralnim razmekšanjem lentikularnih jedara i cirozom jetre. Vilson je zabeležio da bolest nastaje zbog toksina koji je u vezi sa cirozom jetre. Mnogi su pre i posle Vilsona svojim zapažanjima i istraživanjima doprineli opisu i razumevanju bolesti. [1]

Vilsonova bolest (VB) spada u retke bolesti. Incidencija VB se kreće od 1:30.000 do 1:50.000, uz značajno veću stopu učestalosti u određenim područjima koja karakteriše visoka stopa konsangviniteta. Pretpostavlja se da prevalencija VB iznosi oko 30 na milion stanovnika, sa učestalošću heterozigotnih nosilaca mutacije od oko 1:90 do 1:150. Vilsonova bolest je verovatno prisutna u većini, ako ne i u svim populacijama. [2,3]

Cilj ovog teksta je da predstavi heterogenost kliničkog ispoljavanja, sa akcentom na neneurološke i brojne sistemske manifestacije

koje mogu biti posledica **direktnog toksičnog dejstva bakra, oksidativnog stresa, hepatičkog oštećenja ili se mogu javiti kao komplikacija hronične terapije**. Neki od ovih simptoma mogu biti blagi ili supklinički, tako da su često zanemareni. [4,6] Ipak, osim hepatičkih i neuroloških simptoma, važno je razmišljati i prepoznati druge, ređe, ali značajne kliničke manifestacije koje mogu ukazati na dijagnozu VB.

Genetika Vilsonove bolesti

Vilsonova bolest je nasledno oboljenje sa recesivnom transmisijom i velikom genetskom i kliničkom heterogenošću. Gen za VB se nalazi na dugom kraku 13. hromozoma i kodira bakar-transportujuću adenozin trifosfatazu (ATP7B) P tipa koja je membranski, bakar-vezujući protein, eksprimiran primarno u jetri. Gen se sastoji od 21 egzona. [7] Do danas je identifikovano i opisano više od 500 različitih mutacija u genu za VB. Molekularni defekt uključuje *missense* i *nonsense* mutacije, delecije i insercije. [5,8]

ATP7B protein ima dvostruku ulogu u ćelijama: 1) Biosintetska uloga: protein ATP7B se nalazi unutar trans-Goldžijeve mreže u hepatocitima i omogućava transport bakra kroz membrane ove organele sa posledičnom ugradnjom bakra u apoceruloplazmin, koji zatim formira ceruloplazmin; 2) Transportna uloga: u uslovima povećanog nivoa bakra u hepatocitima, ATP7B se redistribuiru do citoplazmatskih vezikula, gde omogućava transport bakra u žučne kanale. Koja funkcija ATP7B proteina će dominirati zavisi od koncentracije bakra [7,9]

Patofiziološka osnova poremećaja metabolizma bakra

Značaj bakra u ljudskom metabolizmu je veliki, s obzirom da je kofaktor ključnih metaboličkih enzima koji su uključeni u respiraciju, biosintezu neurotransmitera, detok-

sikaciju radikala, metabolizam gvožđa i mnoge druge fiziološke procese. Prosečan dnevni unos je između 1 i 3 mg, i to je količina koja je organizmu potrebna. Višak bakra se kod zdravih osoba eliminiše putem žuči kroz feces, dok se zbog genetske greške obolelih od VB pojavljuje dnevni višak bakra, koji organizam nije sposoban da izluči. [5]

Disfunkcionalan ATP7B ne može da izvrši ugradnju bakra u apoceruloplazmin, što dovodi do smanjenog nivoa ceruloplazmina u krvi. Oštećenje ekskretorne funkcije ATP7B proteina vodi ka postepenom povećanju nivoa bakra u jetri, a zatim, kada se kapacitet za skladištenje iscrpi, bakar se oslobađa iz jetre i akumulira u drugim organima (kornei, mozgu, bubrezima itd.). Oštećenje ATP7B proteina i jetre mogu uticati i na akumulaciju drugih metala, kao što su gvožđe i mangan u mozgu obolelih od VB, doprinoseći tako simptomima. Dakle, metabolički poremećaj u VB je zasnovan na narušenoj ekskreciji i nagomilavanju bakra u različitim strukturama organizma, sa posledičnom disfunkcijom zahvaćenih organa. [9]

Toksični efekti bakra u organizmu

Pretpostavljeni mehanizmi toksičnog dejstva bakra se zasnivaju na mehanizmu oksidativnog oštećenja ili na vezivanju bakra za određene enzime i inhibiciju njihove funkcije. Bakar je posebno štetan kada je prisutan kao slobodan. Oko 90% bakra u krvi je kovalentno vezano za ceruloplazmin, dok je preostalih 10% slobodno, labavo vezano za albumine i druge proteine. Takođe, u svim tipovima ćelija postoji značajan depo slobodnog bakra, čiji deo je vezan za metalotioneine. [10]

Depoziti toksičnog bakra akumuliraju se u različitim organima. U mozgu obolelih od

VB bakar se ne nagomilava homogeno, već su određene strukture selektivno zahvaćene. Putamen, globus palidus i nukleus kaudatus su neobično osetljivi na bakar. Pored bazalnih ganglija, degenerativne promene su prisutne i u okolnim strukturama – kapsuli interni, talamusu, supthalmičkom i crvenom jedru. U moždanom stablu se javljaju atrofija i gubitak bele mase, ponekad sa slikom centralne pontine mijelinolize. Oštećenje mijelina je deo spektra promena, a nekada može biti tako ekstenzivno da podseća na demijelinizaciju bolesti. [11]

Pored jetre i mozga, veoma visok sadržaj bakra pronađen je u bubrezima, srcu i koštanoj tkivu kod obolelih od VB. Simptomi mogu biti posledica direktne toksičnosti bakra, oksidativnog stresa, kao i posledica otkazivanja jetre ili tretmana protiv bakra. [3,12]

Klinička prezentacija Vilsonove bolesti
Iako je osnovni patogenetski defekt VB u hepatobilijarnom sistemu, posledice hepatičkog nakupljanja bakra zahvataju brojne sisteme, dovodeći do oštećenja različitih tkiva. Ovo je veoma važno, s obzirom da je terapija najuspešnija u početnoj fazi bolesti, a da otkrivanje homozigotnih članova

porodice u presimptomatskoj fazi i pravovremeno započinjanje terapije mogu sprečiti razvoj simptoma. Prema inicijalnim i dominantnim manifestacijama, forma bolesti se može klasifikovati kao hepatička, neurološka, psihijatrijska ili mešovita (Slika 1). [3,13,14]

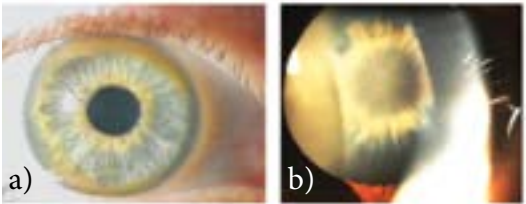
Očni poremećaji

Opis pigmentovanog kornealnog prstena od strane Kajzera i Flajšera prethodio je Vilsonovom radu skoro čitavu deceniju. Iako Kinir Vilson u svom detaljnom, originalnom opisu bolesti ne zapaža ovu promenu, Flajšer 1912. godine konačno dovodi u vezu kornealni prsten sa VB. [15]

Kajzer-Flajšerov (KF) prsten formiraju depoziti bakra u Descemetovoj membrani. Iako depoziti bakra postoje u čitavoj korneji, jedino se u Descemetovoj membrani formira sumpor-bakarni kompleks koji postaje vidljiv slit lampom ili, ređe, golim okom. KF prsten je skoro uvek bilateralan, mada je opisana i unilateralna formacija. Ne dovodi do poremećaja vida. Boja prstena može biti zlatna, preko braon, do zelene, tako da ga je teško uočiti kod osoba sa irisom braon boje. Depoziti bakra prvo postaju vidljivi na gornjem polu korneje („između 10 i 2 časa”), a zatim i na donjem

polu, sa postepenim popunjavanjem medijalnih i lateralnih delova. Debljina prstena može biti od 1 do 3 mm (Slika 2a). KF prsten je prisutan kod skoro svih bolesnika sa neurološkom i psihijatrijskom formom VB, tj. u 99% slučajeva, odnosno kod 70–90% u slučaju hepatičke forme bolesti. Može izostati kod bolesnika sa asimptomatskom, odnosno hepatičnom formom bolesti. U retkim slučajevima, KF prsten može biti izolovani znak VB. [3,6]

Slika 2 – Očni znaci Vilsonove bolesti



a) Kajzer-Flajšerov prsten; b) „Suncokret” katarakta.

Iako je jedan od najvažnijih dijagnostičkih znakova, KF prsten nije patognomoničan za VB i može biti prisutan i u drugim slučajevima holestatske bolesti jetre, kao što su primarna bilijarna ciroza, autoimuni hepatitis i intrahepatičnaolestaza udružena sa prolongiranim parenteralnom ishranom. [6]

Druga klasična oftalmološka manifestacija VB je katarakta u obliku suncokreta (*sunflower* katarakta), koja je prvi put opisana od strane Simerlinga i Olofa 1922. godine. Ovaj tip katarakte može se videti kod oko petine obolelih od VB. Obično se detektuje samo slit lampom, različite je prebojenosti, čine ga depoziti bakra u očnoj sočivu. [15] Sastoji se od centralnog dela diskoidnog oblika i radijalnih zrakova (Slika 2b). Ne dovodi do poremećaja vida, a zabeleženo je i povlačenje simptoma nakon uvođenja helatorske terapije. [16]

Nedavno je pokazano da retina i optički nerv mogu biti zahvaćeni u VB. Neke studije ukazuju na povezanost istanjenja retinalnih nervnih vlakana sa težinom moždanog oštećenja, sugerišući da degeneracija retine može predstavljati marker neurodegeneracije. [17] Naši rezultati ukazuju da retinalno oštećenje predstavlja supklinički, ali definitivni nalaz kod obolelih od VB, bez obzira na prisustvo ili odsustvo neuroloških simptoma. Takođe, retinalno istanjenje je prisutno kako na početku bolesti, tako i tokom njenog trajanja. [18]

Ostali oftalmološki poremećaji, kao što su noćno slepilo, apraksija očnih kapaka, progresivni gubitak vida ili epizodične diplopije, pojedinačnim retkim javljanjem navode na pomisao da se pre radi o koincidenciji nego o sastavnom delu kliničke slike. [15]

Hematološki poremećaji

Hematološki poremećaji u VB su posledica narušene sintetske funkcije jetre i obuhvataju akutnu hemolitičku anemiju, leukopeniju, anemiju, trombocitopeniju, poremećaj koagulacije. [4,5,19] Hemolitička anemija može biti inicijalna manifestacija VB kod 10–15% slučajeva. U okviru teškog hepatičkog popuštanja, hemolitička anemija može nastati zbog povišenog bakra koji se oslobađa iz oštećenih hepatocita i posledičnog oksidativnog oštećenja eritrocita. [20] Kombinacija neobjašnjive Kums-negativne (*Coombs-negative*) hemolitičke anemije i poremećaja funkcije jetre predstavlja crvenu zastavicu i zahteva evaluaciju u pravcu moguće VB. Hemoliza može biti masivna, u sklopu fulminantnog popuštanja jetre ili se može javiti kao manifestacija hroničnog hepatitisa. Hemoliza može biti hronična, sa izolovanim javljanjem, ili u kombinaciji sa portnom hipertenzijom i splenomegalijom. Kao sekundarna posledica hronične hemolize nekada se razvija

Slika 1 – Dominantna klinička prezentacija Vilsonove bolesti

Hepatički poremećaji	Neurološki poremećaji	Psihijatrijski poremećaji
- Asimptomatsko uvećanje jetre i/ili slezine - Akutni tranzitorni hepatitis - Akutni fulminantni hepatitis - Hronični hepatitis - Progresivna ciroza jetre	- Ekstrapiramidni poremećaji (tremor, parkinsonizam, distonija, horeja, mioklonus, tikovi) - Cerebelarni poremećaji - Dizartrijska - Disfagija - Poremećaj hoda - Ostalo (autonomna disfunkcija, epileptički napadi, glavobolja)	- Izmene ličnosti - Anksioznost - Depresija - Apatija - Psihotični spektar simptoma - Blagi kognitivni poremećaj/demencija

holelitijaza. Trombocitopenija je čest poremećaj, javlja se samostalno ili u kombinaciji sa hemolitičkom anemijom. [6] Trombocitopenija i leukopenija mogu biti posledica hipersplenizma. Zanimljivo je da intenzivna helatorska terapija može dovesti do deficita bakra koji se prezentuje pancitopenijom. [20]

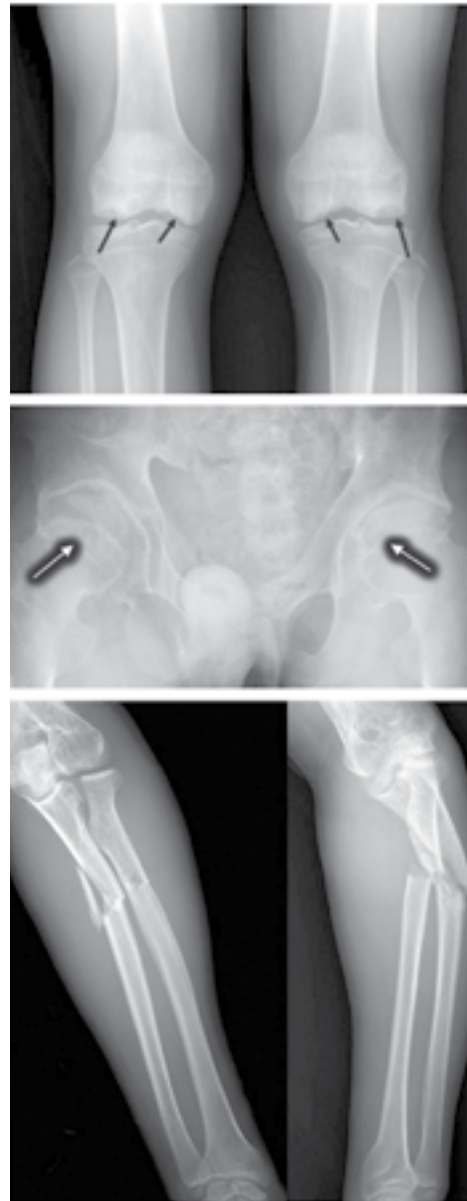
Mišićno-skeletni poremećaji

Generalizovana mišićna slabost može biti prisutna kod osoba sa hroničnom hepatičkom insuficijencijom. Rabdomioliza može biti objašnjena toksičnim efektima bakra na mitohondrijalnu funkciju. [3] Opisani su i slučajevi izolovane proksimalne miopatijske kao prezentujuće simptomatologije kod dece. [20]

Koštane i zglobove manifestacije su često zapostavljene komponente VB. Smatra se da toksični efekti bakra usled taloženja u sinoviji dovode do prematurnog osteoartritisa u VB, tako da je rano uvođenje terapije veoma značajno. Sa druge strane, artritis ili artralgijska mogu nastati kao posledica terapije D-Penicilaminom, što je potvrđeno brzim povlačenjem simptoma nakon promene terapije. Oboljenja zglobova, naročito kolena, su čest simptom VB. [22]

Ranije studije su ukazivale na varijabilnu stopu demineralizacije kostiju kod obolelih od VB, koja se kreće od 24% do 88%. Dijagnostički parametri, kao što je DEXA, otkrivaju prisustvo osteoporoze kod 43% do 67% pacijenata. Ipak, učestalost osteoporoze se prema ISCD klasifikaciji kreće od 3,1% do 13%, dok je osteopenija prisutna kod 23,2% obolelih. [23,24] Kao nezavisni prediktori osteoporoze definisani su uzrast, muški pol i koštani simptomi tokom trajanja bolesti. Mnogi bolesnici posle 20. godine života razvijaju artropatiju sa karakteristikama premature osteoartroze i povre-

Slika 3 – Osteoartritis kolena i kuka kod obolelih od Vilsonove bolesti



a) degenerativne promene kolena sa hiperosteogenezom zglobne površine i oticanjem zglobne kapsule; b) osteoartritis kukova sa zaravnjenjem zglobnog prostora, smanjenom zglobnom površinom i oticanjem zglobne kapsule (Preuzeto iz: Yu et al., 2017 [25]); c) spontane frakture.

meno hondrokalciinoze (Slike 3a i 3b). Osteoporoza je često praćena spontanom frakturama (Slika 3c), tako da su neophodni praćenje gustine kostiju i rana intervencija. [23] Ova veza sa Vilsonovom bolešću i dalje ostaje nedovoljno jasna, budući da nije pronađena korelacija između stepena osteoporoze i oštećenja jetre niti dužine terapije. Pretpostavlja se da bakar direktno utiče na metabolizam kostiju, moguće putem oksidativnog stresa, kao i da tubularna disfunkcija doprinosi demineralizaciji. [24]

Visoka učestalost koštano-skeletnih ispoljavanja zabeležena kod obolelih azijske populacije dovela je do definisanja posebnog podtipa bolesti – „osteomišićnog” oblika VB. Monoartritis, poliartritis, artralgijska ili deformiteti zglobova mogu biti prezentujući simptomi, sa kasnijim javljanjem neuroloških simptoma. Treba napomenuti da se artralgijska rešavala nakon uvođenja helatorske terapije. Iako većina pacijenata sa osteomišićnim tipom VB kasnije razvije i neurološke simptome, lako se može propustiti dijagnoza ako se bolest prezentuje samo artralgijskom. Duža latencija do dijagnoze dovodi do trajnih skeletnih deformiteta koji zahtevaju hirurško lečenje i imaju slab odgovor na terapiju. Rana dijagnoza sprečava buduće oštećenje tkiva. [24]

Sa druge strane, uvrtnje i degeneracija zglobova sa razvojem kontraktura mogu biti posledica distoničnog položaja šaka ili stopala, i nekada mogu zahtevati i ortopedsko hirurško lečenje (Slika 4).

Bubrežni poremećaji

Višak toksičnog bakra nevezanog za ceruloplazmin izlučuje se putem urina, ali ipak ne koreliše sa oštećenjem bubrežne funkcije kod obolelih. Bubrežni poremećaji u VB posledica su glomerularne i tubularne disfunkcije. Promenljiva azotemija prisutna

Slika 4 – Deformiteti i kontrakture šake i prstiju kod pacijenta obolelog od Vilsonove bolesti



a) tokom distoničnog statusa; b) nakon stabilizacije distoničnog statusa došlo je do razvoja kontraktura zglobova ručja i prstiju obe šake. Na slici se vidi stanje posle ortopedске operacije desne šake, uz zaostali deformitet leve šake.

je kod 20% bolesnika. Redukcija glomerularne filtracije zabeležena je kod 10–14% obolelih od VB. Nije jasno da li je smanjenje glomerularne filtracije posledica direktnog toksičnog dejstva bakra ili je udruženo sa cirozom jetre, ili predstavlja posledicu dejstva oba faktora. Veza između tubularne disfunkcije i nagomilavanja bakra je potvrđena poboljšanjem nakon uvođenja helatorske terapije. Spekter ispoljavanja tubularne disfunkcije u VB ide od povišene urikoze do Fanconijevog sindroma sa aminoacidurijom, tubularnom acidozom i različitim elektrolitnim poremećajima. Opisana je hipokalijemija sa mišićnom slabošću ili čak sa respiratornim popuštanjem. Viso-

ki nivoi kalcijuma u urinu rezultat su poremećaja reapsorpcije u distalnom delu bubrežnih tubula i oslobađanja kalcijuma iz kostiju. Posledica hiperkalciurije su bubrežni kamenci koji su zabeleženi kod oko 16% pacijenata sa VB. [26,27]

Treba naglasiti da terapija D-Penicilaminom može da dovede do oštećenja bubrega u vidu proteinurije ili hematurije, što se povlači nakon ukidanja leka. Zabeležno je da 7% bolesnika lečenih D-Penicilaminom mogu razviti proteinuriju [28], zbog čega se preporučuje rutinska provera bubrežne funkcije u ovoj grupi pacijenata. [15] Sa druge strane, bubrežno oštećenje nije opisano u grupi lečenoj solima cinka. [29]

Kardiološki poremećaji

Poremećaji srčane funkcije u VB su retki i blagi, ali se opisuju aritmija, kardiomiopatija, kongestivna srčana insuficijencija, naprasna srčana smrt, autonomni poremećaji. Kardiološki poremećaji mogu biti posledica depozicije bakra u srčanom mišiću, kao i oksidativnog stresa usled povišenih nivoa bakra koji nije vezan za ceruloplazmin. [3–5] Ipak, pojedini autori sugerišu da su srčani poremećaji u VB potcenjeni, sa zabeleženim EKG abnormalnostima kod 34% obolelih [30], uključujući opis širih QRS kompleksa, sinus bradikardiju i tahikardiju, bifidni P talas, ST elevaciju ili depresiju, T inverziju pa čak i AV blok Mobic tip I. [31] Štaviše, opisan je za 29% veći rizik od razvoja atrijalne fibrilacije i za 55% veći rizik od srčanog popuštanja kod obolelih od VB u odnosu na pacijente sa drugim oboljenjima koji su praćeni u okviru Baze podataka Kalifornijskog projekta za zdravstvene troškove i iskorišćenost (*California Healthcare Cost and Utilization Project database*), a koji su prilagođeni po polu, uzrastu, prisustvu vaskularnih komorbiditeta i dr. [32]

Takođe, supklinička disautonomija je zabeležena kod 26% obolelih, dok je klinički manifestna ortostatska hipotenzija bila prisutna kod 10% ispitanika, češće kod neurološke forme bolesti. [33]

Endokrinološki poremećaji

Žene obolele od VB mogu imati poremećaje menstrualnog ciklusa u vidu oligo ili amenoreje, a koji su reverzibilni pod dejstvom terapije. Amenoreja je često opisivana kao inicijalni simptom, pre pojave hepatičkih ili neuroloških znakova. Rekurentni abortusi su češće zabeleženi kod nelečenih pacijentkinja. Važno je naglasiti da su D-Penicilamin i Zn sulfat bezbedni lekovi u trudnoći, a njihova teratogenost nije poznata. [34] Kod muškaraca se mogu javiti odložen pubertet, ginekomastija, hipogonadizam ili impotencija. [35] Opisan je i hipoparatiroidizam, kao veoma retka posledica depozita bakra u paratiroidnim žlezdama. Hormonski poremećaj u VB može biti uzrokovan disfunkcijom jetre ili direktnim toksičnim efektima bakra na pojedine žlezde. [3–5]

Kožne promene

Kožne promene u VB mogu biti posledica ciroze jetre, kao što su spider nevusi ili palmarni eritem. Tokom trajanja bolesti mogu se javiti i druge kožne promene, kao što su hiperpigmentacija nogu (Slika 5b), što može podsećati na Adisonovu bolest, plava diskoloracija noktiju, *acanthosis nigricans*, dermatomiozitis. Plava prebojenost nokatnih ploča javlja se kod 10% pacijenata usled direktnog nakupljanja bakra u nokatnoj ploči (Slika 5a), a gubi se sa helatorskom terapijom nakon oko četiri meseca (zbog rasta nokta). Druga stanja koja mogu uzrokovati plavu prebojenost noktiju su lečenje zidovudinom i nekim hemioterapeutima, trovanje srebrom i fenolftaleinom, methemoglobinemija itd. [4,36]

Slika 5 – Kožne promene kod obolelih od Vilsonove bolesti



a) plavičasta prebojenost nokatnih ploča; b) hiperpigmentacije potkolenica (Preuzeto iz: *Dzieżyc-Jaworska et al., 2019 [4]*); c) *cutis laxa* kao neželjeni efekat D-Penicilamina (Preuzeto iz: *Routsis E. et al., 2023 [38]*).

D-penicilamin može inhibirati sintezu kolagena, dovodeći do kožnih promena kod 20–30% bolesnika na terapiji. Najčešće se javljaju degenerativne dermatoze, poput *cutis laxa* (Slika 5c), anetoderme izazvane fokalnim gubitkom elastičnog tkiva, *pseudoxanthoma elasticum*, *elastosis perforans serpiginosa*. [37]

Lipomi

Potkožni lipomi se često primećuju kod pacijenata sa VB (Slika 6). Lipomi su najčešće višestruki, lokalizovani uglavnom na trupu i ekstremitetima. Razlog visoke učestalosti lipoma u VB nije poznat, ali se razmatra veza između lipoma i ATP7B gena. [4]

Slika 6 – Multipli lipomi podlaktice kod pacijenta sa Vilsonovom bolešću



Preuzeto iz: *Dzieżyc-Jaworska et al., 2019 [4]*.

Zaključak

Sistemske manifestacije VB imaju značaj kao deo inicijalne kliničke slike i „ključ“ za dijagnozu (očne, kožne, hematološke), ali i u okviru obaveznog praćenja – kao znak dobre ili loše terapijske komplijanse pacijenta (očne). Nehepatičke sistemske manifestacije VB su retke, ali mogu biti ozbiljne i značajno narušiti zdravlje obolelih, te je neophodno njihovo pravovremeno prepoznavanje (srčane, bubrežne, koštane). Mnoge sistemske manifestacije povoljno reaguju na helatorsku terapiju, te je neophodno razlikovati ih od neželjenih efekata lekova, pošto bi to zahtevalo suprotan terapijski pristup.

Tabela 1 – Imunomodulatorna terapija umerene efikasnosti u multiploj sklerozi

Zahvaćeni sistem	Vrsta simptoma	Klinički značaj
Očne manifestacije	Kajzer-Flajšerov prsten (Kayser-Fleischer ring)	Važan dijagnostički znak; pokazatelj terapijske komplikacije; može biti prisutan kod drugih uzroka hepatičke disfunkcije (npr. primarna bilijarna ciroza)
	„Suncokret“ katarakta	Redak ali karakterističan znak; ne utiče na vid
Hematološke manifestacije	Kums-negativna (Coombs-negative) hemolitička anemija	Može biti inicijalna manifestacija; obavezuje na ispitivanje u pravcu VB
	Trombocitopenija	Relativno česta kod disfunkcije jetre
Koštano-zglobne manifestacije	Osteoporoza, osteomalacija	Relativno česta, zahteva oprez
	Osteoartritis	Rani osteoartritis ili artralgijske, tipično su zahvaćeni veliki zglobovi, najčešće kolena; mišićno-skeletna forma VB u azijskoj populaciji
	Spontane frakture	
	Mišićna slabost	Proksimalna ili generalizovana
Srčane manifestacije	Hipertrofija miokarda, kardiomiopatija	Zahteva oprez
	Abnormalnosti u EKG	Mogući poremećaji ritma, često potcenjeni; prepoznati EKG abnormalnosti
Bubrežne manifestacije	Oštećenje bubrega, nefrokalcinoza, hematurija, proteinurija	Mogući neželjeni efekat D-Penicilamina, ali i toksičnog dejstva Cu
Kožne manifestacije	Hiperpigmentacija	Češća na prednjoj strani potkolenica
	Cutis laxa	Neželjeni efekat D-Penicilamina
	Plava diskoloracija lunula noktiju	Nakupljanje Cu u nokatnoj ploči
Ostalo	Hipoparatiroidizam, hipopituitarizam, amenoreja, rekurentni pobačaji	Nije dokazana jasna uzročno-posledična povezanost sa Vilsonovom bolešću

Literatura

1. Tomić A. Klinička, genetska, epidemiološka i radiološka evaluacija obolelih od Vilsonove bolesti. Završni akademski specijalistički rad. Medicinski fakultet, Beograd. 2010.

2. Reilly M, Daly L, Hutchinson M. An epidemiological study of Wilson's disease in the Republic of Ireland. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993;56(3):298–30.

3. Pfeiffer RF. Wilson Disease. Continuum (Minneapolis) [Internet]. 2016 Aug;4(22):1246–61. Available from: www.ContinuumJournal.com

4. Dzieżyc-Jaworska K, Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. Ann. Transl. Med. 2019 Apr;7(S2):S62–S62.

5. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2018;4(1):21. Available from: /pmc/articles/PMC6416051/0A/pmc/articles/PMC6416051/?report=abstract%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416051/.

6. Schilsky ML. Wilson Disease: Diagnosis, Treatment, and Follow-up. Clin Liver Dis [Internet]. 2017;21(4):755–67. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.06.011.

7. Chang JJ, Hahn SH. The genetics of Wilson disease. Handb. Clin. Neurol. 2017;142:19–34.

8. Tomić A, Dobričić V, Novaković I, Svetel M, Pekmezović T, Kresojević N, et al. Mutational analysis of ATP7B gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. Vojnosanit Pregl. 2013;70(5).

9. Lutsenko S, Barnes NL, Bartee MY, Dmitriev OY. Function and regulation of human copper-transporting ATPases. Physiol Rev. 2007;87(3):1011–46.

10. Shribman S, Poujois A, Bandmann O, Członkowska A, Warner TT. Wilson's disease- update on pathogenesis, biomarkers and treatments. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2021;92(10):1053–1061.

11. Kozić DB, Petrović I, Svetel M, Pekmezović T, Ragaji A, Kostić VS. Reversible lesions in the brain parenchyma in Wilson's disease confirmed by magnetic resonance imaging: Earlier administration of chelating therapy can reduce the damage to the brain. Neural Regen. Res. 2014 Nov 1;9(21):1912–6.

12. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol [Internet]. 2018;42(6):512–20. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.007

13. Svetel M, Potrebić A, Pekmezović T, Tomić A, Kresojević N, Ješić R, et al. Neuropsychiatric aspects of treated Wilson's disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2009;15(10).

14. Kostić V, Svetel M, Tomic A, Kresojević N. Wilson's disease. In: Neuropsychiatric symptoms of Movement Disorders. Editor: Reichman H. Springer 2015.12;261–27.

15. Pfeiffer RF. Wilson's disease. Vol. 27, Seminars in Neurology. 2007. p. 123–32.

16. Litwin T, Langwińska-Wośko E, Dzieżyc K, Członkowska A. Sunflower cataract: do not forget Wilson's disease. Pract Neurol. 2015;15(5):385–6.

17. Langwińska-Wośko E, Litwin T, Dzieżyc K, Karlinski M, Członkowska A. Optical coherence tomography as a marker of neurodegeneration in patients with Wilson's disease. Acta Neurol. Belg. 2017 Dec 1;117(4):867–71.

18. Svetel M, Božić M, Vitković J, Jovanović Č, Dragašević N, Pekmezović T, et al. Optical coherence tomography in patients with Wilson's disease. Acta Neurol. Scand. 2021 Aug 1;144(2):149–54.

19. Schaefer M, Weber L, Gotthardt D, Seessle J, Stremmel W, Pfeifferberger J, et al. Coagulation parameters in Wilson disease. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. 2015 Jun

1;24(2):183–8.

20. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. Vol. 37, Hepatology. W.B. Saunders; 2003. p. 1475–92.

21. James A, Bang A, Jain S, Khare P, Meshram H, Madhura A, et al. Proximal myopathy in an untreated case of Wilson's disease – A case report. Hepatology Forum. 2025 Jul 1;6(3):118–20.

22. Quemeneur AS, Troceno JM, Ea HK, Woimant F, Lioté F. Musculoskeletal conditions associated with Wilson's disease. Vol. 25, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2011. p. 627–36.

23. Zhu L, Song B, Xu Y, Zhu YL, Hua L, Nian N, et al. Osteoporosis in Wilson's disease: A large cohort study highlighting age, sex and skeletal symptoms as key risk factors for clinical surveillance. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2025 Dec 1;20(1).

24. Hegedus D, Ferencz V, Lakatos PL, Meszaros S, Lakatos P, Horvath C, et al. Decreased bone density, elevated serum osteoprotegerin, and β -cross-laps in Wilson disease. Journal of Bone and Mineral Research. 2002 Nov 1;17(11):1961–7.

25. Yu H, Xie JJ, Chen YC, Dong QY, Dong Y, Ni W, et al. Clinical features and outcome in patients with osseomuscular type of Wilson's disease. BMC Neurol. 2017 Feb 17;17(1):34.

26. Di Stefano V, Lionetti E, Rotolo N, La Rosa M, Leonardi S. Hypercalciuria and nephrocalcinosis as early feature of Wilson disease onset: Description of a pediatric case and literature review. Hepat Mon. 2012;12(8).

27. Wang H, Zhou Z, Hu J, Han Y, Wang X, Cheng N, et al. Renal impairment in different phenotypes of Wilson disease. Neurological Sciences. 2015 Jul 29;36(11):2111–5.

28. Davison AM, Day AT, Golding JR, Thomson D. Effect of penicillamine on the kidney. Proc R Soc Med. 1977;70(Suppl 3):109–13.

29. Aggarwal A, Bhatt M. Advances in treatment of Wilson disease. Vol. 8, Tremor and Other Hyperkinetic Movements. Center for Digital Research and Scholarship; 2018. p. 1–13.

30. Kuan P. Cardiac Wilson's disease. Chest. 1987;91(4):579–83.

31. Buksińska-Lisik M, Litwin T, Pasierski T, Członkowska A. Cardiac assessment in Wilson's disease patients based on electrocardiography and echocardiography examination. Archives of Medical Science. 2019;15(4):598–606.

32. Grandis DJ, Nah G, Whitman IR, Vittinghoff E, Dewland TA, Olgin JE, et al. Wilson's Disease and Cardiac Myopathy. American Journal of Cardiology. 2017 Dec 1;120(11):2056–60.

33. Meenakshi-Sundaram S, Taly AB, Kamath V, Arunodaya GR, Rao S, Swamy HS. Autonomic dysfunction in Wilson's disease - A clinical and electrophysiological study. Clinical Autonomic Research. 2002;12(3):185–9.

34. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, Arunodaya GR, Swamy HS. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. J. Neurol. Sci. 2004 Jan 15;217(1):37–40.

35. Frydman M, Kauschansky A, Bonne-Tamir B, Nassar F, Homburg R. Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Function in Male Patients with Wilson's Disease. J. Androl. 1991;12(3):180–4.

36. Seyhan M, Erdem T, Selimoğlu MA, Ertekin V. Dermatological signs in Wilson's disease. Pediatrics International. 2009 Jun;51(3):395–8.

37. Khandpur S, Jain N, Singla S, Chatterjee P, Behari M. D-penicillamine induced degenerative dermatopathy. Indian J Dermatol. 2015 Jul 1;60(4):406–9.

38. Routsis E, Kanelleas A, Papaefthymiou V, Pappa G, Katoulis A. Penicillamine-Induced Localised Cutis Laxa in a Patient with Wilson Disease: A Case Report. Mediterr J Rheumatol. 2023;35(1):184–186.

KAKO SE LEČI?

Kako se liječi mijastenična kriza

Autor: Ivo Božović¹, Nikola Andrejić¹

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Uvod

Mijastenija gravis (MG) je hronično, autoimuno oboljenje neuromišićne spojnice, koje karakteriše patološki poremećaj transmisije nervnog impulsa uslijed stvaranja autoantitijela protiv različitih postsinaptičkih struktura. [1] Najčešće mete autoantitijela su acetilholinski receptor (AChR), receptor za mišić-specifičnu tirozin-kinazu (MuSK) i *lipoprotein-related protein 4* (LRP4). Vezivanje autoantitijela za ciljane receptore na neuromišićnoj spojnici narušava normalan prenos signala između nerva i mišića. Posledica ovakvog poremećaja neuromišićne transmisije klinički se ispoljava kao fluktuirajuća slabost poprečno-prugaste muskulature, praćena karakterističnom zamorljivošću, koja se tipično pogoršava pri fizičkom naporu, a redukuje nakon odmora. [2]

Epidemiološki podaci pokazuju da prevalencija MG iznosi približno 10–20 slučajeva na 100.000 stanovnika, uz jasan trend porasta učestalosti tokom poslednjih decenija. Ova dinamika se prvenstveno povezuje sa napretkom u dijagnostičkim metodama i terapijskim mogućnostima, što je rezultiralo produženim preživljavanjem obolelih. Karakteristična je i bimodalna starosna distribucija incidencije MG, pri čemu se bolest češće javlja u grupi žena mlađih od 40 godina, kao i u grupi muškaraca starijih od 60 godina. [3,4]

Dijagnoza bolesti se najčešće postavlja na osnovu anamnestičkih podataka, tipične

kliničke prezentacije, pozitivnog odgovora na prostigminski test, prisustva odgovarajućih antitijela (AChR, MuSK ili LRP4) u serumu i tipičnog nalaza dekrementa pri repetitivnoj stimulaciji tokom sprovođenja testa neuromišićne transmisije (TNT). [5]

Klinička prezentacija mijastenije gravis

Bolest se kod oko dve trećine pacijenata inicijalno prezentuje okulomotornim simptomima, tj. izolovanom (semi)ptozom, diplopijama ili oba simptoma istovremeno. [6] Fluktuacija simptoma u zavisnosti od fizičke aktivnosti i doba dana predstavlja ključnu dijagnostičku karakteristiku MG. Uprkos inicijalno ograničenoj prezentaciji, oko 75% bolesnika tokom daljeg toka bolesti, a najčešće u periodu od 2–3 godine od pojave prvih simptoma, razvija generalizovani oblik bolesti sa zahvatanjem bulbarne muskulature (manifestuje se disfagijom, disfonijom i nazalnim govorom), vratne muskulature i proksimalne muskulature ekstremiteta, a u težim slučajevima zahvata i respiratornu muskulaturu, sa posledičnim razvojem (prijetee) mijastenične krize. Za kliničku procjenu težine bolesti najčešće se koristi MGFA klasifikacija (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), koja diferencira očnu formu MG (klasa I) od generalizovanih formi bolesti (klasa II–IV), dok se klasa V odnosi na pacijente u mijasteničnoj krizi sa potrebom za mehaničkom ventilacijom. Ova klasifikacija omogućava standardizovanu procjenu progresije bolesti i poređenje terapijskog ishoda u kliničkoj praksi i naučnim istraživanjima.

Definicija mijastenične krize

Mijastenična kriza predstavlja najtežu komplikaciju MG i definiše se kao akutna respiratorna insuficijencija izazvana bolešću, a koja zahtijeva invazivnu mehaničku ventilaciju ili intenzivnu neinvazivnu respiratornu podršku. Pacijenti sa izraženom res-

piratornom i/ili bulbarnom simptomatologijom, kod kojih ventilatorna potpora još nije neophodna, klasifikuju se kao bolesnici sa teškim oblikom MG, odnosno u stanju prijetee mijastenične krize. Kliničku prezentaciju mijastenične krize primarno određuje slabost dijafragme i interkostalne muskulature, uz pridruženu disfunkciju bulbarne muskulature, što dodatno kompromituje disanje i značajno povećava rizik od aspiracije. Epidemiološki podaci ukazuju da se kod približno 15–20% bolesnika sa mijastenijom gravis tokom toka bolesti razvije bar jedna epizoda (prijetee) mijastenične krize. [8]

Okidači mijastenične krize

Mijastenična kriza se najčešće javlja u kontekstu prisustva precipitirajućeg faktora, iako se može razviti i spontano. Najčešći okidači uključuju infekcije respiratornog trakta, hirurške intervencije, perinatalni i postpartalni period, kao i psihofizički stres. Posebno značajan precipitirajući faktor je primjena određenih farmakoloških agenasa koji ometaju neuromišićnu transmisiju, među kojima se ističu aminoglikozidi, fluorohinoloni, magnezijum, beta-blokatori i antiaritmiци. U diferencijalnoj dijagnozi neophodno je razlikovati mijasteničnu krizu od holinergičke krize, koja nastaje usljed predoziranja inhibitorima acetilholinesteraze i klinički se manifestuje dominantnim muskarinskim simptomima, uključujući miozu, bronhospazam, bradikardiju, hipersalivaciju i dijareju. [9]

Terapijski principi

1. Osnovne mjere i intenzivna njega

Pacijent sa sumnjom na mijasteničnu krizu mora biti hospitalizovan u jedinici intenzivnog liječenja. Indikacije za intubaciju uključuju: forsirani vitalni kapacitet <15 ml/kg, negativni inspiratorni pritisak ≤20 cmH₂O, pO₂ <60 mmHg ili pCO₂ >45 mmHg uz

kliničke znake respiratorne (paradoksalna ventilacija, korišćenje pomoćne respiratorne muskulature, ortopnea itd.) i/ili bulbarne slabosti. U velikom broju slučajeva neophodna je rana invazivna ventilacija. Najčešće se kod ovih pacijenata isključuje terapija inhibitorima acetilholinesteraze, sa ciljem redukcije orofaringealnih sekrecija. Trajanje invazivne ventilacije najčešće ne bi trebalo da bude kraće od pet do sedam dana, i pri uklanjanju iste treba imati konzerватivan pristup. Slab akt kašlja i otežano iskašljavanje, uz slabost muskulature vrata, smatraju se najčešćim prediktorima ponovne intubacije ovih pacijenata. [10]

2. Identifikacija i tretiranje potencijalnih okidača

Najčešći precipitirajući faktori mijastenične krize su infekcije, primjena lijekova koji ometaju neuromišićnu transmisiju (aminoglikozidi, fluorohinoloni, beta-blokatori, magnezijum i dr.), zatim perioperativni stres, kao i trudnoća i postpartalni period. Njihova pravovremena identifikacija zahtijeva detaljno uzimanje anamnestičkih podataka, uključujući i procjenu komplijantnosti sa terapijom MG, uz odgovarajuću laboratorijsku i mikrobiološku obradu, te reviziju dosadašnje medikamentozne terapije. Rano liječenje infektivnog sindroma, optimizacija imunosupresivne terapije i korekcija metaboličkih poremećaja predstavljaju ključne mjere u smanjenju mortaliteta i prevenciji ponovnih epizoda mijastenične krize. [11]

3. Medikamentozna terapija

Specifična imunomodulatorna terapija

Prema međunarodnim vodičima, prvu terapijsku liniju u liječenju mijastenične krize čine terapijska izmjena plazme tj. plazmafereza (PLEx) i intravenski imunoglobulini (IVIg). [12]

• PLEx: tipično pet do sedam ciklusa u razmaku od dva dana; djeluje brzo (unutar nekoliko dana) i efikasno uklanja cirkulišuća autoantitijela. Najznačajnije kontraindikacije su hemodinamska nestabilnost i sepsa.

• IVlg: standardna doza do 2 g/kg (raspoređena tokom 2–5 dana); kliničko poboljšanje obično u roku od pet do sedam dana. Rizici uključuju tromboembolijske događaje i akutno bubrežno oštećenje.

Oba terapijska modaliteta pokazuju komparabilnu efikasnost (premda se smatra da PLEx djeluje brže), te izbor uglavnom zavisi od prisutnih komorbiditeta i dostupnosti. PLEx i IVlg zapravo predstavljaju bridging terapiju koju koristimo da brzo postignemo stabilizaciju bolesti i istu i održimo do početka efekta hronične imunosupresivne terapije. Radi obezbjeđivanja dugotrajne stabilnosti bolesti, terapijski pristup uključuje dodavanje ili povećanje doze kortikosteroida i/ili drugih imunosupresiva, uz istovremenu primjenu imunomodulatorne terapije. [13,14]

Kortikosteroidna terapija

Sistemi kortikosteroidi predstavljaju osnovu dugoročnog imunosupresivnog liječenja mijastenije gravis. Kod pacijenata sa novodijagnostikovanom bolešću preporučuje se postepeno titriranje peroralne doze prednizolona, obično u rasponu od 10 do 20 mg na dvije nedelje. Nasuprot tome, u slučaju mijastenične krize indicirana je brža titracija i rana primjena metilprednizolona ili prednizolona u visokim dozama (do 1 mg/kg/dan). Terapija se najčešće započinje intravenskom primjenom metilprednizolona tokom 3–5 dana, nakon čega se prelazi na peroralni ili enteralni (*per sondam*) prednizolon uz postupno titriranje doze. Potrebno je naglasiti da inicijalno uvođenje kortikosteroida može dovesti do prolaznog pogoršanja mišićne slabosti,

fenomena poznatog kao *steroidna adinamija*. Iz tog razloga, u akutnoj fazi krize kortikosteroidi se obično kombinuju sa PLEx ili IVlg, koji omogućavaju bržu stabilizaciju kliničkog stanja. [15] Doziranje i trajanje kortikosteroidne terapije individualno se prilagođavaju na osnovu težine kliničke prezentacije i terapijskog odgovora pacijenta.

Ostala imunosupresivna i imunomodulatorna terapija

U dugoročnoj terapiji značajnu ulogu imaju imunosupresivni lijekovi sa steroid-sparing efektom, među kojima se najčešće primjenjuju azatioprin, mikofenolat mofetil, ciklosporin, takrolimus i metotreksat. Njihova primjena omogućava održavanje stabilne remisije i redukciju rizika od ponovljenih egzacerbacija bolesti. S obzirom na to da njihov terapijski učinak nastupa postepeno, tokom više mjeseci, ovi lijekovi nemaju značaj u zbrinjavanju akutne faze bolesti, već se uvode ili nastavljaju kao sastavni dio dugoročnog terapijskog plana. [16] Tokom posljednjih nekoliko godina, sve širu primjenu u hroničnom liječenju nalaze i biološka terapija monoklonskim antitijelima različitog mehanizma djelovanja, među kojima se izdvajaju rituksimab (naročito pogodan za MG sa pozitivnim MuSK antitijelima), ekulizumab, efgartigimod i rozanoliksizumab, a koji doprinose brzoj stabilizaciji bolesti, smanjenju potrebe za visokim dozama kortikosteroidne terapije, ali i poboljšanju kvaliteta života oboljelih. [16–19]

Ishod i prediktori prognoze

Savremena terapija omogućila je smanjenje mortaliteta u mijasteničnoj krizi na 3–5%. Lošiji ishodi bilježe se kod starijih bolesnika, onih sa komorbiditetima, sepsom, aspiracionom pneumonijom i produženom zavisnošću od mehaničke ventilacije. Recidivi krize javljaju se kod 15–30% pacijenata, što naglašava značaj dugoročne

imunosupresivne kontrole bolesti, ali i eliminacije potencijalnih okidača. [20]

Zaključak

Ukoliko se ne prepozna i ne liječi pravovremeno, mijastenična kriza predstavlja urgentno stanje visokog mortaliteta. Standard liječenja uključuje hospitalizaciju u jedinici intenzivnog liječenja, rano uvođenje PLEx ili IVlg, ali i primjenu kortikosteroida i druge hronične imunosupresivne terapije. Kod refraktornih pacijenata dostupna je i savremena biološka terapija sa snažnim efektom na kontrolu bolesti. Edukacija mladih ljekara i striktno pridržavanje aktuelnih vodiča od suštinskog su značaja za optimizaciju ishoda.

Literatura

1. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr. Opin. Neurol.* 2013;26(5):459–65. doi:10.1097/WCO.0b013e328364c079.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023–36. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145–3.
3. Ye Y, Murdock DJ, Chen C, Liedtke W, Knox CA. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Front. Neurol.* 2024;15:1339167. doi:10.3389/fneur.2024.1339167.
4. Dong D, Chong MK, Wu Y, Kaminski H, Cutter G, Xu X, Li H, Zhao C, Yin J, Yu S, Zhu J. Gender differences in quality of life among patients with myasthenia gravis in China. *Health Qual. Life Outcomes.* 2020;18(1):296. doi:10.1186/s12955-020-01549-z.
5. Rousseff RT. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *J. Clin. Med.* 2021;10(8):1736. doi:10.3390/jcm10081736.
6. Dresser L, Wlodarski R, Reznica K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin. Med.* 2021;10:2235. doi:10.3390/jcm10112235.
7. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve.* 2023;68(1):8–19. doi:10.1002/mus.27832.
8. Nelke C, Stascheit F, Eckert C, et al. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *J. Neuroinflammation.* 2022;19:89. doi:10.1186/s12974-022-02448-4.
9. Gummi RR, Kukulka NA, Deroche CB, Govindarajan R. Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019;60:693–9. doi:10.1002/mus.26689.
10. Ji Y, Zhou S, He X, Li W, Zhao X, Zhang Y, et al. Clinical heterogeneity, treatment patterns, and outcomes of advanced-age-onset myasthenia gravis in China: a retrospective cohort study. *J. Clin. Neurosci.* 2025;141:111586. doi:10.1016/j.jocn.2025.111586.
11. Brill V, Gilhus NE. Aging and infectious diseases in myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci.* 2025;468:123314. doi:10.1016/j.jns.2024.123314.

12. Kalita J, Gutti NB, Ahamed F, Mahajan R, Singh VK. Effect of Intravenous Immunoglobulin or Plasmapheresis in Myasthenic Crisis and Worsening Myasthenia Gravis Compared With or Without Rescue Treatment. *Clin. Ther.* 2025. doi:10.1016/j.clinthera.2025.06.012.
13. Chen J, Feng L, Li S, Wang H, Huang X, Shen C, Feng H. Therapeutic Plasma Exchange in AChR-Ab Positive Generalized Myasthenia Gravis: A Real World Study About Its Early Response. *J. Inflamm. Res.* 2024;17:2299–308. doi:10.2147/JIR.S455104.
14. Wang Y, Huan X, Zhu X, Song J, Yan C, Yang L, Xi C, Xu Y, Xi J, Zhao C, Xia R, Luo S. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in acetylcholine receptor-positive myasthenic crisis: a prospective cohort study. *Clin. Immunol.* 2022;241:109058. doi:10.1016/j.clim.2022.109058.
15. Mantegazza R, Antonini G, Gastaldi M, Liguori R, Maestri M, Pegoraro E, Polistena B, Rodolico C, Habetswallner F. Use of Corticosteroids in Myasthenia Gravis: Expert Opinion for Daily Management. *Neurol. Ther.* 2025. doi:10.1007/s40120-025-00796-w.
16. Marini S, Falso S, Habetswallner F, Marini M, Iorio R. Complement inhibitor therapy as a steroid-sparing strategy in generalized myasthenia gravis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2025;18:17562864251332037. doi:10.1177/17562864251332037.
17. Howard JF Jr, Dodig D, Zeinali L, Macwan SP, Yegin A, Puley MT, Rodrigues E, Narayanaswami P. First analysis of the Myasthenia Gravis SPOTLIGHT Registry: outcomes with eculizumab and ravulizumab. *J. Neurol. Sci.* 2025;476:123628. doi:10.1016/j.jns.2025.123628.
18. White LM, Clay FJ, Forbes AM, Keh RYS, Lilleker JB, Spillane J, Storms K, Dodd KC, Sussman J. FcRn inhibitors for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;8(8):CD016097. doi:10.1002/14651858.CD016097.
19. Li F, Zhang Z, Ma T, Li Y, Su L, Wang Z, Luo T, Peng D, Guo X, Yang M, Du X, Huang X, Zhang Y. A pilot study of the immunological profile and efficacy of rituximab in muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis. *Front. Immunol.* 2025;16:1624038. doi:10.3389/fimmu.2025.1624038.
20. Wu W, Petersson M, Piehl F, Brauner S. Comparison of the Quantitative Myasthenia Gravis and Myasthenia Gravis Activity of Daily Living Scores From a Clinical Practice Perspective. *Muscle Nerve.* 2025. doi:10.1002/mus.70013.

REPETITORIJUM

Biolška definicija Alchajmerove bolesti i savremeni klinički kriterijumi zasnovani na biomarkerima**Autor:** Vuk Milošević^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKC Niš

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Sažetak

Alchajmerova bolest je progresivno neurodegenerativno oboljenje koje u završnoj fazi dovodi do sindroma demencije. Tradicionalno je bila definisana kliničko-patološki, pri čemu je dijagnoza postavljana na osnovu kliničke slike, a potvrđivana patohistološki post mortem. Značajan pomak u razumevanju bolesti ostvaren je 2018. godine uvođenjem biološke definicije zasnovane na biomarkerima kroz okvir A, T i N kategorija. Najnoviji kriterijumi iz 2024. godine po prvi put su uveli biološku definiciju u kliničku praksu. Biomarkeri su sada podeljeni u osnovne, one koji označavaju nespecifične procese i one koji ukazuju na pridruženu patologiju. Posebno je značajno uključivanje biomarkera koji se mogu određivati u plazmi, što omogućava jednostavniju i dostupniju dijagnostiku. Takođe, redefinisani su biološki i klinički stadijumi bolesti, što može doprineti preciznijoj prognozi i praćenju toka bolesti. Ovi kriterijumi predstavljaju osnovu za dalje unapređenje dijagnostike i istraživanja Alchajmerove bolesti.

Uvod

Alchajmerova bolest (AB) je progresivno neurodegenerativno oboljenje koje u svojoj završnoj fazi dovodi do razvoja sindroma demencije. Tradicionalno, definicija AB bila je kliničko-patološka. Dijagnoza se pos-

tavljala na osnovu kliničke slike sa određenim stepenom verovatnoće, dok je konačna potvrda bila moguća isključivo na osnovu patohistološkog nalaza post mortem. [1]

Značajan iskorak u razumevanju i dijagnostikovanju AB ostvaren je 2011. godine, kada su Nacionalni institut za starenje (*National Institute on Aging* – NIA) i Alchajmerova asocijacija (*Alzheimer's Association* – AA) izradili nove kliničke kriterijume za dijagnozu bolesti. [2] Po prvi put su u dijagnostički okvir uključeni biomarkeri, čija je uloga bila da povećaju verovatnoću tačnosti dijagnoze. Ipak, kliničke manifestacije su ostale osnovni kriterijum dijagnostičkog procesa i još uvek se široko primenjuju u kliničkoj praksi. Posebno je značajno da je ovim kriterijumima jasno razdvojen patogenetski proces AB od kliničkih sindroma koje on izaziva: blagog kognitivnog poremećaja i demencije. [2,3] Takođe, definisana je i preklinička (asimptomatska) AB koja prethodi ispoljavanju pomenutih kliničkih sindroma. [4] Ovi kriterijumi su 2013. godine inkorporirani i u Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Alchajmerove bolesti Ministarstva zdravlja Republike Srbije. [5]

Cilj ovog preglednog rada je da prikaže promenu paradigme u definisanju AB, koju je sada moguće dijagnostikovati samo biomarkerima. Posebna pažnja biće usmerena na biohemijske biomarkere AB, koji su u Srbiji trenutno dostupniji od biomarkera zasnovanih na pozitronskoj emisioj tomografiji (PET).

Biolška definicija Alchajmerove bolesti (2018)

Ključna promena u razumevanju ove bolesti desila se 2018. godine, kada je grupa eksperata, pod okriljem NIA i AA, izradila istraživačke kriterijume za dijagnozu AB. [6]

Tada je po prvi put uvedena biološka definicija Alchajmerove bolesti i dijagnoza ove bolesti zasnovana isključivo na biomarkerima. Tada je uvedena tzv. AT(N) klasifikacija biomarkera, prema kojoj su biomarkeri Alchajmerove bolesti podeljeni u tri kategorije:

1. A kategorija označava biomarkere amiloidopatije, odnosno depozicije A β 42 u mozgu u vidu amiloidnih plakova. Kao biomarker amiloidopatije se koristi snižena koncentracija A β 42 u cerebrospinalnoj tečnosti (smatra se da je to indirektni pokazatelj depozicije A β 42 u vidu amiloidnih plakova) ili pozitivni amiloidni PET koji direktno vizuelizuje amiloidne plakove. [7]

2. T kategorija označava biomarkere tauopatije: povišeni fosforilisani tau (p-tau) u cerebrospinalnoj tečnosti ili pozitivni tau PET koji vizuelizuje agregaciju tau proteina u mozgu. [8]

3. N kategorija označava biomarkere neurodegeneracije: atrofija na MR mozga, hipometabolizam na FDG-PET ili povišeni ukupni tau (t-tau) u cerebrospinalnoj tečnosti.

U ovom okviru, dijagnoza AB postavlja se kada su istovremeno pozitivni biomarkeri A i T (A+T+), nezavisno od prisustva simptoma. Osobe kod kojih su prisutni samo biomarkeri amiloidopatije (A+T–) svrstavaju se u kategoriju „patoloških promena povezanih sa Alchajmerovom bolešću“, dok prisustvo i amiloidne i tau patologije (A+T+) označava Alchajmerovu bolest. N biomarker se u nazivu ove klasifikacije najčešće piše u zagradi, čime se naglašava da neurodegeneracija nije neophodna za dijagnozu AB. [6]

Pored biološke definicije, ovim kriterijumima uvedeni su i numerički klinički stadijumi

AB, označeni brojevima od 1 do 6. Stadijum 1 obuhvata kognitivno očuvane osobe sa pozitivnim biomarkerima. Stadijum 2 odgovara fazi subjektivnog kognitivnog poremećaja, sa subjektivnim teškoćama bez objektivnog kognitivnog deficita. Stadijum 3 predstavlja blagi kognitivni poremećaj (BKP), sa merljivim oštećenjem kognicije i očuvanim svakodnevnim funkcionisanjem. Stadijumi 4, 5 i 6 označavaju demenciju blagog, umerenog i teškog stepena, uz progresivan gubitak funkcionalne nezavisnosti. [6]

Iako AT(N) klasifikacija omogućava biološku dijagnozu AB i u prekliničkom stadijumu odnosno u odsustvu bilo kakvih znakova bolesti, longitudinalne studije su pokazale da značajan deo osoba sa pozitivnim biomarkerima ne razvija simptome tokom dužeg perioda praćenja. Tako, u zavisnosti od kohorte i praćenja, između 65% i 83% amiloid-pozitivnih ili čak amiloid i tau pozitivnih asimptomatskih osoba ne progredira u blagi kognitivni poremećaj ili demenciju u periodu od pet do sedam godina. [9] Ovi nalazi ukazuju da biološka dijagnoza sama po sebi ne predviđa nužno kliničku konverziju, što je dovelo do preispitivanja koncepta prekliničke AB.

Savremeni klinički kriterijumi zasnovani na biomarkerima (2024)

Nova verzija kliničkih kriterijuma za dijagnozu Alchajmerove bolesti objavljena 2024. godine od strane stručne grupe pod okriljem AA po prvi put donosi biološku definiciju AB i u kliničku praksu. [10] Ovi kriterijumi integrišu nova saznanja o dinamici pojavljivanja biomarkera tokom prirodnog toka bolesti i, pored biomarkera iz cerebrospinalne tečnosti i PET biomarkera, uvode biomarkere iz plazme. Pored toga, ovi kriterijumi jasnije definišu biološke i kliničke stadijume AB.

Tabela 1 – Kategorizacija biomarkera prema AA kriterijumima (2024)

Kategorija biomarkera	Likvor ili plazma	Neurovizuelizacija
Core biomarkeri		
Core 1 – A biomarkeri	Aβ42	Amiloid PET
Core 1 – T1 biomarkeri	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Dijagnostički indeksi biomarkera	p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42, Aβ42/40 (likvor)	
Core 2 – T2 biomarkeri	U toku je validacija: MTBR-tau243, p-tau205, nefosforilisani fragmenti tau srednjeg regiona itd.	Tau PET
N biomarkeri	NfL	Strukturni MR, FDG PET
I biomarkeri	GFAP	
V biomarkeri		Infarkti na MR ili CT mozga, WMH
S biomarkeri	αSyn-SAA	

Preuzeto i adaptirano iz: Jack Jr. CR et al., 2024 [10].

Aβ – amiloid beta; αSyn-SAA – *α-synuklein seed amplification assay*; CT – kompjuterizovana tomografija; PET – pozitronska emisiona tomografija; FDG – fluorodeoksiglukoza; GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein; MR – magnetna rezonanca; MTBR – *microtubule-binding region* (region vezivanja za mikrotubule); NfL – neurofilament lakog lanca; p-tau – fosforilisani tau protein; WMH – hiperintenziteti bele mase.

Biomarkeri AB su prema novim kliničkim kriterijumima podeljeni u tri veće grupe (Tabela 1) [10]:

1. Osnovni (Core) biomarkeri uključuju kategorije biomarkera A, T1 i T2.
2. Biomarkeri nespecifičnih procesa uključenih u patofiziologiju Alchajmerove bolesti uključuju kategorije N i I.
3. Biomarkeri udružene patologije koja nije Alchajmerova bolest uključuju kategorije V i S.

Prethodna T kategorija biomarkera je podeljena u dve kategorije T1 i T2. Osnovni (Core) biomarkeri su takođe podeljeni u dve podgrupe: Core 1 i Core 2. U daljem tekstu će engleski naziv Core biti korišćen zbog preciznosti.

Core 1 biomarkere čine A kategorija biomarkera i T1 kategorija biomarkera. Iako T1 biomarkeri u likvoru predstavljaju tau proteine, oni se koriste kao indirektni pokaza-

telji amiloidopatije, jer dobro koreliraju sa amiloidnim PET-om i zbog toga su svrstani u Core 1 grupu biomarkera. Smatra se da pojava T1 biomarkera (p-tau 181, p-tau 217 i p-tau 231) u plazmi i likvoru predstavlja odgovor na postojanje amiloidnih plakova u mozgu i da njihove koncentracije rastu istovremeno sa opadanjem koncentracije AB 42. [10]

Za biološku dijagnozu AB dovoljno je da bilo koji Core 1 biomarker bude pozitivan. Dakle, više nije neophodno dokazivati i amiloidopatiju i tauopatiju, kao što je bilo u prethodnim kriterijumima. U ovom trenutku postoje dokazi za korišćenje sledećih Core 1 biomarkera i njihovih odnosa (indeksa) za dijagnozu AB: amiloidni PET, odnos Aβ42/40 u likvoru, odnos p-tau181/Aβ42 u likvoru i odnos t-tau/Aβ42 u likvoru. [10] Očekivano je da će se na ovu listu uskoro dodati i biomarkeri iz plazme, što će dodatno olakšati postavljanje biološke

dijagnoze AB. Nedavno je američka Uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration* – FDA) odobrila i prvi biomarker iz plazme, odnos p-tau217/Aβ42 meren u plazmi. [11]

Core 2 grupu biomarkera čine T2 biomarkeri: tau PET i biomarkeri iz likvora i plazme (MTBR-tau243, drugi fosforilisani oblici tau proteina (npr. p-tau205), nefosforilisani fragmenti tau proteina iz srednjeg regiona) koji koreliraju sa tau PET i koriste se za potvrdu prisustva tauopatije u uznapredovaloj bolesti i određivanje bioloških stadijuma AB. Ovi biomarkeri još uvek nisu validirani. Dakle, Core 2 biomarkeri postaju pozitivni u kasnijim fazama bolesti i neposrednije su povezani sa pojavom simptoma, dok Core 1 biomarkeri postaju pozitivni ranije, u prekliničkoj fazi. [10]

N kategorija biomarkera je zadržana iz prethodnih kriterijuma i označava neurodegeneraciju. Ovog puta, umesto t-tau, preporučuje se određivanje koncentracije lakog lanca neurofilamenta (*neurofilament light* – NfL) u plazmi ili cerebrospinalnoj tečnosti, kao preciznijeg pokazatelja nespecifične aksonske degeneracije. Pored toga, kao dokaz neurodegeneracije koristi se strukturni MR mozga i FDG-PET. [10]

I kategorija biomarkera je biomarker imunskih i inflamatornih procesa u AB. Glijalni fibrilarni kiseli protein (GFAP) je za sada jedini preporučeni biomarker u ovoj kategoriji. [12] Moguće ga je meriti u plazmi i cerebrospinalnoj tečnosti, i odražava aktivaciju astrocita. Pored toga, razmatra se upotreba solubilnog TREM2 u likvoru kao pokazatelj reaktivnosti mikroglije. [10]

V kategorija biomarkera odnosi se na vaskularna oštećenja mozga. Kao najpouzdaniji pokazatelji koriste se makroskopski

infarkti i lakune registrovani na MR ili CT mozga. Hiperintenziteti bele mase dugo su tumačeni kao znak mikrovaskularne patologije, iako mogu nastati i usled drugih procesa. Poseban značaj ima cerebralna amiloidna angiopatija (CAA), koja nastaje usled depozicije Aβ u zidovima krvnih sudova i dovodi do mikrokrvarenja, sideroze i lobarnih hemoragija, sa važnim kliničkim implikacijama kod pacijenata na anti-Aβ imunoterapiji. [10]

S kategorija biomarkera odnosi se na patološke procese povezane sa α-sinukleonom. Najviše se izdvaja *α-synuclein seed amplification assay* (αSyn-SAA) u cerebrospinalnoj tečnosti, koji ima visoku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje patoloških promena kod Parkinsonove bolesti i demencije sa Levijevim telima, bilo kao primarne bolesti ili kao kopatologije u AB. Dodatno, u kliničkoj praksi koristi se DAT SPECT/PET, koji prikazuje gubitak strijatih dopaminergičkih neurona. [10]

Redefinisani numerički klinički stadijumi Alchajmerove bolesti kojih sada ima sedam (0–6) prvenstveno su određeni stepenom očuvanosti aktivnosti svakodnevnog života, a ne samo rezultatima kognitivnog testiranja. Poremećaji u instrumentalnim aktivnostima svakodnevnog života (kao što su upravljanje novcem, priprema obroka, vožnja ili korišćenje lekova) označavaju prelazak iz stadijuma 3 u stadijum 4, dok oštećenja osnovnih aktivnosti svakodnevnog života (kao što su oblačenje, lična higijena, hranjenje i korišćenje toaleta) označavaju prelazak u stadijume 5 i 6. Pored šest ranije opisanih 6 kliničkih stadijuma, uveden je i stadijum 0, koji označava asimptomatsku fazu sa negativnim biomarkerima, ali prisustvom determinističkog genetskog faktora. To uključuje automno dominantne oblike AB, kao i AB u

okviru Daunovog sindroma. Osoba prelazi iz stadijuma 0 u stadijum 1 kada dijagnostički Core 1 biomarkeri postanu pozitivni. Nazivi sindroma (subjektivni kognitivni poremećaj, blagi kognitivni poremećaj, blaga, umerena i teška demencija) mogu da se koriste kod pacijenata pre određivanja biomarkera. Kod pacijenata sa biološkom dijagnozom AB treba koristiti numeričke kliničke stadijume [10]

Određivanje bioloških stadijuma Alchajmerove bolesti zasniva se na biomarkerima i razlikuje se od određivanja kliničkih stadijuma bolesti. Nakon što se dijagnoza postavi na osnovu Core 1 biomarkera, biološki stadijumi se definišu praćenjem sekvencijalnih promena tokom prirodnog toka bolesti. Predložen je četvorostepeni model: stadijum A (početne promene), stadijum B (rane promene), stadijum C (srednje izražene promene) i stadijum D (uznapredovale promene). Stadijum A se određuje na osnovu amiloidnog PET-a ili Core 1 biomarkera, dok progresivno nakupljanje tau proteina u medijalnom temporalnom režnju i neokorteksu odgovara kasnijim stadijumima. Pored toga, testira se i koncept određivanja bioloških stadijuma pomoću biohemijskih biomarkera, ali on još uvek nije u praktičnoj primeni. [10]

U tipičnom toku bolesti postoji predvidiva, ali ne striktna korelacija između bioloških i kliničkih stadijuma. Biološki stadijum A najčešće odgovara kliničkom stadijumu 1 odnosno prekliničkoj fazi bolesti, dok stadijum B korespondira sa stadijumom 2 ranije opisivanim kao subjektivni kognitivni poremećaj. Biološki stadijum C se obično poklapa sa kliničkim stadijumom 3, koji označava blagi kognitivni poremećaj. Biološki stadijum D tipično korelira u kliničkim fazama od stadijuma 4 do 6, koje karakteriše klinički sindrom demencije. Ipak,

u praksi postoji značajna varijabilnost u ovom odnosu, uslovljena prisustvom pridružene patologije, individualnim razlikama u kognitivnoj rezervi, kao i protektivnim faktorima koji mogu usporiti kliničku ekspresiju bolesti uprkos izraženim biološkim promenama. [10]

Zaključak

Savremeni kriterijumi za dijagnozu i određivanje stadijuma Alchajmerove bolesti predstavljaju značajan pomak u razumevanju bolesti kao kontinuiranog biološkog procesa, a ne samo kliničkog sindroma. Uvođenjem validiranih biomarkera iz likvora i plazme, proširenjem klasifikacije na domene neuroinflamacije i vaskularnih oštećenja, kao i redefinicijom kliničkih stadijuma, omogućena je detaljna procena svake osobe u smislu rizika, progresije i mogućnosti terapijske intervencije. Iako postoji opšta korelacija između bioloških i kliničkih stadijuma u tipičnom toku bolesti, značajne individualne razlike naglašavaju potrebu za personalizovanim pristupom. Ovi kriterijumi postavljaju temelje za precizniju dijagnostiku i istraživanja u oblasti prevencije i lečenja Alchajmerove bolesti.

Literatura

1. Jack Jr CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257–62.
2. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–9.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–9.
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280–92.
5. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Alchajmerove bolesti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
6. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535–62.
7. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):E1–16.
8. Tian M, Civelek AC, Carrio I, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, et al. International consensus on the use of tau PET imaging agent 18F-flortaucipir in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022;49(3):895–904.
9. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021;20(6):484–96.
10. Jack Jr CR, Andrews JS, Beach TG, Buracchio T, Dunn B, Graf A, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2024;20(8):5143–69.
11. Palmqvist S, Warmenhoven N, Anastasi F, Pilotto A, Jane-Lidze S, Tideman P, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nat. Med.* 2025;1–8.
12. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Cells.* 2023;12(9):1309.

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa Seminara kliničkog neurologa

U organizaciji Udruženja neurologa Zapadnog Balkana, od 10. do 13. aprila 2025. godine u Bečićima je održan treći interdisciplinarni sastanak pod nazivom „Seminar kliničkog neurologa”. Skup je otvoren uz prisustvo velikog broja učesnika iz Srbije, Crne Gore, regiona i šire, a organizatori su i ove godine uspeali da objedine bogat naučni i edukativni program sa prepoznatljivim duhom zajedništva.

Naučni program i predavanja

Prvo uvodno predavanje održao je akademik Vladimir S. Kostić, govoreći o atipičnim parkinsonizmima. Na svoj prepoznatljiv način, uz naučnu dubinu i skromnost, akademik Kostić podsetio je mlađe generacije da medicina nije samo znanje već i posvećenost, iskustvo i stalna potraga za odgovorima. Njegovo izlaganje ostavilo je snažan utisak, predstavljajući svojevrsni omaž jednom od najvažnijih učitelja neurologije sa ovih prostora.

Tokom seminara obrađene su ključne oblasti savremene neurologije. Diskutovano je o pitanjima akutne terapije moždanog udara, uključujući reperfuzione strategije i dileme intravenske trombolize pre mehaničke trombektomije. Poseban segment bio je posvećen demijelinizacionim bolestima, gde su noviteti u dijagnostičkim kriterijumima i primena optičke koherentne tomografije (OCT) otvorili nova pitanja i mogućnosti u kliničkoj praksi. Epilepsije, glavobolje u post-COVID periodu, neuroradiološke dileme i neurointervencije dodatno su obogatili program, dok je okrugli sto „Mesto veštačke inteligencije u neurologi-

ji" podstakao razmišljanja o budućnosti struke.

Treći dan bio je posvećen neuromišićnim i neurodegenerativnim poremećajima. Istaknuto je predavanje o novoj biološkoj klasifikaciji Parkinsonove bolesti i prikaz savremenih terapijskih mogućnosti. Brojni prikazi slučajeva doprineli su dinamičnim i plodonosnim diskusijama.

Jedna od posebnih vrednosti ovog seminara jeste tradicija negovanja interdisciplinarnih tema i graničnih područja neurologije. Tako je i ove godine poseban segment bio posvećen dijagnostičkim dilemama na razmeđu neurologije, infektologije, neurohirurgije, kardiologije i reumatologije i drugih grana medicine. Prikazi pacijenata sa Lajmskom bolešću, kriptogenim moždanim udarom kardiološkog porekla, degenerativnom cervikalnom mijelopatijom i encefalitisom pokazali su koliko je za savremenu neurologiju važno prepoznavanje kliničkih entiteta koji izlaze izvan usko specijalističkih okvira. Ovaj deo programa naglasio je značaj saradnje sa drugim granama medicine i doprineo bogatoj diskusiji koja je učvrstila interdisciplinarni karakter seminara.

Poseban doprinos ovom skupu dali su mladi neurolozi, čiji su prikazi slučajeva i diskusije predstavljali srž seminara. Njihova energija, znatiželja i spremnost da preispituju postojeće paradigme pokazali su da neurologija u regionu ima snažnu i obećavajuću budućnost.

Kao i prethodnih godina, ni ovoga puta nije izostao bogat društveni program. Uz zajedničke večeri i neformalna druženja, mladi neurolozi sa prostora Balkana imali su priliku da se povežu, razmene iskustva i grade prijateljstva koja su često jednako

važna kao i sama stručna predavanja. Ovaj segment dao je posebnu toplinu skupu i dodatno osnažio osećaj zajedništva u našoj profesionalnoj zajednici.



„Seminar kliničkog neurologa" u Bečićima i ove godine potvrdio je svoj značaj kao mesto susreta nauke, kliničke prakse i ljudske povezanosti. Uz visok nivo stručnih predavanja, posvećenost organizatora i entuzijazam učesnika, seminar je ostavio snažan utisak i pokazao da se neurologija u regionu razvija u pravcu modernosti, saradnje i humanosti.

Viktor Pasovski,
Klinika za neurologiju Vojnomedicinske
akademije, Beograd
Medicinski fakultet Vojnomedicinske
akademije Univerziteta
odbrane u Beogradu

IZVEŠTAJ

Izveštaj sa VI Simpozijuma o kortikalnim bolestima

Poštovane kolegice i kolege,

Od 23. do 25. maja 2025 godine, u Sokobanji je održan VI Simpozijum o kortikalnim bolestima. Ideja o organizaciji simpozijuma rodila se pre 6 godina, na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš. Simpozijum o kortikalnim bolestima je jedinstven skup, koji je od skromnog sastanka sa četrdesetak učesnika na samom početku prerastao u regionalni skup sa preko 100 učesnika. Zamisao organizatora je da učesnicima prenese najnovija saznanja u dijagnostici i lečenju epilepsija i demencija. Kako se broj predavača i učesnika godina povećavao, tako su i razmatrani svi aspekti od patofizioloških do kliničkih manifestacija stanja koja mogu biti povezana sa kortikalnim bolestima.



Skup održan maja. 2025. je bio do sada najmasovniji i po prvi put je okupio predavače i učesnike iz regiona (Srbije, Severne Makedonije, Hrvatske, Slovenije), Holandije i Sjedinjenih Američkih Država.

Koncipiran je tako da su prvog dana održana predavanja iz oblasti neuroinflamacije i neurodegeneracije, kao uvod u dalji naučni

program. Program je podeljen na dve celine: epilepsije i demencije.

Razmatrani su kognitivni poremećaji od molekularnih osnova do kliničkih fenomena, kao i uloga dehidroepiandrosterona, frontalna varijanta Alchajmerove bolesti, posteriorna kortikalna atrofija, fenomen kognitivne rezerve. U sesiji o molekularnim mehanizmima neurodegeneracije učesnici su eminentni predavači iz regionalnih univerzitetskih centara.



Sesije o epilepsiji su imale u fokusu dijagnostičke, terapijske i kognitivne aspekte. Poseban deo je posvećen značaju EEG u praćenju pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja.



Treći dan skupa je bio posvećen naprednim tehnologijama u dijagnostici neuroloških bolesti, kao i uloga *low field* i *ultra-high field* MRI u dijagnostici neurodegenerativnih bolesti, translacioni potencijal EEG/EVP signala u istraživanjima novih lekova za Alchajmerovu bolest.

Posebna sesija je bila posvećena dečjoj neurologiji, sa savremenim osvrtom na kognitivno funkcionisanje u dečjoj i adolescentskoj dobi.

Učešće sponzora sa praktičnim i korisnim sadržajima podiglo je nivo značaja skupa, a sponzorska predavanja su po značaju i kvalitetu mogla da se porede sa naučnim delom programa.

Inicijativa za organizaciju ovog simpozijuma je prerasla u tradicionalni sastanak, koji omogućuje jačanje saradnje i razmenu iskustava, a sa 25 predavača i preko 100 učesnika, simpozijum je zauzeo značajno regionalno mesto u kalendaru naučnih neuroloških skupova.

VII Simpozijum o kortikalnim bolestima biće održan od 29. do 31. maja 2026. godine u Sokobanji.

Dobro došli!

Boban Biševac,
Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Klinika za neurologiju UKC Niš

DA LI STE ZNALI?

Crevna mikrobiota kod obolelih od multiple skleroze – uloga u neuroinflamaciji

Autor: Marinela Knežević^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd

² Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerzitet odbrane u Beogradu

Sažetak

Tokom protekle dve decenije došlo je do značajnog pomaka u biomedicini shvatanjem da crevna mikrobiota (tj. trilioni mikroorganizama koji žive u crevima) i njeni metaboliti imaju ulogu u homeostazi celog organizma, naročito u razvoju i sazrevanju imunog sistema. Stoga ne iznenađuje njena uloga u autoimunim bolestima i multiploj sklerozi. Sve veći broj istraživanja fokusiran je na rasvetljavanje dvosmernih komunikacionih puteva između crevnih bakterija i centralnog nervnog sistema: osa mikrobiota–creva–mozak. Promene u crevnoj mikrobioti, tj. disbioza, dovode do povećane produkcije citokina i aktiviranja imunoloških ćelija, što vodi narušavanju intestinalne i krvno-moždane barijere i razvoju neuroinflamacije. Eksperimentalne i kliničke studije ukazuju da je disbioza povezana sa narušenom ravnotežom između pro- i antiinflamatornih odgovora, i naknadnom neravnotežom Th1/Th17/Treg odgovora, što korelira sa nastankom i progresijom multiple skleroze. Brojne studije su identifikovale specifične bakterijske vrste koje se razlikuju kod pacijenata sa multiplom sklerozom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Intervencije sa mikrobiotom u cilju njenog oporavka, koje su uključivale davanje probiotika i fekalnu transplantaci-

ju, dale su obećavajuće rezultate, što otvara mogućnost za nove terapijske strategije u multiploj sklerozi.

Ključne reči: crevna mikrobiota, multipla skleroza, disbioza, neuroinflamacija

Uvod

Mi ne živimo sami. Svako od nas je „super-organizam“, kolektiv vrsta koje žive jedna uz drugu i sarađuju da bi omogućile funkcionisanje tela od koga nam svima zavisi opstanak. Čelije mikrobiote koje žive u nama i na nama, iako znatno sitnije, brojno nadmašuju naše ljudske čelije. Procenjuje se da gastrointestinalni trakt sadrži više od 100 triliona mikroorganizama. [1] Iako se već dugo govori i pretpostavlja o ulozi mikrobiote u patogenezi bolesti, interesovanje za ovu oblast u neurologiji (i u medicini uopšte) rapidno raste u poslednje dve decenije. Razlog tome su unapređene tehnike sekvencioniranja genoma i metabolomike. [2] Tako danas, pored izraza „mikrobiota“ (mikroflora), koji podrazumeva skup svih mikroorganizama u našem telu, raspolazemo i sa izrazom „mikrobiom“. To je skup svih njihovih gena i on daleko prevazilazi broj ljudskih gena dobijen sekvencioniranjem DNK (99% genetskih informacija ljudskog tela čine mikrobi, što broji preko 100 miliona gena). [3] Metabolom je skup svih metabolita u biološkom uzorku i odraz je trenutne aktivnosti ćelija/mikroorganizama, za razliku od genoma koji je pokazatelj potencijalne aktivnosti. [4]

U homeostatskim ili eubioznim uslovima, crevnom mikrobiotom dominiraju mikroorganizmi koji doprinose varenju i fermentaciji hrane, apsorpciji hranljivih materija, sintezi vitamina, sazrevanju epitelnih ćelija, integritetu crevne barijere, razvoju i sazrevanju imunog sistema, zaštiti od patogena

i upala, kao i regulaciji metabolizma domaćina. [5,6] Pored toga što može oblikovati imuni odgovor, crevna mikrobiota putem dvosmerne komunikacije koja uključuje enterični nervni sistem, vagus, endokrini, imuni sistem i različite metabolite koji potiču od crevne mikrobiote može uticati i na druge neurološke procese (npr. ponašanje, pamćenje, neurodegeneracija). [2,7] Promene u funkciji i sastavu crevne mikrobiote, poznate kao disbioza, povezane su sa disregulacijom u ovim vezama creva i mozga, povećanom propustljivošću crevne i krvno-moždane barijere i neuroinflamacijom, i mogu doprineti razvoju inflamatornih autoimunih bolesti, uključujući multiplu sklerozu. [8]

Multipla skleroza (MS) je hronična autoimuna bolest centralnog nervnog sistema u čijoj se etiologiji prepliću genetski, epigenetski i faktori životne sredine. [19,10,11] Iako su osnovni mehanizmi MS samo delimično shvaćeni, istraživanja su pokazala da autoreaktivne T ćelije specifične za mijelinski antigen probijaju narušenu krvno-moždanu barijeru i pokreću specifične inflamatorne puteve unutar CNS-a, što dovodi do neuroinflamacije, demijelinizacije i aksonske degeneracije. Posebno značajnu ulogu u započinjanju i održavanju procesa inflamcije imaju CD4+, Th17, Th 1 i Treg ćelije. Istraživanja sugerišu proinflamatornu ulogu Th1, Th17, kao i folikularnih Th ćelija (obezbeđuju kofaktore za proliferaciju B ćelija). Aberantna aktivnost ovih efektornih ćelija može da ukazuje i na nedostatak normalne funkcije CD4+ regulatornih (Treg) ćelija. Pored njih i druge imune ćelije su uključene u patogenezu MS, uključujući NK (*natural-killer*) ćelije, mikroglialne ćelije i makrofage. Molekularne interakcije između ovih ćelija i njihovih citokina održavaju inflamatorne kaskade unutar centralnog nervnog sistema. [12,13]

Značaj i uloga crevne mikroflore u multiploj sklerozi i neuroinflamaciji istaknuti su u ovom radu pregledom literature koja se odnosi na njene veze sa centralnim nervnim sistemom, sastav i njegove promene kod obolelih od multiple skleroze (MS), kliničke i eksperimentalne studije iz ove oblasti kao i potencijalne terapijske strategije proistekle iz njih.

Crevna mikrobiota

Svaka jedinka sadrži drugačiju crevnu mikrobiotu kao sopstveni otisak prsta. Pored bakterija koje su najbrojnije, tu su i virusi, gljivice i arheje. Među bakterijama dominantna su četiri filuma: *Bacteroidetes* (~20–25%), *Firmicutes* (~60–65%), *Proteobacteria* (~5–10%) i *Actinobacteria* (~3%), koji čine preko 97% populacije crevne mikrobiote. Taksonomska varijabilnost u ljudskim crevima je veća od funkcionalne varijabilnosti, mereno različitim metodama, što sugeriše da različite konfiguracije mikrobiote dovode do suštinski istog funkcionalnog rezultata. [14,15]

Filum *Firmicutes* obuhvata više od 200 rodova, ali najreprezentativniji su *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus* i *Ruminococcus*. U filumu *Bacteroidetes*, preovlađujući rodovi su *Bacteroides* i *Prevotella*. Filum *Actinobacteria* je uglavnom predstavljen rodom *Bifidobacterium*. [1] U zavisnosti od ishrane, razlikujemo tri enterotipa: enterotip 1, gde je dominantan rod *Bacteroides* (hrana bogata ugljenim hidratima i proteinima, tzv. zapadnjačka ishrana); enterotip 2, gde dominira rod *Prevotella* (vegeterijanska ishrana); i enterotip 3, gde dominiraju rodovi *Ruminococcus* i *Akkermansia* (ishrana u kojoj dominiraju prosti šećeri). [3,16]

Sastav mikrobiote oblikuje niz faktora povezanih sa domaćinom, uključujući geografsko poreklo, genetsku predispoziciju

i ranu izloženost mikrobiomu majke pri rođenju. Međutim, uticaji okoline, posebno obrasci ishrane (npr. visok unos šećera i nizak unos vlakana), izloženost ksenobiotcima (kao što su antibiotici, farmaceutski proizvodi i aditivi za hranu) i higijenske navike, igraju značajniju ulogu u moduliranju njegove strukture i funkcije. [17]

Osovina crevna mikrobiota–creva–mozak. Koncept intestinalne barijere i uloga crevne mikrobiote u neuroinflamaciji Poslednjih godina, brojni istraživači su se fokusirali na razumevanje kako mikrobiota gastrointestinalnog trakta može uticati na mozak. Ova veza, nazvana osa creva-mozak, odnosi se na dvosmernu komunikaciju između centralnog nervnog sistema i gastrointestinalnog trakta.

Dva osnovna puta kojima se odvija komunikacija mikrobiota (creva)–mozak su neuralni i humoralni put (Slika 1). Prvi čine enterički nervni sistem (ENS), autonomni nervni sistem (ANS) u kičmenoj moždini i nerv vagus. Direktna neuronska veza između mozga i gastrointestinalne mikroflore ostvaruje se preko stimulacije vagusa i aferentnih neurona ENS-a putem neurotransmitera (uključujući GABA, serotonin, dopamin i noradrenalin) i neuroaktivnih metabolita (npr. masne kiseline kratkih lanaca) koje sintetiše crevna mikroflora. [2,9] Obrnuto, aktivacija vagusa centralnim mehanizmima ima pozitivan uticaj na crevnu floru i deluje antiinflamatorno. [18] Pored direktne sinteze, regulacija sekrecije neurotransmitera se odvija i preko sinteze prekursora. Npr. *Bifidobacterium infantis* utiče na centralnu transmisiju serotonina povećavajući triptofan u plazmi, prekursor nivoa serotonina. [19]

Drugi način bidirekcionne komunikacije unutar ose mikrobiota–creva–mozak je

molekularnim (humoralnim) putem. Bakterije sintetiziraju neuroaktivne peptide, hormone, citokine, vitamine i druge metabolite koji su uključeni u signalne puteve: neuroendokrine (hipotalamus–hipofiza–nadbubreg), endokrine, imunološke i metaboličke. [2,9] Neki od ovih mikrobnih proizvoda idu direktno preko krvno-moždane

barijere do mozga (uključujući dejstvo na neurone preko dendritičnih nastavaka, mikrogliju i imune ćelije CNS-a). [2] Intestinalna barijera je fizička granica između ekosistema mikrobiote i imunog sistema creva u lamini proprij. U zdravim crevima nju čine čvrste veze među epitelnim ćelijama, njihovi sekreti koji sadrže sluz i

antimikrobne supstance i imunološka barijera koja se sastoji od ćelija i molekula uključenih u urođeni i stečeni imuni odgovor. Crevna barijera održava homeostazu sprečavajući neočekivani prolaz mikroba i antigenih molekula iz lumena creva, dok istovremeno omogućava ulazak vode i produkata varenja u telo. Poremećaj crevne barijere omogućava mikroorganizmima iz creva i većim molekulima da prođu kroz laminu proprij, što pokreće patološke procese. Imunološka barijera, koja se nalazi ispod sluzi i crevnog epitelnog sloja, uključuje limfne ćelije prisutne u epitelnom sloju. Kada se aktiviraju, ove ćelije proizvode različite inflamatorne medijatore koji igraju ili patogenu ili zaštitnu ulogu u održavanju crevne homeostaze. [20,21]

Pokazano je da je zonulin, jedan od proteina koji reguliše crevnu permeabilnost obezbeđujući čvrste veze među epitelnim ćelijama, i koji se koristi kao marker oštećenja intestinalne barijere, značajno povećan u serumu pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. [22]

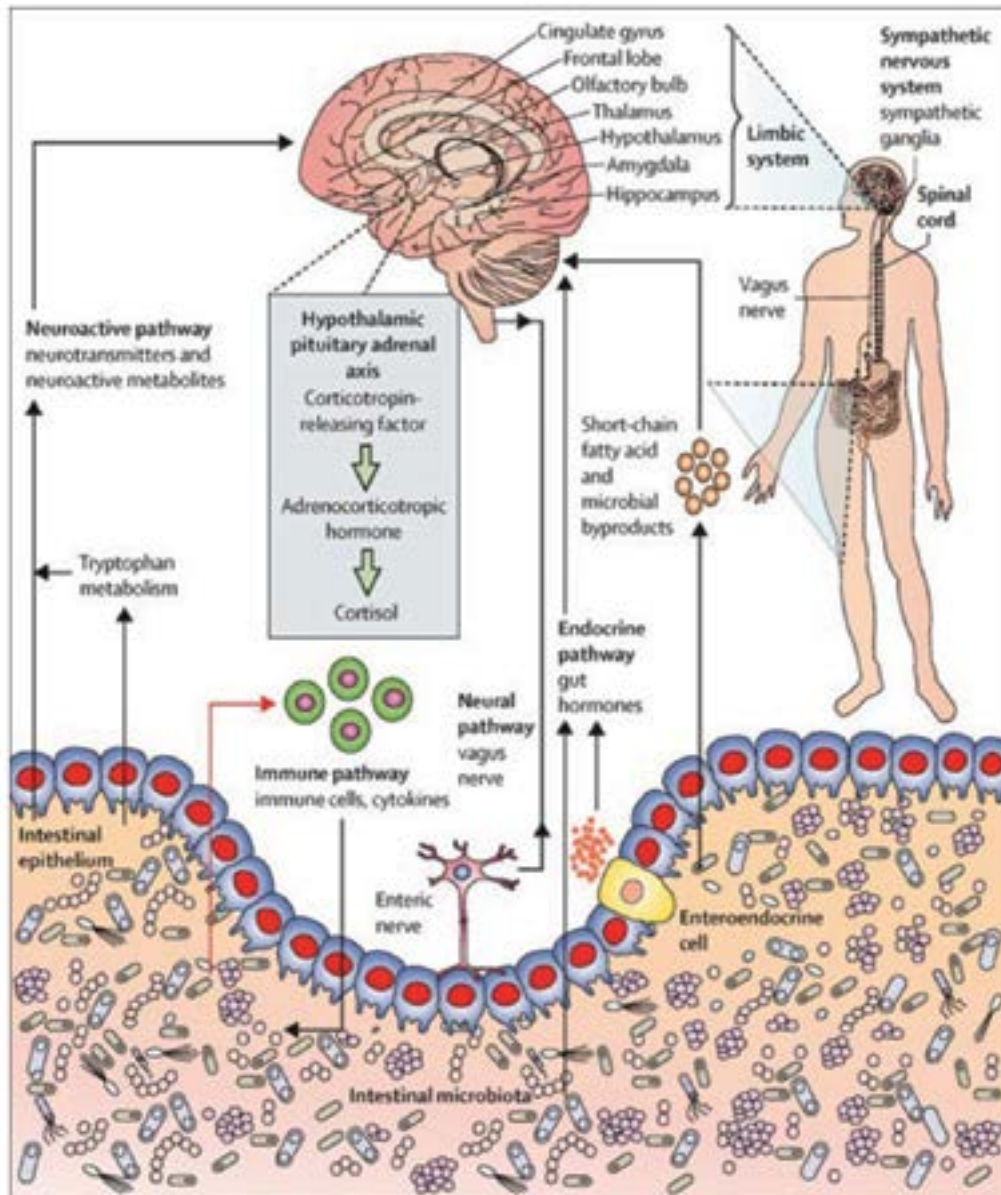
Važan korak za razumevanje uloge crevne mikrobiote u sazrevanju imunog sistema dale su studije na animalnim modelima gde se životinje odgajaju u sterilnim uslovima (*germ-free*). Kod njih je uočeno nezrelo intestinalno limfno tkivo, niži nivoi serumskih imunoglobulina, nedostatak Th17 limfocita, redukcija regulatornih T limfocita (Treg) i disbalans Th1/Th2 uz skretanje ka Th2 odgovoru. Za razliku od njih, miševi sa prirodno očuvanim mikrobiomom imali su očuvaniju fagocitnu sposobnost makrofaga i brži imuni odgovor. Crevne bakterije utiču na diferencijaciju T ćelijskih fenotipova u četiri glavna: GATA3+ Th2 ćelije, T-bet+ Th1 ćelije, RORgt+ Th17 ćelije ili u T ćelije sa regulatornim fenotipom (FOXP3+ Tregs). [23–25]

Sem u razvoju i sazrevanju mikrobiota ima ulogu u homeostazi imunog sistema, održavajući balans Th1/Th2 odgovora i naročito Treg/Th17 ključan u patogenezi MS. Neke crevne bakterije preko svojih signalnih molekula utiču na dendritične ćelije da proizvode citokine, uključujući IL-1b, IL-6 i IL-23, što zauzvrat dovodi do diferencijacije Th17 ćelija. Druge mogu podstaći proizvodnju Treg ćelija i uticati na odnos Th1/Th2, menjajući sastav populacije crevnih T-ćelija i uspostavljajući ravnotežu između inflamatornih i antiinflamatornih stanja u crevima. Bakterijski metaboliti i antigeni prisutni u crevima mogu uticati na naivne B ćelije, podstičući njihovu diferencijaciju u Breg ćelije. Ove Breg ćelije proizvode antiinflamatorne citokine kao što je IL-10. [23]

Kapsularni polisaharid A izveden iz ljudskog komenzalnog *Bacteroides fragilis* utiče na aktivaciju T-ćelija interreagujući sa Toll-sličnim receptorom 2 (TLR2) koji ekspimiraju T ćelije. On aktivno ograničava diferencijaciju Th17 i favorizuje antiinflamatornu funkciju Treg ćelija. [23,26] S druge strane, crevne segmentirane filamentozne bakterije (SFB) pokazale su se kao specifični induktori diferencijacije Th17 ćelija u lamini proprij. Nakon direktnog prijanjanja na crevne epitelne ćelije, SFB indukuju proizvodnju serumskog amiloida A, koji deluje na dendritične ćelije lamine proprije da proizvode citokine (IL-1b, IL-6, IL-23) i reaktivne kiseonične vrste (ROS), što zauzvrat podstiče diferencijaciju naivnih CD4+ T ćelija u Th17 ćelije. Stoga je kolonizacija SFB rezultirala smanjenjem drugih bakterijskih vrsta i rastom patogenih bakterija. [27]

Brojni metaboliti koje proizvodi crevna mikrobiota (uključujući masne kiseline kratkog lanca, metabolite triptofana, derivate žučne kiseline, poliamine i urolitine) identifikovani su kao ključni regulatori u razvo-

Slika 1 – Putevi komunikacije između mikrobiote i mozga



Preuzeto iz: Cryan JF et al., 2020 [2].

ju, homeostazi i funkciji imunog sistema. Među ovim metabolitima, masne kiseline kratkog lanca (SCFA) su privukle veliku pažnju. Nastaju kao nusproizvodi fermentacije složenih i nesvarljivih ugljenih hidrata u debelom crevu i obuhvataju, između ostalih, sirćetnu, propionsku i buternu kiselinu. Pored toga što obezbeđuju energiju domaćinu, SCFA takođe imaju antiinflamatorne i imunomodulatorne efekte posredovane povećanjem antiinflamatornih Treg ćelija i smanjenjem proinflamatornih T ćelija (Th1 i Th17), što dovodi do stanja antiinflamatornog odgovora. [6,18,28] Kratkolančane masne kiseline favorizuju proizvodnju antiinflamatornih citokina kao što su IL-10 i TGF- β i inhibiraju proizvodnju proinflamatornih molekula, uključujući IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β i IL-8. [17,24,29] Sniženi nivoi sve tri aminokiseline nađeni su kod pacijenata sa relapsno-remitentnom i sekundarno progresivnom MS. Na početku bolesti nađeni su sniženi nivoi samo propionata i acetata, dok su pacijenti sa klinički izolovanim sindromom imali snižene nivoe samo propionata u krvi. Primena kratkolančanih masnih kiselina imala je pozitivan uticaj na tok bolesti kod miševa sa eksperimentalnim autoimunim encefalitisom (EAE). [28] Pokazano je da propionska kiselina poboljšava simptome multiple skleroze povećanjem broja perifernih Treg ćelija i njihovog supresivnog kapaciteta *ex vivo* i *in vitro* na način zavisao od IL-10. [30]

Crevna disbioza kod obolelih od multiple skleroze
Skorašnje studije koje su analizirale sastav crevne mikrobiote kod pacijenata sa multiple sklerozom otkrile su smanjenje korisnih i porast proinflamatornih bakterijskih vrsta. [23] U studiji koja je obuhvatila 148 pacijenta sa MS i isto toliko zdravih kontrola uzorak se razlikovao u oko 10% bakterijskih vrsta obuhvaćenih testiranjem. [31]

Crevna disbioza kod MS je pretežno okarakterisana smanjenim brojem rodova *Bacteroides* (vrsta *Bacteroides fragilis*), *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium longi*), *Parabacteroides*, *Firmicutes*, *Butyricimonas* (proizvode butirata), *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Adlercreutzia*, *Streptococcus*, *Collinsella* i *Slakia* iz porodice *Coriobacteriaceae*, *Lachnospiraceae*, vrste *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Phascolarctobacterium faecium* i povećanim brojem iz rodova *Akkermansia* (vrsta *Akkermansia muciniphila*), *Acinetobacter*, *Bifidobacterium* (enterotip 3), *Bacteroides* (*Bacteroides vulgatus*), *Ruminococcus*, *Pseudomonas*, *Hemophilus*, *Mycoplasma*, *Blautia*, *Dorea*, *Ezakiella*, *Bilophila*, vrsta *Methanobacter smithii*, *Bifidobacterium animalis*, *Clostridium* g24 FCEY, *Ruminococcus massiliensis*. [1,22,28,31–39] Taksonomski gledano, beleži se porast indeksa *Firmicutes/Bacteroidetes*. [23,37] Značajno je da je *Akkermansia muciniphila* bila konstantno povišena, dok su *Prevotella* vrste bile obično snižene kod pacijenata sa MS u odnosu na kontrolne grupe. [22,33] U Tabeli 1 su predstavljene promene u sastavu mikrobioma kod obolelih od multiple skleroze dobijene u nekim studijama sa različitih geografskih područja.

Porast broja vrsta *Akkermansia muciniphila* i *Acinetobacter* kod pacijenata sa multiple sklerozom može se tumačiti u kontekstu prethodnih nalaza koji pokazuju njihovu sposobnost da deluju proinflamatorno. [23] Naročito je izazovna uloga *Akkermansia muciniphila* u inflamaciji kod pacijenata sa MS. Zna se da ona sa jedne strane ima antiinflamatorni efekat u intestinumu preko produkcije butirata i dejstva na endokanabinoidne receptore, dok sa druge strane proizvodi supstance koje destruišu crevni mukus [24] i poseduje antigene koji su mogući pokretači MS putem ukrštene

Tabela 1 – Disbioza kod obolelih od multiple skleroze

Izvor iz literature	Geografsko područje	Broj MS ispitanika	Promene u crevnom mikrobiomu
Cosorich et al., 2015 [37]	Italija	19	<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> odnos $\uparrow$ <i>Streptococcus</i> $\uparrow$ <i>Prevotella</i> $\downarrow$
Jangi et al., 2016 [38]	Boston, SAD	60	<i>Methanobrevibacter</i> $\uparrow$ <i>Akkermansia</i> $\uparrow$ <i>Butyricimonas</i> $\downarrow$
Chen et al., 2016 [39]	Severna Amerika	31	<i>Pseudomonas</i> $\uparrow$ <i>Blautia</i> $\uparrow$ <i>Dorea</i> $\uparrow$ <i>Mycoplasma</i> $\uparrow$ <i>Lactobacillus</i> $\downarrow$ <i>Parabacteroides</i> $\downarrow$
Cekanaviciute et al., 2017 [35]	San Francisco, SAD	71	<i>Acinetobacter</i> $\uparrow$ <i>Akkermansia</i> $\uparrow$ <i>Parabacteroides</i> $\downarrow$
Pellizzioni et al., 2021 [22]	Brazil	18	<i>Akkermansia</i> $\uparrow$ <i>Bacteroides vulgatus</i> $\uparrow$ <i>Bifidobacterium</i> $\downarrow$
Navarro-Lopez et al., 2022 [33]	Španija	15	<i>Ezakiella</i> $\uparrow$ <i>Bilophila</i> $\uparrow$ <i>Prevotella</i> $\downarrow$ <i>Streptococcus</i> $\downarrow$

MS – multipla skleroza; $\uparrow$ – povećanje i $\downarrow$ – smanjenje u različitim mikrobiotama u odnosu na kontrolnu grupu zdravih.

reaktivnosti. [40] Vrsta *Methanobrevibacter smithii* je poput *Akkermansia metanogena* bakterija i povišena je kod pacijenata sa MS koji imaju opstipaciju. [15] Kod pacijenata u periodu remisije MS pokazan je porast *Faecalobacterium parusnitzii* i *Gordonibacter urolithinifaciens*, dve antiinflamatorne bakterije koje proizvode butirat i urolitin za koje se zna da deluju antiinflamatorno. [28,31] Porast *Faecalobacterium parusnitzii* zabeležen je i kod pacijenata na DMT (*Disease Modified Therapy*). [34] Pokazano je da DMT menja sastav crevne flore, korigujući delimično disbiozu. Kod pacijenata koji su lečeni glatiramer-acetatom ili interferonom beta pokazan je porast broja *Prevotella* i *Sutterella* rodova. [23] Smanjenje vrste *Bacteroides thetaiotaomicron* pozitivno je ko-

reliralo sa unosom mesa i porastom broja Th17 limfocita kod MS pacijenata. [32]

Uloga crevne mikrobiote u patogenezi multiple skleroze
Iako specifičan odnos između mikrobiote i multiple skleroze tek treba da se razjasni, eksperimentalne i kliničke studije pružaju ubedljivije dokaze koji podržavaju potencijalnu ulogu crevne mikrobiote u patogenezi multiple skleroze.

Kolonizacija EAE miševa segmentiranim filamentoznim bakterijama izazvala je diferencijaciju Th17 u lamina propriji i migraciju u CNS, povećavajući neuroinflamaciju i težinu bolesti. [22,41] Skor bolesti se poboljšao kada su EAE *germ-free* miševi kolo-

nizovani *Bacteroides fragilis* koji sadrži polisaharid A, koji indukuje Treg ćelije da luče IL-10 i suprimira Th-17 limfocite. [42] Štaviše, kadu su *germ-free* miševi genetski predisponirani za EAE kolonizovani fecesom obolelih od MS, značajno manje su proizvodili IL-10 nego miševi kolonizovani fecesom zdravih. [43]

Neki sojevi roda *Lactobacillus* mogu indukovati povećanje broja Treg ćelija, suprimirati Th1 i Th17, promeniti odnos Th1/Th2 i uticati na odnos M1/M2 tipova makrofaga (prvi indukuju inflamaciju, a drugi reparaciju). [44] U animalnom modelu EAE davanje *Pediococcus acidilactici* dovelo je do kasnijeg javljanja bolesti, boljeg kliničkog skora, nižeg nivoa IL17 i INF γ u limfnim čvorovima i slezini i znatno manje infiltracije kičmene moždine mononuklearima nakon 22 dana tretmana, a u odnosu na kontrolnu grupu. [45] U eksperimentalnoj studiji davanje *Lactobacillus reuteri* dovelo je do supresije razvoja EAE kod miševa. Miševi koji su tretirani *Lactobacillus reuteri* imali su statistički značajno manje Th1 i Th17 ćelija i sa njima povezanih citokina INF γ i IL-17. Taksonomska analiza sojeva crevne mikrobiote pokazala je da su *Proteobacteria* i *Deferribacteres* značajno povećane u sadržaju debelog creva miševa sa EAE, dok je relativna količina *Bacteroidetes* smanjena. Tretman sa *L. reuteri* je preokrenuo efekte EAE na relativnu količinu ovih fila kod EAE miševa. [46]

Kombinacija probiotika roda *Lactobacillus*, *Streptococcus* i *Bifidobacterium* davana pacijentima sa multiplom sklerozom na imunološkom nivou pokazala je pad u broju i aktivnosti antigen prezentujućih ćelija i smanjenje ekspresije HLA (*Human Leukocyte Antigen*) molekula na dendritičnim ćelijama. [47]

Davanje probiotika (*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum* i *Lactobacillus plantarum*) kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom tokom četiri meseca pored antiinflamatornih (smanjenje nivoa IL-6 i porast nivoa IL-10) i antioksidativnih delovanja beleži i pozitivan učinak na klinički skor bolesti i skorove depresije, anksioznosti i opšteg zdravlja. [48]

Skorije studije rađene na većim uzorcima i sa dužim davanjem probiotika potvrdile su nalaze. [49]

Transplantacija crevne mikrobiote šezdesetjednogodišnjoj pacijentkinji sa sekundarno progresivnom multiplom sklerozom sa zdravih ispitanika dovela je do stabilizacije kliničkog stanja mereno kroz EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) koje se održavalo (uz blago poboljšanje) tokom desetogodišnjeg perioda praćenja. [50] Fekalna transplantacija je pokazala povoljan učinak i kod drugih neuroloških i ne-neuroloških bolesti. [9]

Davanje probiotske kvasnice *Saccharomyces boulardii* kod pacijenata sa EDSS $\geq 4,5$ u randomizovanom kliničkom ispitivanju imalo je pozitivne učinke na nivo visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina, antioksidativni stres i bilo je povezano sa poboljšanjem u skalama bola i zamaranja. [51]

Interakcija između crevne mikrobiote i genetike, epigenetike i faktora životne sredine kod multiple skleroze

Etiologija multiple skleroze je kompleksna, multifaktorijalna. Ona, pored već razmatrane uloge mikrobioma, uključuje i genetike, epigenetske i faktore sredine. Računa se da je u oko 30% slučajeva genetski uslovljena. Studije sugerišu upletenost stoti-

na genskih regiona na različitim hromozomima sa najjačim dokazima za povezanost MS sa određenim MHC (*major histocompatibility complex*) haplotipovima. Sa druge strane, polimorfizam u genima HLA sistema može uticati na oblikovanje crevnog mikrobioma uslovljavajući selektivnu kolonizaciju. Selektivno naseljavanje određenim bakterijskim vrstama se dešava bilo zbog imunoloških mehanizama eradikacije ili onemogućavanja bakterijama da se pridržavaju za crevni epitel. [52]

Oskudan je broj studija koje su se bavile povezanošću sastava crevne mikrobiote sa genetskom predispozicijom kod pacijenata sa multiplom sklerozom. Njihovi nalazi svakako potvrđuju pretpostavku da genetski predisponirani pacijenti sa crevnom disbiozom imaju veći rizik za razvoj i aktivnost bolesti. [52] Nalazi iz eksperimentalnih modela otkrivaju da se crevna mikrobiota miševa osetljivih na EAE koji ekspimiraju HLA-DR3 značajno razlikuje od one kod miševa otpornih na bolest koji ekspimiraju HLA-DR8. Izgleda da je ovaj uticaj dvosmeran, jer prenos mikrobiote genetski osetljivih miševa na modelu EAE na rezistentne miševe povećava njihovu osetljivost na EAE. [17]

Pored genetike, proteklih godina u fokus se sve više stavlja i epigenetika. Crevna mikrobiota je usko povezana sa epigenetskim modifikacijama, uključujući acetilaciju histona, metilaciju DNK i proizvodnju nekodirajuće RNK. Proizvodnjom masnih kiselina kratkog lanca kao što su butirati i pentoati mikrobiota inhibira histon deacetilazu. Rezultat je supresija ekspresije gena IL-17A u Th17 ćelijama i podsticanje rasta Treg ćelija. [17]

Sastav ishrane, antibiotici i čak suplementi utiču na crevnu mikrobiotu i njen uticaj na

MS. Zabeleženo je da suplementacija vitaminom D kod obolelih od MS (koji je kod njih inače često nizak) utiče na crevnu disbiozu, redukuje permeabilnost creva i podstiče produkciju butirata. [53] Kao značajan faktor rizika iz životne sredine, gojaznost je povezana sa promenom sastava crevne mikrobiote. Ovo zajedno dovodi do stanja povećane inflamacije u organizmu i pogoršanja bolesti. [17]

Strategije za buduća istraživanja i kliničku praksu

Iako je postignut veliki napredak u polju istraživanja mikrobioma u multiploj sklerozi i načina kojima on podstiče ili smanjuje neuroinflamaciju, ostaje i dalje veliki raskorak između teorije i prakse. Eksperimentalne studije, iako rađene na EAE kao široko korišćenom modelu za proučavanje patogeneze MS ne mogu se u potpunosti preneti na multiplu sklerozu kod ljudi. EAE se indukuje imunizacijom mijelinskim antigenima, kao što je mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG), koji ne imitira u potpunosti spontani početak MS kod ljudi. Na MS kompleksan uticaj ima genetika i faktori sredine koji se ne mogu u celosti predstaviti na EAE modelu. Takođe, EAE je prvenstveno model za inflamatornu demijelinizaciju, i ne obuhvata neurodegenerativne aspekte progresivne MS. To se donekle prevazilazi razvojem novih eksperimentalnih modela MS, kakav je model sa Tejlerovim virusom mišjeg encefalomijelitisa, koji bolje reflektuje neurodegenerativne aspekte ili kuprizonski model i model demijelinizacije izazvane izolecitinom na kojima se proučava proces remijelinizacije. [17]

Istraživanjima sprovedenim na populaciji MS pacijenata u prvom redu nedostaju velike kohorte i bolja randomizacija prema dužini trajanja bolesti, stepenu aktivnosti bolesti i uticaju DMT. Da bi se dobro uočile

i potvrdile uzročno-posledične veze disbioza-MS i uticaj DMT na sastav mikrobioma potrebna su longitudinalna istraživanja. Uticaj crevne mikrobiote na patogenezu multiple skleroze ukazuje na potrebu za formulisanjem novih terapijskih strategija zasnovanih na korekciji disbioze. Tu spadaju upotreba probiotika, prebiotika i postbiotika (produkti metabolizma bakterija). [9] Genetskim inženjeringom probiotika omogućava se njihovo „obogaćivanje“ antiinflamatornim molekulima poput kratkolančanih masnih kiselina i IL-10. [17] Transplantacija fekalne mikrobiote zahteva dodatne studije na većem broju pacijenata u cilju standardizacije postupka i potvrde bezbednosti. S obzirom na značajnu ulogu ishrane u crevnoj mikrobioti, dijetetske intervencije bi mogle biti izvodljiv i lako dostupan pristup u lečenju multiple skleroze. Studije pokazuju da su ketogene i antiinflamatorne dijetete povezane sa smanjenjem proinflamatornih bakterija u crevima u odnosu na korisne sojeve. [53] Dijetetska suplementacija vitaminom D, omega-3 masnim kiselinama i polifenolom, sinergistički sa ishranom doprinosi povećanju korisne mikrobiote. [17]

Istraživanje određenih bakterijskih sojeva za koje je pokazano da imaju korisne ili neželjene efekte kod multiple skleroze (npr. *Prevotella* u odnosu na *Akkermansia*) formuliše verovatno u budućnosti probiotike specifične za MS. Zbog razlike u sastavu mikrobiote među pojedincima, kao krajnji cilj nameće se potreba za razvojem personalizovanih terapijskih strategija zasnovanih na biomarkerima izvedenim iz mikrobiote. Za sada, dostupnost na tržištu probiotskih formulacija koje sadrže sojeve *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, uz podatke koji govore o njihovom antiinflamatornom potencijalu, ostavlja otvoreno pitanje njihovog korišćenja u kliničkoj praksi, bar u

pojednim slučajevima, dok čekamo velike randomizovane studije kod pacijenata sa MS koje bi to i potvrdile. [1,15,20,44,46-49]

Zaključak

Mikrobiota i njene promene mogu se smatrati novim rizik-faktorom u etiologiji multiple skleroze. Potrebna su dalja istraživanja koja bi se bavila potencijalnim interakcijama između genetskih faktora, faktora sredine i mikrobiote sa jedne strane i mehanizmima kojima oni utiču na osovinu creva-mozak kod multiple skleroze, sa druge strane. Promene u mikrobioti u kombinaciji sa drugim dijagnostičkim metodama mogu poslužiti kao biomarker za praćenje aktivnosti (inflamacije) u organizmu obolelih od MS. Istraživanja crevne mikrobiote nude potencijal za nove terapijske pristupe u lečenju multiple skleroze. I na kraju, svest o značaju mikrobiote u patogenezi multiple skleroze raste i kod naših pacijenata. Studija sprovedena sa MS pacijentima u jednoj regiji u Italiji je pokazala da preko dve trećine ima informacije o mogućem značaju mikrobiote u njihovoj bolesti i isto toliko bi prihvatilo da uzima probiotik ukoliko bi im to specijalista preporučio. [1]

Literatura

- Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-Microbiota, and Multiple Sclerosis: Background, Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2023;15(4):942.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179–194.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–14.
- Ashrafian H, Sounderajah V, Glen R, et al. Metabolomics: The Stethoscope for the Twenty-First Century. *Med. Princ. Pract.* 2021;30(4):301–310.
- Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022;7:135.
- Tran SM, Mohajeri MH. The role of gut bacterial metabolites in brain development, aging and disease. *Nutrients*. 2021;13:732.
- Layunta A, Buey B, Mesonero JE, Latorre E. Crosstalk Between Intestinal Serotonergic System and Pattern Recognition Receptors on the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front. Endocrinol.* 2021;12:748254.
- Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomed. Pharmacother.* 2023;164:114985.
- Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, Soleimanpour S. A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in Human Neurological Disorders. *Clin. Microbiol. Rev.* 2022;35(1):e0033820.
- Rob M, Yousef M, Lakshmanan AP, Mahboob A, Terranegra A, Chaari A. Microbial signatures and therapeutic strategies in neurodegenerative diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2025;184:117905.
- Munteanu C, Galaction AI, Turnea M, Blendea CD, Rotariu M, Poștaru M. Redox Homeostasis, Gut Microbiota, and Epigenetics in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Antioxidants*. 2024;13:1062.
- Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8:857–866.
- Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *The Lancet Neurol.* 2021;20(6):470–483.
- Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.* 2015;18(7):965–77.
- Torres-Chávez ME, Torres-Carrillo NM, Monreal-Lugo AV, et al. Association of intestinal dysbiosis with susceptibility to multiple sclerosis: Evidence from different population studies (Review). *Biomed. Rep.* 2023;19(6):93.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174–180.
- Nemati MH, Yazdanpanah E, Kazemi R, et al. Microbiota-Driven Mechanisms in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Therapeutic Strategies, and Biomarker Potential. *Biology (Basel)*. 2025;14(4):435.
- Wang H-X, Wang Y-P. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129:2373–2380.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*. 2010;170:1179–1188.
- Zhang W, Wang Y, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut flora in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Neural. Regen. Res.* 2024;19(7):1480–1488.

- Cautivo KM, Matatia PR, Lizama CO, et al. Interferon gamma constrains type 2 lymphocyte niche boundaries during mixed inflammation. *Immunity*. 2022;55:254–271.
- Pellizoni FP, Leite AZ, Rodrigues NC, et al. Detection of Dysbiosis and Increased Intestinal Permeability in Brazilian Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(9):4621.
- Nemati MH, Yazdanpanah E, Kazemi R, et al. Microbiota-Driven Mechanisms in Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Therapeutic Strategies, and Biomarker Potential. *Biology (Basel)*. 2025;14(4):435.
- Zhao M, Chu J, Feng S, et al. Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomed. Pharmacother.* 2023;164:114985.
- Maciel-Fiuza MF, Muller GC, Campos DMS, et al. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front. Microbiol.* 2023;14:1098386.
- Round JL, Lee SM, Li J, et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011;332:974–977.
- Flannigan KL, Denning TL. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: A balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology*. 2018;154:537–546.
- Duarte-Silva E, Meuth SG, Peixoto CA. Microbial Metabolites in Multiple Sclerosis: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Front. Neurosci.* 2022;16:885031.
- Ashaolu TJ, Ashaolu JO, Adeyeye SA. Fermentation of prebiotics by human colonic microbiota in vitro and short-chain fatty acids production: A critical review. *J. Appl. Microbiol.* 2021;130:677–687.
- Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell*. 2020;180:1067–1080.
- Thirion F, Sellebjerg F, Fan Y, et al. The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome Med.* 2023;15(1):1.
- Cantoni C, Lin Q, Dorsett Y, et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2022;76:103798.
- Navarro-Lopez V, Mendez-Mirallas MA, Vela-Yebra R, et al. Gut Microbiota as a Potential Predictive Biomarker in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Genes (Basel)*. 2022;13(5):930.
- Gupta VK, Janda GS, Pump HK, et al. Alterations in Gut Microbiome-Host Relationships After Immune Perturbation in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2025;12(2):e200355.
- Cekanaviciute E, Yoob BB, Runiaa TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017;114:10713–10718.
- Vacaras V, Muresanu DF, Buzoianu AD, et al. The role of multiple sclerosis therapies on the dynamic of human gut microbiota. *J. Neuroimmunol.* 2023;378:578087.
- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci. Adv.* 2017;3(7):e1700492.
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N et von Glehn F. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. 2016;7:12015.
- Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci. Rep.* 2016;6:28484.

40. Cruciani C, Mathe C, Puthenparampil M, et al. Intrathecal Anti-Akkermansia muciniphila IgG Responses in Multiple Sclerosis Patients linked to CSF Immune cells and Disease Activity. Preprints. 2025; <https://doi.org/10.20944/preprints202501.1215.v1>
41. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011;108:4615–4622.
42. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal Bacteroides fragilis depends on polysaccharide A expression. J. Immunol. 2010;185(7):4101–4108.
43. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. 2017;114(40):10719–10724.
44. Ding YH, Qian LY, Pang J, et al. The regulation of immune cells by Lactobacilli: A potential therapeutic target for anti-atherosclerosis therapy. Oncotarget. 2017;8:59915–59928.
45. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, et al. The lactic acid bacterium Pedococcus acidilactici suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. PLoS ONE. 2011;6:e27644.
46. He B, Hoang TK, Tian X, et al. Lactobacillus reuteri Reduces the Severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice by Modulating Gut Microbiota. Front. Immunol. 2019;10:385.
47. Tankou SK, Regev K, Healy BC, et al. Investigation of probiotics in multiple sclerosis. Mult. Scler. 2018;24:58–63.
48. Salami M, Kouchaki E, Asemi Z, Tamtaji OR. How probiotic bacteria influence the motor and mental behaviors as well as immunological and oxidative biomarkers in multiple sclerosis? A double-blind clinical trial. J. Functional. Foods. 2019; 52:8–13.
49. Rahimlou M, Hosseini SA, Majdinasab N, Haghighizadeh MH, Husain D. Effects of long-term administration of Multi-Strain Probiotic on circulating levels of BDNF, NGF, IL-6 and mental health in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutr. Neurosci. 2022;25(2):411–422.
50. Makkawi S, Camara-Lemarroy C, Metz L. Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2018; 5:e459.
51. Asghari KM, Dolatkhah N, Ayromlou H, et al. The effect of probiotic supplementation on the clinical and para-clinical findings of multiple sclerosis: a randomized clinical trial. Sci. Rep. 2023;13:18577.
52. Elsayed NS, Valenzuela RK, Kitchner T, et al. Genetic risk score in multiple sclerosis is associated with unique gut microbiome. Sci. Rep. 2023;13:16269.
53. Sanchez JMS, DePaula-Silva AB, Libbey JE, Fujinami RS. Role of diet in regulating the gut microbiota and multiple sclerosis. Clin. Immunol. 2022;235:108379.

DA LI STE ZNALI?

Hornerov sindrom – skrivena rana vrata

Autor: Jelena Vitković Tašić¹
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Da li ste znali da mali znak na oku može otkriti ozbiljne bolesti mozga, vrata ili grudnog koša? Hornerov sindrom je upravo takav fenomen. Njegova suptilnost često ga čini neprimetnim, ali pažljivim pregledom može postati ključni indikator ozbiljnih neuroloških i vaskularnih oboljenja. [1]

Uvod i istorijat

Još sredinom XIX veka francuski fiziolog Klod Bernard (1813–1878) svojim eksperimentima na životinjama pokazao je da presecanje simpatičkih nerava dovodi do karakterističnih promena na oku – sužene zenice i spuštenog kapka. [1] Nekoliko godina kasnije, 1869. godine, švajcarski oftalmolog Johan Fridrih Horner (1831–1886) napravio je iskorak sa laboratorijskih opažanja na kliničku praksu. On je prvi sveobuhvatno opisao ovaj sindrom kod ljudi, prepoznajući kombinaciju mioze, ptoze i ponekad smanjenog znojenja na jednoj strani lica. Upravo zahvaljujući toj sposobnosti da poveže suptilne znake sa poremećajem simpatičkog nervnog puta, Horner je dao ime sindromu koji i danas nosi njegovo prezime. U čast oba istraživača, u literaturi se neko vreme koristio naziv Bernard–Hornerov sindrom, ali je vremenom prevagnuo jednostavniji i danas uobičajen termin – Hornerov sindrom. [2]

Tokom 20. veka, sa razvojem neuroimaging tehnologije i farmakoloških testova, dijagnostika Hornerovog sindroma postala je preciznija i značajno je doprinela ranoj

detekciji ozbiljnih bolesti i stanja. Hornerov sindrom je stoga ne samo klinički interesantan, već i potencijalno značajan dijagnostički indikator ozbiljnih bolesti. [3]

Klinička slika

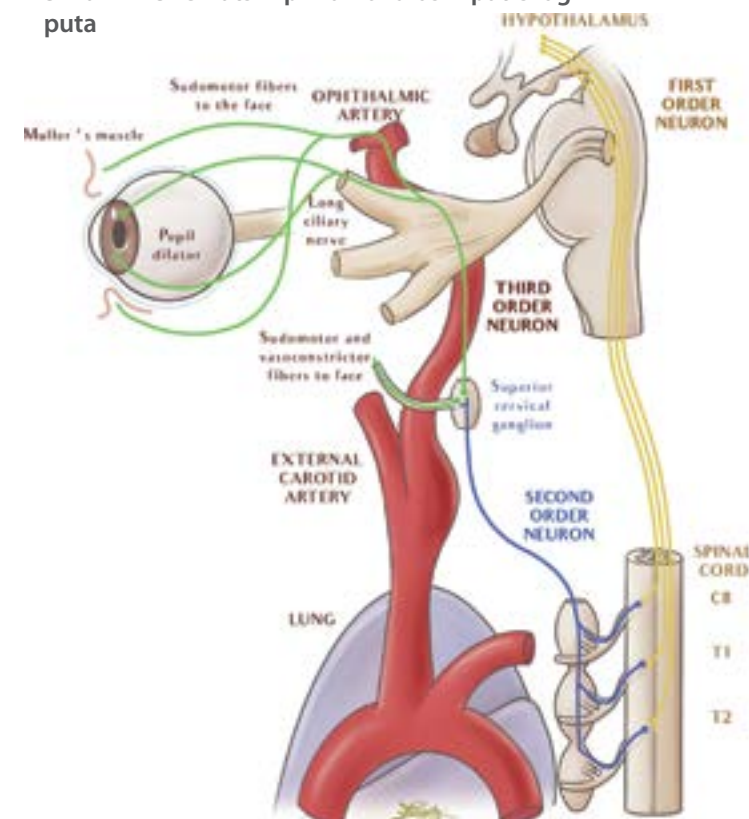
Klinička slika Hornerovog sindroma često je suptilna i njena prepoznatljivost zavisi od pažljivog posmatranja. [3] Ptoza u Hornerovom sindromu je mala, obično oko 1–2 mm, i nastaje slabijom funkcijom Milerovog mišića, malog mišića gornjeg kapka inervisanog od strane simpatičkog nervnog sistema. Donji kapak može biti blago podignut, što daje utisak tzv. obrnute ptoze. Mioza zahvaćene zenice postaje izraženija u mraku, kada zdrava zenica brzo reaguje dilata-

cijom, dok zahvaćena zenica kasni zbog slabijeg simpatičkog odgovora – fenomen poznat kao *dilation lag*. [4] Anhidroza je retko prisutna i može varirati u zavisnosti od nivoa oštećenja simpatičkog puta. [5]

Slika 1 – Hornerov sindrom: semiptoza, mioza i prividni enoftalmus



Slika 2 – Shematski prikaz okulospatičkog puta



Preuzeto sa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261223007952>.

Dodatni znaci uključuju enoftalmus odnosno prividno „uvučen“ izgled oka. Ipak, radi se o optičkoj iluziji: zbog spušenog kapka i sužene zenice, oko izgleda manje i uvučenije, iako nije fizički pomeren unazad. [6]

Neuroanatomski aspekti

Hornerov sindrom odražava prekid okulospatičkog puta (Slika 2), složenog troneuronskog lanca. [7] Prvi red neurona počinje u hipotalamusu, odakle aksoni putuju kroz moždano stablo do ciliospinalnog centra Budge-Valer (Budge-Waller) u segmentima C8–Th2. Lezije ovog centralnog segmenta mogu izazvati centralni Hornerov sindrom, koji je često praćen simptomima ipsilateralne ataksije,

kontralateralne hipalgezije i poznat kao Valenbergov sindrom (*Wallenberg syndrome*), ukoliko je lezija u nivou lateralne medule. Centralni deo puta pogođen je u stanjima poput moždanog udara, demijelinizacije, kao i kod trauma vrata, a njegova precizna lokalizacija omogućava povezivanje specifičnih neuroloških simptoma sa mestom lezije. [8]

Drugi, preganglionski red neurona, izlazi iz ciliospinalnog centra i putuje kroz gornji grudni koš i vrat do superiornog cervikalnog gangliona. Ovde lezije mogu nastati zbog tumora vrha pluća (*Pancoast tumor*), traume vrata ili grudnog koša, hirurških intervencija, pa čak i pneumotoraksa. [9,10]

Treći, postganglionski red neurona, izlazi iz gangliona i prati karotidnu arteriju do oka i lica, prolazeći kroz kavernozni sinus i gornju očnu fisuru. Lezije ovog segmenta, uključujući disekciju karotidne arterije, tumore baze lobanje ili kavernozne aneurizme, često su praćene bolom u vratu, glavi ili oku i drugim neurološkim simptomima. [11,12]

Retki uzroci Hornerovog sindroma i diferencijalna dijagnoza

Hornerov sindrom se može javiti i u nekim retkim kontekstima [1,13]:

- **klaster glavobolja:** prolazna ptoza i mioza zbog disfunkcije simpatičkih vlakana,
- **jatrogezi uzroci:** operacije vrata, grudnog koša ili lokalna primena anestezika,
- **traumatske povrede:** povrede vrata i gornjeg torakalnog dela kod sportskih ili saobraćajnih nezgoda.

Poznavanje ovih, retkih uzroka Hornerovog sindroma, omogućava lekarima da prepoznaju Hornerov sindrom i kada se pojavi u neočekivanim kliničkim okolnostima, čime se olakšava rano dijagnostikovanje ozbiljnih bolesti i stanja.

Diferencijalna dijagnoza Hornerovog sindroma zahteva pažljivo razmatranje, jer anizokorija i ptoza mogu nastati i iz drugih razloga. Tako se može javiti kod sindroma Ejdijske zenice (*Adie's pupil*), paralizuje trećeg kranijalnog živca, fiziološke male razlike u veličini zenica, mehaničke promene kapaka usled starenja ili nošenja kontaktnih sočiva, kao i kod neuromuskularnih bolesti poput mijastenije gravis. [14] Zato je anamneza, uključujući traumatske događaje, hirurške intervencije ili dugotrajne simptome, od ključnog značaja.

Dijagnostika

Dijagnostika Hornerovog sindroma počinje kliničkim pregledom, a dopunjuje se i kompletira farmakološkim testovima i radiološkom dijagnostikom.

Farmakološki testovi

Apraklonidin, α_2 agonist sa slabim α_1 efektom, izaziva dilataciju zenice zahvaćenog oka zbog supersenzitivnosti mišića dilatora (korisno za diferencijaciju centralnih i postganglijskih lezija). [15] Kokain deluje blokirajući reapsorpciju noradrenalina u sinapsi (pomaže da se razlikuje zahvaćena od zdrave strane), dok hidroksumfetamin pomaže da se razlikuju pre- i postganglionske lezije. [16] Testiranje mora biti pažljivo izvedeno, jer efekat apraklonidina izaziva produženo trajanje okulosismpatičke pareze dok ne dođe do up regulacije postsinaptičkih receptora. [17]

Radiološka obrada

Radiološka obrada predstavlja osnovni dijagnostički korak. Izbor modaliteta zavisi od akutnosti simptoma i prisustva dodatnih lokalizacionih znakova. [18] Kod akutnih pacijenata sa bolom i sumnjom na disekciju karotidne arterije, preporučuje se CTA ili MRA/MR vrata i glave. Kod hroničnih ili izolovanih oblika, kontrastno MR snimanje

mozga od hipotalamusa do T2 nivoa grudnog koša omogućava detaljan pregled moždanog stabla, vratnog segmenta i grudnog koša. [19]

Lečenje

Lečenje Hornerovog sindroma retko je potrebno, jer ptoza i mioza obično ne izazivaju funkcionalni deficit. U retkim slučajevima, apraklonidin može privremeno podići kapak i imati estetski efekat, dok hirurška korekcija kapaka daje pouzdane rezultate kod značajne ptoze. [20]

Zaključak

Hornerov sindrom, iako klinički često suptilan, predstavlja važan dijagnostički znak koji može ukazati na čitav spektar neuroloških i vaskularnih oboljenja. Njegovo rano prepoznavanje i adekvatna dijagnostička obrada od ključnog su značaja za pravovremeno otkrivanje potencijalno ozbiljnih stanja. Stoga ovaj sindrom, iako sam po sebi retko zahteva lečenje, ima izuzetnu vrednost kao klinički „alarm“ koji usmerava dalje ispitivanje pacijenata.

Literatura

1. Martin TJ. Horner syndrome: a clinical review. *ACS Chem. Neurosci.* 2018;9(2):177–186. doi:10.1021/acchemneuro.7b00405.
2. Abbas A, Manjila S, Singh M, Belle V, Chandar K, Miller JP. Johann Friedrich Horner and the Repeated Discovery of Oculosympathoparesis: Whose Syndrome Is It? *Neurosurgery.* 2015 Sep;77(3):486–91; discussion 491. doi: 10.1227/NEU.0000000000000832. PMID: 26280826.
3. van der Wiel HL. Johann Friedrich Horner (1831–1886). *J. Neurol.* 2002 May;249(5):636–7. doi: 10.1007/s004150200079. PMID: 12021960.
4. Kanagalingam S, Miller NR. Horner syndrome: clinical perspectives. *Eye Brain.* 2015 Apr 10;7:35–46. doi: 10.2147/EB.S63633. PMID: 28539793; PMCID: PMC5398733.
5. Rosenberg ML. The friction sweat test as a new method for detecting facial anhidrosis in patients with Horner's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1989 Oct 15;108(4):443–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73315-x. PMID: 2801865.
6. Van der Wiel, H. L., and van Gijn, J. (1987) No enophthalmos in Horner's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 50, 498–499.
7. Maamouri R, Ferchichi M, Houmane Y, Gharbi Z, Cheour M. Neuro-Ophthalmological Manifestations of Horner's Syn-

- drome: *Current Perspectives. Eye Brain.* 2023 Jul 13;15:91–100. doi: 10.2147/EB.S389630. PMID: 37465361; PMCID: PMC10351587.
8. Nagy AN, Hayman LA, Diaz-Marchan PJ, Lee AG. Horner's syndrome due to first-order neuron lesions of the oculosympathetic pathway. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997 Aug;169(2):581–4. doi: 10.2214/ajr.169.2.9242781. PMID: 9242781.
 9. Khan Z, Bolu PC. Horner Syndrome. 2023 Apr 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29763176.
 10. Herbut PA, Watson JS. Tumor of the thoracic inlet producing the Pancoast syndrome; a report of 17 cases and a review of the literature. *Arch. Pathol. (Chic).* 1946 Jul;42:88–103. PMID: 20995639.
 11. Parwar BL, Fawzi AA, Arnold AC, Schwartz SD. Horner's syndrome and dissection of the internal carotid artery after chiropractic manipulation of the neck. *Am J Ophthalmol.* 2001 Apr;131(4):523–4. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00829-1. PMID: 11292428.
 12. Baumgartner R, Bogousslavsky J. Clinical manifestations of carotid dissection. *Front. Neurol Neurosci.* 2005;20:70–76. doi: 10.1159/000088151. PMID: 17290113.
 13. Chan TLH, Kim DD, Lanzman B, Peretz A. Horner's syndrome and thunderclap headache. *Can J Neurol Sci.* 2021;48(1):141–143. doi:10.1017/cjn.2020.147.
 14. Davagnanam I, Fraser CL, Miszkil K, Daniel CS, Plant GT. Adult Horner's syndrome: a combined clinical, pharmacological, and imaging algorithm. *Eye.* 2013;27(3):291–298. doi:10.1038/eye.2012.281
 15. Bremner F. Apraclonidine is better than cocaine for detection of Horner syndrome. *Front Neurol.* 2019;10:116. doi:10.3389/fneur.2019.00111.
 16. Smit DP. Pharmacologic testing in Horner's syndrome: a new paradigm. *S Afr Med J.* 2010;100(11):735–737. doi:10.7196/samj.3964.
 17. Freedman KA, Brown SM. Topical apraclonidine in the diagnosis of suspected Horner syndrome. *J. Neuroophthalmol.* 2005;25(2):92–94. doi:10.1097/01.wno.0000167247.41684.1f.
 18. Lee JH, Lee HK, Lee DH, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Neuroimaging strategies for three types of Horner syndrome with emphasis on anatomic location. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007 Jan;188(1):W74–81. doi: 10.2214/AJR.05.1588. PMID: 17179330.
 19. Chen Y, Morgan ML, Barros Palau AE, Yalamanchili S, Lee AG. Evaluation and neuroimaging of the Horner syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2015 Apr;50(2):107–11. doi: 10.1016/j.cjco.2014.12.007. PMID: 25863849.
 20. Garibaldi, D. C., Hindman, H. B., Grant, M. P., Iliff, N. T., and Merbs, S. L. (2006) Effect of 0.5% apraclonidine on ptosis in Horner syndrome. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 22, 53–55.

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

Karakteristike multiple skleroze kasnog početka sa osvrtom na modalitete lečenja**Autor:** Maja Budimkić¹¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd**Uvod**

Multipla skleroza (MS) je hronična, imunski posredovana, demijelinizaciona i neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema (CNS) koju karakteriše proces inflamacije i aksonalne degeneracije. [1] U svestu od MS boluje 2,9 miliona osoba. [2] Generalno gledano, smatra se bolešću mladih odraslih osoba, koja se uobičajeno javlja u uzrastu od 20 do 40 godina, međutim, broj starijih osoba sa ovim oboljenjem je u porastu. Multipla skleroza predstavlja glavni uzrok netraumatske onesposobljenosti od neuroloških bolesti kod mladih odraslih osoba. [3]

Dijagnoza MS se ređe može postaviti u dečjem i adolescentskom uzrastu, pre navršene 18. godine, kao i kod osoba starosti 50 i više godina. [3–6] Ukoliko se simptomi MS jave kod osoba sa 50 godina i starijih, ova forma bolesti se označava kao MS kasnog početka (*late onset MS* – LOMS), dok je nastanak simptoma MS posle 60. godine života označen kao MS veoma kasnog početka (*very late onset MS* – VLOMS). [5] Prevalencija LOMS se kreće od 0,6 do 12%. [4–6]

U poređenju sa MS klasičnog vremena početka, osobe sa LOMS karakterišu češća pojava progresivnog toka bolesti, odloženo vreme od pojave inicijalnih smetnji do postavljanja dijagnoze, kao i veća prevalencija motorne onesposobljenosti. [6] Sa starošću osobe rastu rizici komorbiditeta, što ima

negativan uticaj na tok bolesti i ograničava terapijske mogućnosti.

Studije sa fokusom na efektivnost terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti osoba sa MS (*disease-modifying therapies* – DMT) kod osoba sa LOMS nedostaju. Dostupni podaci se baziraju na podgrupnoj analizi studija treće faze sa DMT. [4,7,8]

Lečenje LOMS je jedinstven terapijski izazov. Aktuelne DMT deluju redukujući proces neuroinflamacije, ali nisu u dovoljnoj meri efektivne u redukciji akumulacije onesposobljenosti povezane sa procesom neurodegeneracije, koja zapravo prevladava kod starijih osoba sa MS.

Poznije godine života imaju veliki uticaj na klinički tok bolesti, patološke i imunološke procese, kao i na izbor terapije.

Multipla skleroza se više ne može smatrati samo bolešću mlađih odraslih osoba. U više studija je utvrđen porast prevalencije kod starijih osoba. [9] Tako je, na primer, u Kanadi, osamdesetih godina prošlog veka, vršna prevalencija iznosila 54 godine, a nakon 2000. godine je bila 59 godina. [10]

U SAD je, u 2010. godini, najviša uzrasno specifična prevalencija uočena u grupi osoba starosti od 55 do 64 godine, a po redu druga najviša prevalencija bila je u grupi od 65 do 74 godine. [11]

Slični rezultati su zabeleženi u skandinavskim zemljama, sa najvišom prevalencijom u starosnoj grupi od 55 do 59 godina za žene i 60 do 64 godine za muškarce. [12,13] Porast prevalencije kod starijih osoba sa MS se može objasniti činjenicom da se njihov životni vek progresivno povećava u poslednje dve decenije, iako je i dalje kraći za 6 do 10 godina u odnosu na opštu populaciju.

[3] Faktori koji doprinose pomenutom produžavanju životnog veka osoba sa MS su ranije započinjanje DMT, ranije uvođenje visokoefektivne DMT, unapređenje simptomatskog lečenja i uspostavljanje modela multidisciplinarnog pristupa lečenju MS. [3,4] Za porast incidencije LOMS su zaslužni i postojanje svesti o MS u ovoj populaciji i poboljšanje dijagnostičkih procedura, samim tim sve veća dostupnost i povećana upotreba pregleda magnetnom rezonancijom (MR), koji doprinose povećanoj prevalenciji LOMS.

Porast MS u populaciji starijih osoba je opterećenje kako za pojedinca, tako i za društvenu zajednicu u celini. Ovaj porast prevalencije je naročito važan uzimajući u obzir da se najviši nivo godina života izgubljenih usled preranog smrtnog ishoda i onesposobljenosti odigrava upravo u šestoj deceniji života. [4]

Multipla skleroza kasnog početka se češće javlja kod žena, ali je odnos pojave bolesti između žena i muškaraca manje izražen u odnosu na pojavu kod mlađih odraslih pacijenata. [3]

Patofiziologiju MS karakteriše izmena multidirekcionih interakcija između imunskih ćelija na periferiji i rezidentnih ćelija CNS-a. [14] Pored genetske podločnosti, identifikovano je bar nekoliko faktora sredine koji su povezani sa povećanim rizikom za nastanak MS, poput infekcije Epštajn-Barovim (*Epstein-Barr*) virusom, pušenja, gojaznosti i deficita D-vitamina tokom adolescencije.

Tokom trajanja MS smenjuju se dva procesa, a to su inflamacija i neurodegeneracija. [1] Inicijalna faza, kojom dominiraju talasi neuroinflamacije, najverovatnije je pokrenuta imunskim mehanizmima sa periferije, sa relapsima i znacima aktivnosti

na MR endokranijuma i kičmene moždine, kao i patološkim fokusima demijelinizacije i različitog stepena aksonalnog gubitka. Ove promene se mogu videti i kod osoba sa radiološki izolovanim sindromom (RIS). Međutim, sa napredovanjem bolesti i tokom starenja smanjuju se učestalost relapsa i neuroradiološke aktivnosti bolesti, što doprinosi tranziciji ka sekundarno progresivnoj formi bolesti. [3] Progresivnu fazu bolesti karakteriše kompartmentalizacija procesa inflamacije unutar CNS-a, koja se sastoji iz kombinacije različitih neurodegenerativnih mehanizama, sa osnovnim predstavnicima u vidu tinjajućih (*smoldering*) plakova u kojima postoji aktivacija mikroglije, sa sporim rastom veličine već postojećih lezija. [4] U cerebrospinalnoj tečnosti (CST) osoba sa primarno progresivnom MS (PPMS) tokom procesa starenja beleži se smanjenje broja B- i T-ćelija, plazma ćelija, ćelija prirodnih ubica, koje nije tako izraženo kod osoba sa relapsno remitentnom (RR) MS. [14] Ovakav nalaz ukazuje na redukciju penetracije imunskih ćelija sa periferije u CNS kod osoba sa PPMS.

Veća prevalencija PPMS kod LOMS delom se može objasniti dužim latentnim periodom, tokom kojeg inflamatorna RR faza ostaje klinički nema do momenta dok ne dođe do progresivnog toka bolesti, s obzirom na to da je sve veći broj dokaza da MS predstavlja kontinuum inflamatorne i neurodegenerativne faze bolesti koje se od početka prepliću. [15]

Starenje i multipla skleroza: uticaj procesa imunosenescencije na tok bolesti osoba sa multiplom sklerozom

Kako dolazi do starenja opšte populacije, koncept imunosenescencije privlači sve veću pažnju i označava postepeno opadanje funkcije imunskog sistema tokom godina. [16] Posledice imunosenescencije se ogledaju

u redukovanju stečenog imunskog odgovora na vakcinacije, povećanoj podložnosti za razvoj infekcija i sklonosti ka razvoju autoimunskih bolesti i maligniteta kod starijih osoba. Navedeni proces je najverovatnije odgovoran za prelazak iz inflamatorne u pretežno neurodegenerativnu prirodu procesa kod osoba sa MS, koja se takođe sve više potencira starenjem. [15,16]

Tokom prirodnog procesa starenja ćelije urođenog i stečenog imunskog odgovora prolaze kroz različite promene – smanjenje broja naivnih T-ćelija, smanjenje raznolikosti receptora na T- i B-ćelijama i nakupljanje memorijskih T-ćelija. [15] Ovo opadanje funkcionalnosti imunskog sistema, zajedno sa biološkim procesima udruženim sa starenjem, poput skraćivanja telomera, DNK mutacija, mitohondrijske disfunkcije, iscrpljenosti stem ćelija i samog ćelijskog starenja, dovodi do procesa hronične inflamacije niskog stepena, poznate kao inflamacija uzrokovana starenjem (*inflammaging*). [15,16] Ovaj proces, udružen sa slomom kompenzatornih mehanizama, poput neuroplastičnosti i remijelinizacije, negativno utiče na tok bolesti osoba sa MS i pospešuje neurodegenerativni proces u MS, a udružen sa imunosenescencijom povećava podložnost starijih osoba ka infekcijama.

Mikroglija i makrofagi, kao ćelije urođenog imunskog odgovora, važne za funkcionisanje i reparaciju unutar CNS-a, podležu procesu senescencije na poseban način, koji ima negativan uticaj na procese reparacije unutar CNS-a. [16] Događa se proces mikroglijalnog *prajminga*, koji označava da mikroglija ima prenaplašen proinflamatorni odgovor, dok makrofagi imaju smanjenu funkciju fagocitoze i hemotakse.

Mozak koji stari i imunski odgovor sa izmenjenom T- i B-ćelijskom aktivnošću, kao

i narušenom regrutacijom i diferencijacijom oligodendrocitnih progenitora, takođe mogu dovesti do neadekvatne remijelinizacije i nemogućnosti za ispoljavanje karakterističnih manifestacija RR faze bolesti. [15,16]

U pogledu terapijskih opcija, proces imunosenescencije bi mogao negativno da utiče na efektivnost DMT. [17]

Kliničke i neuroradiološke karakteristike multiple skleroze kasnog početka

Klinička slika multiple skleroze kasnog početka

Vreme od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze LOMS i naročito VLOMS, skoro je duplo duže u odnosu na populaciju osoba sa MS ranijeg početka. [18,19] Kliničkom slikom LOMS dominiraju postojanje motorne disfunkcije i cerebelarnog sindroma. Inicijalna klinička manifestacija bolesti je najčešće monosimptomatska, i to u vidu pojave motornog deficita, dok je kod manje od 20% osoba sa LOMS prva manifestacija u vidu smetnji sa vidom. [19] Kako bolest napreduje, nastaje progresija smetnji u vidu otežanog hoda, senzitivnih ispada i sfinkterijalnih smetnji.

Primarno progresivni tok je češći i javlja se kod oko 60% osoba sa LOMS. U slučaju RR forme bolesti kod osoba sa LOMS, period nakon prvog ataka je kraći do narednog ataka, kao i tranzicija u progresivnu formu bolesti. [20,21] Pojedini autori ističu da osobe kod kojih je dijagnoza postavljena nakon 50. godine nisu na vreme tražile medicinsku pomoć, a ispoljavale su simptome demijelinizacionog oboljenja i pre 50. godine života. Rohani (*Roohani*) i saradnici su sprovedi istraživanje u kojem je urađena reklasifikacija forme MS osoba sa LOMS, koje su inicijalno razmatrane kao pacijenti sa PP formom bolesti. [22] Nakon detaljni-

jeg uzimanja anamneze, značajan broj osoba je reklasifikovan u sekundarno progresivnu formu MS (SPMS).

U pojedinim studijama se ističe lošiji ishod osoba sa LOMS, dok drugi autori ne navode ovakvu razliku. [6,18,23]. U vreme postavljanja dijagnoze, osobe sa LOMS imaju veći stepen onesposobljenosti u odnosu na mlađu populaciju sa MS. [6] Takođe je brža progresija bolesti i dostizanje stepena invaliditetakojizahtevapomoćprilikomkretanja u vidu jednostranog oslonca štapom. [6,24]

U studiji Tremleta (*Tremlett*) i saradnika [25], osobe sa LOMS su dostizale 6,0 na proširenoj skali funkcionalne onesposobljenosti (EDSS) u proseku za 16,9 godina, dok je kod MS ranijeg početka ovo vreme bilo znatno duže i iznosilo je 27,7 godina. Osobe sa LOMS bi, međutim, dostizale EDSS 6,0 u značajno starijoj životnoj dobi (71,2 godine naspram 58,4 godine kod mlađih osoba sa MS). Sam proces starenja može uticati na veći stepen progresije bolesti kod osoba sa LOMS.

Osim oštećenja motorne funkcije, osobe sa LOMS imaju izraženo kognitivno oštećenje usled velikog opterećenja kortikalnim lezijama, prisustva folikulima sličnih struktura u leptomeningeama, kao i difuzne atrofije mozga. [26]

Simptomi MS koji su prisutni u mlađoj životnoj dobi. poput spasticiteta, umora, sfinkterijalnih smetnji, seksualne disfunkcije, vrtoglavice, problema sa ravnotežom, kognitivnog oštećenja i emocionalne disregulacije, perzistiraju i često se pogoršavaju u starijoj životnoj dobi. [6,24] Kod starijih osoba ovi simptomi često ostaju neprepoznati ili zanemareni usled prisustva komorbiditeta. Smetnje poput otežanog hoda i sfinkterijalnih smetnji se tokom živo-

ta pogoršavaju, dok simptomi depresije ili anksioznosti mogu ostati nepromenjeni.

Simptomi MS i samog procesa starenja se često preklapaju, komplikujući proces postavljanja dijagnoze MS u starijoj životnoj dobi (problemi prilikom mikcije mogu biti posledica i hipertrofije prostate kod starijih osoba muškog pola, ali i tipični simptom kod osobe obolele od MS). [23,26]

Postepen gubitak pokretljivosti i nezavisnosti u aktivnostima svakodnevnog života neizbežno utiču na kvalitet života uslovljen zdravljem pacijenata i njihovih članova porodice. [26,27] Onesposobljenost, umor, bol, spazmi, ukočenost i kognitivno oštećenje označeni su kao faktori rizika za lošiji kvalitet života uslovljen zdravljem, dok samopouzdanje, samostalnost u aktivnostima svakodnevnog života, snalažljivost i socijalna podrška imaju protektivni efekat.

Nalaz magnetne rezonance kod multiple skleroze kasnog početka

Prebojavanje kontrastom na MR pregledima glave i kičmene moždine manje je prisutno u starijoj populaciji, s obzirom na to da su procesi aktivne inflamacije i narušenost hematoencefalne barijere manje prisutni. [28] Povećana je mogućnost pojave tinjajućih plakova, tj. hroničnih aktivnih lezija. Prisustvo makrofaga bogatih feritinom po obodu tinjajućih plakova pospešuje proces oksidativnog stresa, koji dovodi do brže progresije bolesti i težeg stepena onesposobljenosti. [18,26,28]

Češće se opisuju lezije u kičmenoj moždini, nekada sa transverzalnim mijelitisom kao tipičnom kliničkom manifestacijom. [18] Promene u kičmenoj moždini se javljaju kod čak do 80% osoba sa LOMS i prediktori su progresije bolesti. [26] Za razliku od spi-

nalnih lezija, infratentorijalne promene su češće kod osoba sa MS ranijeg početka.

U pogledu parakliničkih nalaza, relativno je niža prevalencija osoba sa LOMS koje imaju pozitivne oligoklonalne trake imunoglobulina G (IgG) u cerebrospinalnoj tečnosti u odnosu na MS ranijeg početka, gde su pozitivne oligoklonalne trake IgG prisutne kod oko 90% osoba sa MS. [18]

Diferencijalna dijagnoza

Slične manifestacije LOMS i drugih starenjem uzrokovanih bolesti i stanja mogu dovesti do kašnjenja u dijagnozi i postavljanja pogrešne dijagnoze. U diferencijalnoj dijagnozi LOMS potrebno je razmatrati brojna oboljenja. [18] Najčešće inicijalno pogrešno postavljane dijagnoze kod osoba sa LOMS su: trigeminalna neuralgija, cervikalna mijelopatija i cerebrovaskularne bolesti.

Vaskularne lezije

Oboljenja vaskularne etiologije su svakako najčešća diferencijalna dijagnoza u odnosu na LOMS kad je reč o starijim osobama, kod kojih je patologija bolesti malih krvnih sudova mozga sa lakunarnim ishemijskim lezijama i ishemijskom periventrikularnom leukoencefalopatijom česta, posebno kada postoji pozitivna lična anamneza za vaskularna i kardiološka oboljenja. [18,29] Kod osoba sa LOMS specifičnost nalaza na MR pregledu glave opada usled udružene pojave sa mikroangiopatskim lezijama. [29] Kod osoba starijih od 50 godina promene bele mase su prisutne kod oko 50% asimptomatskih individual. [18,29]. Te promene često mogu imitirati promene koje se uočavaju kod osoba sa MS. Jedan od jedin-stvenih izazova među starijim osoba sa MS je diferencijacija neurovizuelizacionih obrazaca sa istovremenim prisustvom vaskularnih i demijelinizacionih promena, s obzi-

rom na to da obe mogu postojati i imati sličnu neuroradiološku manifestaciju. Hiperintenzne (HIZ) promene bele mase vaskularne etiologije su na T2 i FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) sekvencama tipično raspoređene simetrično u periventrikularnim regionima oko lateralnih komora ili u dubokoj beloј masi frontalnih i parijetalnih lobusa, potom u bazalnim ganglijama, koroni radijati i *centrumu semiovale*. [29]

Lakunarni infarkti su T2 HIZ promene malog prečnika (3–20 mm), prouzrokovane okluzijom malih dubokih penetrantnih grana arterija mozga i najčešće se mogu videti u bazalnim ganglijama, talamusu, dubokoj supkortikalnoj beloј masi i ponsu i, kao takvi, često ostaju klinički nemi. [30]

U Tabeli 1 su prikazane razlike u promenama koje se MR pregledom viđaju kod osoba sa MS i osoba sa bolešću malih krvnih sudova mozga. [18,29,30].

Primarni i sekundarni vaskulitisi centralnog nervnog sistema

Kada se uoči neuobičajen MR obrazac promena, u obzir treba uzeti primarni angiitis CNS-a (primarni CNS vaskulitis). On predstavlja retko inflamatorno oboljenje krvnih sudova mozga i kičmene moždine. [31] Druga grupa oboljenja koja mogu imitirati LOMS su sekundarni CNS vaskulitisi. Oni obuhvataju široku grupu koju čine brojna infektivna, reumatološka i autoimunska oboljenja. [31,32] Klinička ispoljavanja vaskulitisa su šarenolika, od pojave fokalnog neurološkog ispada do difuzne encefalopatije ili multifokalnog zahvatanja kičmene moždine. [32] Magnetna rezonanca endokranijuma pokazuje prisustvo multiplih infarkta, tipično bilateralnih, sa zahvatanjem različitih vaskularnih teritorija varijabilne veličine. Hiperintenzne T2/FLAIR lezije mogu zahvatiti i korteks i belu masu (u sluča-

Tabela 1 – MR karakteristike LOMS i bolesti malih krvnih sudova mozga

	LOMS	Hiperintenzne promene bele mase vaskularne etiologije	Lakunarne ishemijske lezije
Godine starosti na početku kliničke manifestacije	>50	>55	>55
Oblik	Ovalne	Punktiformne, fokalne i/ili konfluentne	Okrugle ili ovalne
Veličina	>3 mm	3–12 mm	3–15 mm
Predilekciona mesta	Periventrikularna, kortikalna, jukstakortikalna i infratentorijalna	Simetrično u periventrikularnim regionima oko lateralnih ventrikula ili u dubokoj beloј masi frontalnih i parijetalnih lobusa, bazalnim ganglijama, koroni radijati, centrumu semiovale	Bazalne ganglije, talamus, supkortikalna bela masa, pons
Klinička manifestacija	Često simptomatska	Asimptomatska	Asimptomatska ili simptomatska
Nalaz na MR			
- T2/FLAIR	Hiperintenzni signal	Hiperintenzni signal	Hiperintenzni signal
- Postkontrastno prebojavanje	Varijabilno	Odsutno	Varijabilno

LOMS – late onset multiple sclerosis.

ju zahvaćenosti bele mase lokalizovane su supkortikalno). [30,31] Pojava hemoragije, uključujući i subarahnoidalnu hemoragiju je uobičajena. [32] Digitalna suptrakciona angiografija (DSA) i kompjuterska tomografska angiografija (CTA) tipično prikazuju fokalna ili multifokalna segmentna suženja ili nalaz koji podseća na nisku brojance na malim i krvnim sudovima srednje veličine. Prebojavanje kontrastom je često, uobičajeno je intenzivno i simultano zahvata više različitih lezija, pa ukazuje na aktivnu fazu bolesti. [31] Definitivna dijagnoza se oslanja na leptomeningealno-kortikalnu biopsiju mozga. [32] Za razlikovanje lezija u sklopu MS od druge etiologije može pomoći znak centralne vene koji je, kako je nedavno naznačeno, visokospecifičan za MS. [30]

Mijelopatije

Cervikalna spondilotična mijelopatija kod starijih osoba jedan je od najprevalentnijih uzroka lezije kičmene moždine. [33] Ona dovodi do progresivnog pogoršanja ispada motorne i senzitivne funkcije. Diferencijalna dijagnoza između inflamatorne, kompresivne ili mijelopatije vaskularne etiologije usled spondilotičnih promena kičme može se razmotriti kod osoba sa progresivnom, često asimetričnom, spastičnom paraparezom, koja je praćena parestezijama i sfinkterijalnim smetnjama. U Tabeli 2 su prikazane razlike između mijelopatije povezane sa MS i kompresivne mijelopatije u pogledu nalaza na MR pregledu i laboratorijskih parametara. [30,33,34]

Tabela 2 – Razlike između LOMS i cervikalne spondilotične mijelopatije

	LOMS	Cervikalna spondilotična mijelopatija
Početak bolesti (godine)	>50	>50
Nivo lezije	Gornji segmenti cervikalne kičme	Donji segmenti cervikalne kičme
Veličina lezije	Veća	Manja
Ivice lezije	Jasno definisane	Mrljaste
Atrofija kičmene moždine	Ne	Da
Edem	Retko	Često
Postkontrastno prebojavanje	Samo u akutnoj fazi	U obliku palačinke, često perzistentno prebojavanje promene
Nalaz u cerebrosposinalnoj tečnosti		
- Oligoklonalne trake u likvoru	Česte (manje nego kod mlađih odraslih osoba)	Odsutne
- Hiperproteinorahija	Blaga	Umerena
- Pleocitoza	Blaga	Retko

LOMS – late onset multiple sclerosis.

U diferencijalnoj dijagnozi inflamatornih mijelopatija neophodno je razmotriti nekoliko entiteta, uključujući bolesti asocirane sa specifičnim antitelima koja primarno napadaju antigene CNS-a (antiakvaporin-4, AQP4 i anti-MOG, mijelin oligodendrocitni glikoprotein, antitela), paraneoplastične mijelopatije, mijelopatije udružene sa sistemskim autoimunskim poremećajima koje imaju sekundarno zahvatanje CNS-a (sistemski eritemski lupus, Šegrenov (Sjögren) sindrom, sarkoidoza). [30,34] Imunske mijelopatije se mogu javiti i nakon sistemske terapije checkpoint inhibitorima i inhibitorima faktora nekroze tumora alfa (TNF- alfa). [18,34] U starijoj populaciji se takođe mogu razmotriti metaboličke i toksične mijelopatije, koje mogu nastati na terenu nutritivnog deficita (deficit kobalamina, folata, bakra kod subakutnih mijelopatija, deficit vitamina E kod hroničnih mijelopatija), odnosno korišćenja potencijalno toksičnih supstanci (organofosfata, nitrata-oksida, cinka). [18]

Infektivne mijelopatije nastaju kao direktna posledica infekcije ili parainfektivnim autoimunskim posredovanim mehanizmima. [18,34]

Optički neuritis

Diferencijalna dijagnoza optičkog neuritisa u starijoj populaciji usmerena je ka ishemijskoj optičkoj neuropatiji, toksičnim i nutritivnim optičkim neuropatijama, kao i neuropatijama infektivne i autoimunske etiologije: neuromijelitis optika spektar bolesti (NMOSD) i anti-MOG asocirane bolesti, ređe i bolesti udružene sa autoimunošću izazvanom glijalnim fibrilarnim kiselim proteinom (glial fibrillary acidic protein – GFAP) i proteinom 5 posrednikom odgovora na kolapsin (collapsin response-mediator protein 5 – CRMP5). [35,36]

Sarkoidoza

Neurosarkoidoza može obuhvatiti različite manifestacije, uključujući zahvatanje optičkog nerva, kičmene moždine, hipotalamusa, kao i manifestaciju u vidu mono- i po-

likranijalnih neuropatija. [37] Parenhimska forma bolesti nastaje kao posledica širenja procesa sa meningealnom ili je vaskularne etiologije. Karakterističan nalaz MR pregleda glave obuhvata promene koje se prebojavaju kontrastom kontinuirano u dužem vremenskom periodu. Često se mogu videti i leptomeningealna kontrastna prebojavanja, parenhimske mase koje se prebojavaju kontrastom ili prebojavanje kontrastom nervnih korenova, hijazme. [37]

Klinička slika osoba sa LOMS je komplikovana i prisustvom komorbiditeta, što dodatno pogoršava prognozu bolesti. [26]

U starijoj populaciji prisustvo komorbiditeta je sve češće, što značajno pogoršava tok bolesti, obogaćuje simptome kod osoba sa MS i komplikuje sprovođenje terapijskih strategija. [26,38,39]

Pojava infekcija, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, dijabetesa melitusa i psihijatrijskih poremećaja prevalentnija je kod osoba sa MS u odnosu na opštu populaciju. [6,9,20,38,39]. Među autoimunskim bolestima najprevalentnije su bolesti štitaste žlezde i psorijaza, dok su među malignitetima najčešći karcinom dojke i digestivnog trakta.

Komorbiditeti igraju značajnu ulogu u pojavi novih simptoma kod LOMS, a na lekarima je da ustanove da li su nove tegobe posledica progresije MS ili komorbiditeta. S druge strane, faktori rizika koji se mogu modifikovati, poput pušenja i gojaznosti, utiču na povećanu sklonost ka razvoju MS i pogoršanje stepena onesposobljenosti kada se bolest već javi. [9,20,40]

Kao posledica komorbiditeta kod osoba sa MS, česta je pojava istovremenog korišćenja većeg broja lekova. [41] Povećana je pri-

mena antidepresiva, antihipertenzivne terapije, sedativnih hipnotika, antiepileptika, antiagregacione terapije i lekova za ulkusnu i gastroezofagusnu refluksnu bolest. [40,41]. Šansa za postojanje istovremenog korišćenja većeg broja lekova je tri puta veća kod osoba ≥65 u odnosu na pacijente mlađe od 50 godina. [41]

Među negativnim ishodima istovremenog korišćenja većeg broja lekova ističu se osećaj umora, subjektivni kognitivni poremećaj, smanjen kvalitet života povezan sa zdravljem (Health-related Quality of life – HRQoL). [38, 41]

Tokom procesa starenja, benefit i rizik od različite terapije se značajno menjaju. Metabolizam lekova, njihova ekskrecija i senzitivnost receptora se menjaju kako osoba stari, čime se menja efektivnost terapije i potencijalni profil njenih neželjenih efekata. [42] Menopauza je takođe značajan čini-lac. [43] Ona izaziva velike hormonske i imunološke promene, modifikujući tok i ishod bolesti osoba sa MS, uz smanjenje stope relapsa, dok kod osoba u postmenopauzi hormonske fluktuacije i imunosenes-cencija utiču na proces neuroinflamacije i neurodegeneracije, pogoršavajući onesposobljenost uzrokovanu MS-om.

Komorbiditeti i njihov tretman, istovremeni korišćenjem većeg broja lekova, povećavaju kompleksnost lečenja osoba sa MS i predstavljaju veliki izazov, kako za kliničare, tako i za pacijente. S druge strane, pojedine terapijske opcije bi mogle da povećaju rizik od komorbiditeta ili bi njihovo prisustvo moglo biti relativna kontraindikacija za primenu pojedinih terapijskih strategija.

Lečenje osoba sa multiplom sklerozom kasnog početka

Lečenje MS kod osoba starijih od 50 godi-

na predstavlja jedinstven izazov usled kompleksne interakcije komorbiditeta i njihovog tretmana istovremenim korišćenjem većeg broja lekova, kao i procesa imunosencijencije. [18,44,45]

Do danas je dokazana efikasnost i bezbednost velikog broja lekova za lečenje MS. [4] Međutim, najveći broj kliničkih studija nije uključivao pacijente starije od 50, odnosno 55 godina starosti, te u ovoj populaciji nisu sistematski ispitivane bezbednost i efikasnost DMT. [18] Metaanaliza kliničkih studija osoba sa RRMS je ukazala na slabljenje efekta DMT tokom starenja, sa istovremenim porastom rizika za razvoj neželjenih efekata terapije. [7]

Terapijski izazov posebno predstavljaju progresivne forme bolesti, koje su češće kod osoba sa LOMS. [4,18] Većina lekova koja je odobrena za lečenje RRMS nije uspeła da pokaže efikasnost u lečenju pacijenata sa progresivnom MS, posebno u grupi starijih od 50, odnosno 55 godina starosti. [4,7,8] Mali broj lekova je odobren za progresivne forme bolesti, uz naglašavanje da se prilikom njihovog uvođenja zahteva postojanje inflamatorne aktivnosti bolesti.

Uključivanje starije populacije u randomizovane kontrolisane studije (*randomized control trial* – RCT) nije uobičajeno. [7,8] U stožernim studijama o efikasnosti DMT Evropska agencija za lekove (EMA) dozvoljavala je uključivanje pacijenata mlađih od 55 godina u slučaju ispitivanja efikasnosti lekova u lečenju relapsnih formi MS, dok su u studije kod osoba sa SPMS uključivane osobe mlađe od 60 godina. U *post-hoc* analiza RCT za većinu lekova je dokazano da smanjuju kliničku i neuroradiološku aktivnost i kod osoba starijih od 40 godina, dok je za primenu kladribina, ofatumumaba i okrelizumaba pokazano i da smanjuju rizik

od napredovanja progresije onesposobljenosti. [4,7,8]

U EXPAND studiji, koja je uključila osobe sa SPMS starosti između 18 i 60 godina, lek siponimod, modulator (sfingozin-1 fosfat) S1P receptora, dovodio je do redukcije rizika za progresiju onesposobljenosti u odnosu na placebo. [46]

U EVOLVE-MS-1 studiji pacijenti sa RRMS starosti između 18 i 65 godina imali su sniženje godišnje stope relapsa (*annual relapse rate* – ARR) ukoliko su lečeni diroksimel fumaratom u poređenju sa drugim prethodnim lečenjem, bez novih signala u pogledu bezbednosti terapije. [47]

U toku su studije CONSONANCE [48] i LIBERTO [49], koje ispituju efikasnost i bezbednost primene okrelizumaba kod osoba sa MS starosti od 18 do 65 godina.

Analiza podataka iz svakodnevnog života ističe da je stalna primena DMT povezana sa smanjenjem mogućnosti za pogoršanje onesposobljenosti, kao i da je efektivnost DMT manja kod osoba sa LOMS, ali da ona i dalje postoji. [4,18,50,51]

U opservacionoj studiji, baziranoj na podacima iz italijanskog MS registra, kod osoba sa PPMS starijim od 65 godina uvođenje okrelizumaba bilo je povezano sa većom verovatnoćom za pojavu potvrđene progresije onesposobljenosti za ≥ 1 skor EDSS nakon 12 meseci, odnosno za ≥ 2 skora EDSS nakon 12 i 24 meseca u poređenju sa mlađima. [50] Koksova regresiona analiza je u ovom istraživanju pokazala da osobe starije od 65 godina (HR 2,51; 25% CI 1,07–3,65; $p=0,01$) imaju veći rizik od potvrđene progresije onesposobljenosti posle 24 meseca. S druge strane, u retrospektivnoj studiji koja je uključila pacijente sa progre-

sivnom formom MS kod kojih je okrelizumab uključen nakon 55 godina starosti, 60% osoba je bilo stabilnog neurološkog nalaza ili se čak poboljšalo tokom dve godine lečenja okrelizumabom. [51]

Efektivnost kladribina tokom medijane praćenja od 12,4 meseca slična je u grupi osoba starijih od 50 godina, odnosno mlađih od 50 godina. [52]

Bezbednost terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti u multiploj sklerozi kasnog početka

Imunosencijencija, kao proces biološkog starenja imunskog sistema, povećava rizik za razvoj infekcije, limfopenije i maligniteta, što može uticati na bezbednosni profil i stepen težine neželjenih efekata DMT u populaciji sa LOMS. [4,6,9] Naime, promene imunskog sistema u sklopu starenja mogu da, zajedno sa efektima DMT na imunski odgovor, imaju negativan sinergistički efekat. [4]

Starija životna dob je nezavisan faktor rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), što se objašnjava povećanom prevalencijom Džon-Kanin gemovog (*John-Cunningham*) virusa (JCV) sa starenjem i rezultira činjenicom da osobe starije od 50 godina imaju duplo veći rizik za pojavu PML od mlađih individual. [53] Progresivna multifokalna leukoencefalopatija se najčešće povezuje sa primenom natalizumaba, ali je opisana i prilikom korišćenja fingolimoda, posebno ako je prethodno korišćena terapija natalizumabom, kao i kod osoba lečenih dimetil-fumaratom i okrelizumabom. [4]

Pojava infekcije i reaktivacija latentnih virusnih infekcija su česte u starijoj populaciji, kako u opštoj, tako i u populaciji osoba sa MS. [4,6,9] Starije osobe su podložnije razvoju kriptokoknog meningitisa tokom

terapije fingolimodom, kao i bakterijskim infekcijama koje zahtevaju hospitalizaciju tokom primene leka okrelizumaba. [6,9] U starijoj životnoj dobi posebno je visok rizik za pojavu herpes zoster infekcija tokom primene S1P modulatora, kladribina i alemtuzumaba. [4] Rizik za pojavu maligniteta je u porastu kod osoba iznad 45 godina lečenih depletorima B-ćelija. [54]

Do danas ne postoje jasne preporuke za potrebnu dužinu lečenja primenom DMT, kao ni dokazi za deeskalaciju i prekid terapije, iako se sada susrećemo sa osobama koje primaju DMT i više decenija. [55–57]. Faza 4 randomizovane kontrolisane studije DISCOMS ispitivala je bezbednost isključenja DMT kod osoba ≥ 55 godina koje su bile bez relapsa tokom najmanje prethodnih pet godina, bez neuroradiološke aktivnosti najmanje poslednje tri godine i nije pokazala bezbednost prekida terapije. [55] Prema podacima studija iz svakodnevnog života, čak trećina pacijenata je ušla u progresiju onesposobljenosti nakon obustavljanja lečenja. [56]

Pacijente sa LOMS zasad treba lečiti prema sličnim algoritmima kao osobe sa MS mlađe životne dobi. Bez obzira na godine starosti, kada je prisutna inflamatorna aktivnost, osobe sa LOMS imaju benefit od lečenja DMT, uz neophodnost personalizovanog pristupa pri odabiru terapije.

Simptomatska terapija i nefarmakološki pristup lečenju, koji uključuje fizikalnu terapiju, kognitivnu rehabilitaciju, psihoterapiju i holistički pristup lečenju izuzetno su važni. [4,18] Važnost MS jedinica za negu i njihovo planiranje osnova su za postavljanje pacijenta u centar i personalizovano lečenje. [4] Potrebno je razmatranje budućeg uključivanja starije populacije u kliničke studije, kako bi se poboljšalo lečenje sve većeg broja osoba sa LOMS.

Zaključak

S obzirom na to da se beleži pomak u demografskim karakteristikama osoba sa MS u vidu sve većeg broja pacijenata sa LOMS, neophodna je svest o komorbiditetima i terapijskim implikacijama vezanim za stariju populacionu grupu, uključujući sve njihove specifičnosti. Potencijalno lošiji ishod osoba sa LOMS u odnosu na osobe sa MS ranijeg početka je najverovatnija posledica češće pojave progresivne forme bolesti i postojanja komorbiditeta.

Uznepredovale godine starosti imaju značajan uticaj prilikom odabira DMT, što iziskuje definisanje jasnih terapijskih strategija u lečenju LOMS. Postoji izražena razlika u godinama pojedinaca sa MS koji su uključeni u RCT i osoba sa MS u uslovima svakodnevnog života. Starija životna dob je povezana sa smanjenjem odgovara na DMT koji imaju, pre svega, antiinflamatorno dejstvo, dok mogućnost za nastanak neželjenih efekata terapije, posebno infekcija, raste kumulativno sa fiziološkim procesom starenja. Akumulacija komorbiditeta dodatno komplikuje formiranje sveobuhvatnih terapijskih smernica i potrebne su opsežnije studije koje će detaljno, sveobuhvatno istražiti efikasnost terapije koja menja tok bolesti kod pacijenata sa LOMS.

Literatura

- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–1636.
- MS International Federation. 3rd edition of the Atlas of MS. Available online at: <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms#about>
- Prosperini L, Lucchini M, Ruggieri S, Tortorella C, Haggiag S, Mirabella M, et al. Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry*. 2022;93:1137–9.
- Fernández Ó, Sörensen PS, Comi G, Vermersch P, Hartung HP, Leocani L, Berger T, Van Wijmeersch B, Oreja-Guevara C. Managing multiple sclerosis in individuals aged 55 and above: a comprehensive review. *Front. Immunol*. 2024;15:1379538.
- Sorensen PS, Sellebjerg F, Hartung HP, Montalban X, Comi G, Tintoré M. The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain*. 2020;143:2637–52.

- Mirmosayyeb O, Brand S, Barzegar M, Afshari-Safavi A, Nehzat N, Shayannejad V, Sadeghi Bahmani D. Clinical Characteristics and Disability Progression of Early- and Late-Onset Multiple Sclerosis Compared to Adult-Onset Multiple Sclerosis. *J. Clin. Med*. 2020; 9(5):1326.
- Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front. Neurol*. 2017; 8:577.
- Zhang Y, GonzalezCaldito N, Shirani A, Salter A, Cutter G, Culpepper W. 2nd, et al. Aging efficacy disease-modifying therapies multiple sclerosis: meta-analysis Clin trials. *Ther Adv Neurol. Disord*. 2020; 13:1756286420969016.
- Zinganeli A, Göbel G, Berek K, Hofer B, Asenbaum-Nan S, Barang M, Böck K, Bsteh C, Bsteh G, Eger S, Eggers C, Fertl E, Joldic D, Khalil M, Langenscheidt D, Komposch M, Kornek B, Kraus J, Krendl R, Rauschka H, Sellner J, Auer M, Hegen H, Pauli FD, Deisenhammer F. Multiple sclerosis in the elderly: a retrospective cohort study. *J. Neurol*. 2024; 271(2):674–687.
- Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology*. 2010; 74:465–71.
- Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology*. 2019; 92:e1029–40.
- Grytten N, Aarseth JH, Lunde HM, Myhr KM. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016; 87:100–5.
- Lunde HMB, Assmus J, Myhr K-M, BøL, Grytten N. Survival and cause of death in multiple sclerosis: a 60-year longitudinal population study. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry*. 2017; 88:621–5.
- Eschborn M, Pawlitzki M, Wirth T, et al. Evaluation of Age-Dependent Immune Signatures in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021; 8(6):e1094.
- Kuhlmann T, Moccia M, Coetzee T, Cohen J.A., Correale J, Graves J, Marrie R.A., Montalban X, Yong V.W., Thompson A.J., et al. Multiple sclerosis progression: Time for a new mechanism-driven framework. *Lancet Neurol*. 2023; 22, 78–88.
- Rawji KS, Mishra MK, Michaels NJ, Rivest S, Stys PK, Yong WW. Immunosenescence of microglia and macrophages: impact on the aging central nervous system. *BRAIN*. 2016; 139:653–61.
- Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the age-dependent efficacy of multiple sclerosis treatments. *Front. Neurol*. 2017;8:577–612.
- Nociti V, Romozzi M, Mirabella M. Challenges in Diagnosis and Therapeutic Strategies in Late-Onset Multiple Sclerosis. *J. Pers. Med*. 2024, 14, 400.
- Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, Behbehani R, Al-Hashel J. Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis? *PLoS ONE*. 2016, 11, e0165846.
- Moura J, Duarte S, Oliveira V, Pereira D, Costa D, Samões R, et al. Characterization of a late-onset multiple sclerosis Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*. (2023) 70:104506.
- Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022; 145:3147–61.
- Roohani P, Emiru T, Carpenter A, Luzzio C, Freeman J, Scarberry S, Beaver G, Davidson L, Parry G. Late onset multiple sclerosis: Is it really late onset? *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2014; 3, 444–449.

- Naseri A, Nasiri E, Sahraian M.A., Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021; 50, 102816.
- Alroughani R, Akhtar S, Ahmed S, Behbehani R, Al-Hashel J. Is Time to Reach EDSS 6.0 Faster in Patients with Late-Onset versus Young-Onset Multiple Sclerosis? *PLoS ONE*. 2016; 11, e0165846.
- Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology* 2006; 67, 954–959.
- Buscarinu M.C., Reniè R, Morena E, Romano C, Bellucci G, Marrone A, Bigi R, Salvetti M, Ristori G. Late-Onset MS: Disease Course and Safety-Efficacy of DMTs. *Front. Neurol*. 2022; 13, 829331.
- Wills OC, Probst YC. Understanding lifestyle self-management regimens that improve the life quality of people living with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2022; 20:153.
- Andersen M.A., Buron M.D., Magyari M. Late-onset MS is associated with an increased rate of reaching disability milestones. *J. Neurol*. 2021, 268, 3352–3360.
- Wang B, Li X, Li H, Xiao L, Zhou Z, Chen K, Gui L, Hou X, Fan R, Chen K, et al. Clinical, Radiological and Pathological Characteristics between Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis: A Review. *Front. Neurol*. 2022; 13, 841521.
- Wattjes M.P., Ciccarelli O, Reich D.S., Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20, 653–670.
- Rice C.M., Scolding N.J. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract. Neurol*. 2020; 20, 109–114.
- Jewells V.L., Latchaw R.E. CNS Vasculitis—An Overview of This Multiple Sclerosis Mimic: Clinical and MRI Implications. *Semin. Ultrasound CT MRI* 2020; 41, 296–308.
- McCormick J.R., Sama A.J., Schiller N.C., Butler A.J., Donnelly C.J., 3rd. Cervical Spondylotic Myelopathy: A Guide to Diagnosis and Management. *J. Am. Board. Fam. Med*. 2020; 33, 303–313.
- Cacciaguerra L, Sechi E, Rocca M.A., Filippi M, Pittock S.J., Flanagan E.P. Neuroimaging features in inflammatory myelopathies: A review. *Front. Neurol*. 2022; 13, 993645.
- Kraker J.A., Chen J.J. An update on optic neuritis. *J. Neurol*. 2023, 270, 5113–5126.
- Bennett J.L., Costello F, Chen J.J., Petzold A, Biousse V, Newman N.J., Galetta S.L. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies: Advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol*. 2023; 22, 89–100.
- Bradshaw M.J., Pawate S, Koth L.L., Cho T.A., Gelfand J.M. Neurosarcoidosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. 2021; 8, e1084.
- Berrigan L.L., Fisk J.D., Patten S.B., Tremlett H, Wolfson C, Warren S, Fiest K.M., McKay K.A., Marrie R.A. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology* 2016; 86, 1417–1424.
- Maric G, Pekmezovic T, Tamas O, Veselinovic N, Jovanovic A, Lalic K, Mesaros S, Drulovic J. Impact of comorbidities on the disability progression in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand*. 2022;145(1):24–29.
- Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2021; 50:102815.
- Chertcoff A, Ng HS, Zhu F, Zhao Y, Tremlett H. Polypharmacy and multiple sclerosis: A population-based study. *Multiple Sclerosis J*. 2023; 29:107–18.

- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontology*. 2003; 38:843–53.
- Ladeira F, Salavisa M, Caetano A, Barbosa R, Sá F, Correia Ana S. The influence of menopause in multiple sclerosis course: A longitudinal cohort study. *Eur. Neurol*. 2019; 80:223–7.
- Schweitzer F, Laurent S, Fink G.R., Barnett M.H., Reddel S, Hartung H.P., Warnke C. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol*. 2019; 32, 305–312.
- Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult. Scler*. 2021; 27, 1391–1402.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391:1263–73.
- Wray S, Then Bergh F, Wundes A, Arnold DL, Drulovic J, Jasinska E, et al. Efficacy and safety outcomes with diroximel fumarate after switching from prior therapies or continuing on DRF: results from the phase 3 EVOLVE-MS-1 study. *Adv. Ther*. 2022; 39:1810–31.
- Roche H-L. A study to evaluate ocrelizumab treatment in participants with progressive multiple sclerosis (CONSONANCE); NCT03523858 . Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523858>.
- Roche H-L. This is an extension study of the roche P-trials to investigate safety and effectiveness of ocrelizumab in participants with multiple sclerosis (MS); NCT03599245. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03599245>.
- Chisari CG, Bianco A, Brescia Morra V, Calabrese M, Capone F, Cavalla P et al. Effectiveness of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis: a multicenter, retrospective, real-world study (OPPORTUNITY). *Neurotherapeutics*. 2023; 20 (6):1696–706.
- Epstein S, Fong KT, DeJager PL, Levine L, Riley C, Wesley S, et al., Evaluation of ocrelizumab in older progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 55:103171.
- Disanto G, Moccia M, Sacco R, Spiezia AL, Carotenuto A, Brescia Morra V, et al. Monitoring of safety and effectiveness of cladribine in multiple sclerosis patients over 50 years. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2022; 58:103490.
- Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurovirol*. 2017; 23, 742–749.
- Zecca C, Gobbi C. Long-term treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies is untenable because of risk: YES. *Multiple Sclerosis J*. 2022; 28:1173–1175.
- Corboy JR, Fox RJ, Kister I, Cutter GR, Morgan CJ, Seale R, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2023; 22:568–77.
- Jakimovski D, Kavak KS, Vaughn CB, Goodman AD, Coyle PK, Krupp L, et al. Discontinuation of disease modifying therapies is associated with disability progression regardless of prior stable disease and age. *Multiple Sclerosis Related Disord*. 2022; 57:103406.
- van der Walt A, Strijbis E.M.M., Bridge F, et al. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat. Rev. Neurol* 21, 432–448 (2025).

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Music and the brain in health and disease: The case of Maurice Ravel**Author:** Zvezdan Pirtošek^{1,2}¹ Medical Faculty, University of Ljubljana² Department of Neurology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia**Abstract**

Music engages widespread and interconnected neural networks, linking perception, cognition, motor activity, and emotion. It is processed in parallel by auditory, frontal, motor, and limbic systems, making it an ideal model for understanding distributed brain function. When these networks are disrupted by disease, distinct syndromes appear, including amusia, auditory agnosia, musicogenic epilepsy, and rhythm disturbances in movement disorders. Musical memory, however, often demonstrates remarkable resilience, even in conditions such as Alzheimer's disease. The tragic illness of Maurice Ravel exemplifies how degenerative processes can silence expressive abilities while sparing musical imagination. This article reviews the role of music in the healthy brain, the effects of neurological syndromes on musical processing, and the case of Ravel as a lens through which to understand the fragility and resilience of creativity.

Keywords: music, brain, amusia, dementia; Parkinson's disease, Maurice Ravel

Introduction

Music has accompanied humanity since prehistory. It has been used in ritual, in communication, and in the expression of emotions and identity. Neuroscience has revealed that music is not confined to cul-

ture alone but is deeply rooted in neural circuits. Modern imaging and neuropsychology have shown that musical processing involves both hemispheres, engaging sensory, cognitive, motor, and emotional systems in a highly integrated fashion. This makes music uniquely suited to reveal the complexity of brain function, as well as the vulnerabilities that emerge in disease.

This review examines the relationship between music and the brain in three interconnected perspectives. The first addresses how music is processed in the healthy brain. The second examines neurological syndromes that impair musical functions. The third discusses the case of Maurice Ravel, the French composer whose neurological decline illustrates the paradoxical preservation of imagination and the loss of expression.

Music and the brain

Music is among the most complex products of human culture, yet its roots lie deep within neural circuits that predate history. It is now understood not as a product of a single "music center," but as an emergent property of multiple distributed networks linking sensory, cognitive, motor, and affective domains. This distributed organization makes music an exemplary model for studying brain function in health and disease.

Perception of music begins in the auditory cortex, situated on the superior temporal plane. Within Heschl's gyrus, the primary auditory cortex (A1) maps sound frequencies tonotopically, creating a neural architecture akin to a piano keyboard. This map supports the discrimination of pitch, timbre, and intensity, the elementary building blocks of musical sound. The secondary auditory cortices, particularly

the planum temporale and planum polare, analyze more complex properties such as melodic contour and harmonic relations. From the outset, hemispheric asymmetry is apparent. The right temporal lobe demonstrates greater sensitivity to fine pitch discrimination and melodic shape, while the left hemisphere is specialized for rhythm, temporal sequencing, and the processing of rapid acoustic changes [1,2]. This lateralization explains why right-sided lesions often impair recognition of melody and harmony, whereas left-sided lesions may disturb rhythm and beat perception. The two hemispheres nevertheless cooperate, and communication through the corpus callosum is essential for coherent musical experience [3].

Musical structure, like language, possesses syntax. Harmonic progressions follow probabilistic rules, and the brain registers violations of expectation as dissonance or surprise. Functional neuroimaging and electrophysiology have shown that the inferior frontal gyrus, especially in the right hemisphere, is critical for processing this musical syntax. The region is homologous to Broca's area in language, and both domains activate overlapping networks when listeners encounter structural violations [4]. The arcuate fasciculus, a white matter tract connecting temporal and frontal areas, is a key pathway for this interaction. Its integrity predicts musical competence, and in congenital amusia it is consistently underdeveloped [5]. Event-related potentials such as the early right anterior negativity (ERAN) are elicited by harmonic irregularities, paralleling the responses seen in linguistic grammar errors. These findings support the concept of partially shared but distinct syntactic processing systems for music and language.

The motor system plays a fundamental role in musical processing, even during passive listening. The supplementary motor area, premotor cortex, cerebellum, and basal ganglia are engaged whenever rhythm is perceived. The cerebellum in particular provides predictive timing, enabling anticipation of beats, while the basal ganglia contribute to synchronization and motor entrainment [6]. Neuroimaging demonstrates that when individuals listen to a steady beat, motor regions are activated even in the absence of movement. This motor resonance explains the spontaneous tendency to tap, sway, or dance when exposed to rhythm. It also explains the therapeutic use of rhythmic auditory stimulation, which can restore gait initiation and stride length in patients with Parkinson's disease who otherwise struggle with freezing and impaired motor timing [7].

Beyond sensory and motor domains, music profoundly engages the emotional brain. Functional imaging has revealed activity in the amygdala during perception of fearful or sad music, while joyful or pleasant music activates the orbitofrontal cortex. The hippocampus links music with autobiographical memory, which explains why a familiar melody can vividly evoke past experiences. Central to the emotional reward of music is the mesolimbic dopamine system, particularly the nucleus accumbens. Positron emission tomography has demonstrated dopamine release both during the anticipation and peak of emotionally powerful musical experiences [8]. The physiological correlate of this process is the so-called "musical chill," often accompanied by shivers, gooseflesh, and profound affective pleasure. This activation of ancient reward circuits by abstract auditory patterns has puzzled evolutionary theorists. Some argue that music evolved as a mechanism for



social bonding, strengthening group cohesion, while others view it as a rehearsal system for managing and regulating emotions [9].

Memory and music are intimately connected. The hippocampus is essential for learning new melodies, while the medial prefrontal cortex sustains recognition of familiar ones. Strikingly, musical memory demonstrates resilience in conditions such as Alzheimer's disease, where recognition of beloved songs may persist even in advanced stages of cognitive decline. Neuroimaging suggests that medial prefrontal regions, which are relatively preserved until late in the disease, contribute to this phenomenon [10]. Clinically, this resilience has profound implications. Familiar music can elicit emotional engagement, rekindle autobiographical recall, and sometimes unlock fragments of speech in otherwise mute patients. In dementia care, music therapy has thus become a central non-pharmacological intervention.

Musicians provide a unique lens on neuroplasticity. Structural MRI consistently shows increased gray matter volume in the auditory and motor cortices of professional musicians, as well as enlarged corpus callosum, reflecting enhanced interhemispheric communication. Diffusion tensor imaging has revealed strengthened arcuate fasciculus fibers in those who begin training early in life [11]. Functional studies show that musicians have more efficient activation of auditory-motor networks and superior working memory for tones and rhythms. These adaptations are not confined to music. Musicians often display advantages in linguistic skills, verbal memory, and executive function, demonstrating that music training transfers to broader cognitive domains [12].

The plasticity induced by musical training is not limited to professionals. Even short-term instruction in adults can produce measurable cortical changes, while group music activities in childhood are associated with improvements in prosocial behavior and attention. These findings highlight the role of music as a form of environmental enrichment, capable of shaping neural development and resilience. The converse is also true: deprivation of music, whether through congenital amusia or acquired lesions, reveals the fragility of these systems and the extent to which musical experience is embedded in human biology.

Taken together, these findings demonstrate that music is a whole-brain phenomenon. It engages primary sensory cortices, higher-order cognitive networks, motor regions, and deep emotional circuits. It is simultaneously perceptual, cognitive, motor, and affective. This distributed nature explains both the vulnerability and resilience of music in disease. It also underscores the special place of music in human life, as both a mirror of brain function and a tool for therapy.

Neurological syndromes associated with music

When neurological disease disrupts the delicate interplay of cortical and subcortical networks involved in musical processing, distinct clinical syndromes emerge. These disorders provide powerful insights into the modularity of music in the brain, demonstrating that pitch, rhythm, memory, emotion, and motor execution are not monolithic functions but separable domains. They also highlight the ways in which music can become both vulnerable and resilient in disease, reflecting the distributed nature of its neural representation.

Among the most studied disorders is **amusia**, the inability to perceive or produce music. Acquired amusia is most commonly observed after cerebrovascular accidents or traumatic brain injury, especially when lesions involve the right superior temporal gyrus or the inferior frontal cortex. Patients with this condition may report that music sounds flat, unpleasant, or indistinguishable from noise. They are often unable to detect when a melody deviates from key or to follow the harmonic flow of a familiar tune, even though their capacity to comprehend speech remains intact [13]. The dissociation between music and language is instructive, showing how auditory processing bifurcates into distinct though overlapping streams. Congenital amusia, by contrast, affects approximately four percent of the population and manifests as a lifelong inability to sing in tune, recognize melodies, or enjoy music in a typical way. These individuals are not cognitively impaired, nor do they suffer from hearing loss, yet neuroimaging reveals abnormal connectivity between temporal and frontal cortices, particularly involving the arcuate fasciculus [14]. The disorder is sometimes colloquially referred to as "tone deafness," although its mechanisms are far more complex than simple pitch insensitivity.

Another family of disorders involves auditory agnosias, in which sounds lose their meaning despite intact hearing. These agnosias can be selective. In verbal auditory agnosia, also known as pure word deafness, patients cannot understand spoken words, though they can read and often recognize non-verbal sounds. In non-verbal auditory agnosia, environmental sounds such as a telephone ringing or a dog barking are unrecognizable, though speech comprehension may be preserved. Most relevant to this discussion is **musical agnosia**, where

familiar melodies are no longer recognized. This may occur after bilateral temporal lobe damage, leaving patients unable to identify even well-known national anthems or folk songs [15]. Musical agnosia demonstrates the autonomy of musical memory stores, which can be destroyed independently of language.

Memory itself can also be selectively disturbed. Patients with hippocampal or temporal lobe lesions may suffer from musical anterograde amnesia, in which new melodies cannot be learned, or retrograde amnesia, in which old familiar tunes are lost. Yet it is precisely in the domain of memory that music often reveals its resilience. In Alzheimer's disease, recognition of personally meaningful music can survive long after names, dates, and faces have been forgotten. This phenomenon has been documented both clinically and in functional imaging studies, which show that medial prefrontal regions supporting musical memory are relatively spared until late in the course of the disease [16]. For caregivers and therapists, this resilience provides a unique tool: music can act as a key that unlocks emotional responses and fragments of autobiographical memory in otherwise unreachable patients.

Music is not only remembered but also felt, and neurological disease can profoundly alter the affective dimension of musical experience. Lesions of the amygdala, for instance, reduce the ability to perceive fear or sadness in minor-key passages, while joyful or pleasant music may lose its emotional salience [17]. In frontotemporal dementia, disturbances of musical affect are particularly striking. Some patients develop compulsive listening, playing the same song repeatedly for hours, while others lose all interest in music, a mirror of their



general emotional blunting. These alterations reflect degeneration of the orbito-frontal cortex and limbic regions, and they provide diagnostic clues when evaluating patients with atypical presentations of dementia [18].

An especially rare but dramatic condition is **musicogenic epilepsy**, where seizures are triggered by exposure to music. The triggering melodies are often personally significant, such as hymns or popular songs. Electroencephalographic studies have localized seizure onset to the temporal lobes, more often on the right side, which is consistent with the temporal lobe's central role in both music and emotional memory [19]. Patients typically describe a rising aura of familiarity or heightened emotion before losing awareness, underscoring the intimate link between music and the limbic system. Musicogenic epilepsy, though uncommon, demonstrates in extreme form how music can directly modulate pathological neural excitability.

Movement disorders also illustrate the dependence of musical rhythm on motor systems. In Parkinson's disease, patients frequently show **impaired perception of beat and rhythm**, consistent with basal ganglia dysfunction. Yet paradoxically, external rhythmic cues such as a metronome or marching beat can restore motor timing, improve gait initiation, and reduce freezing episodes [20]. This paradox highlights the therapeutic potential of rhythmic auditory stimulation, which is now widely used in rehabilitation. Huntington's disease and other basal ganglia disorders also impair rhythm and timing, further confirming the basal ganglia's importance in predictive timing not only for movement but for sound.

Dementia syndromes demonstrate the contrasting vulnerabilities of music. In Alzheimer's disease, as noted, musical memory is remarkably resilient. Patients may still sing along to childhood songs or respond emotionally to familiar hymns even when they no longer recognize family members. This preservation allows music therapy to serve as a bridge to communication and comfort [16]. In frontotemporal dementia, by contrast, patients often develop radical changes in musical behavior. They may become obsessed with a narrow repertoire, replaying songs compulsively, or they may display an inexplicable loss of interest in music altogether. These alterations mirror the broader disruption of personality, empathy, and social conduct characteristic of frontotemporal lobar degeneration [18].

Even the motor execution of music may be selectively lost through **apraxia** of musical performance. Professional pianists or violinists with parietal lesions have been described who suddenly could not perform learned motor sequences despite preserved strength and coordination [21]. Such cases illustrate the presence of specialized motor engrams for musical skill, distinct from ordinary movements, and reveal how fragile virtuosity can be to focal brain damage.

These syndromes collectively reveal that music is a mosaic of separable functions. Perception of pitch and rhythm, recognition of melody, memory of familiar songs, emotional resonance, and motor execution can each be selectively impaired by specific lesions. At the same time, the distributed nature of music processing confers resilience, as seen in the persistence of musical memory in dementia. The clinical implications are profound. Music can be used

diagnostically, as in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, and therapeutically, as in rhythmic stimulation for Parkinson's disease or melodic intonation therapy for aphasia. Music thus serves not only as a cultural artifact but as a clinical tool, reflecting its deep entrenchment in the neural fabric of the human brain.

Maurice Ravel: A case study

Maurice Ravel (1875–1937) stands among the most celebrated composers of the twentieth century. He was a master of orchestration, admired for the refinement and clarity of his style, and recognized as one of the leading figures of French impressionism. Works such as *Daphnis et Chloé*, *Pavane pour une infante défunte*, *La Valse* and *Rapsodie Espagnole* cemented his reputation as a composer of both elegance and originality. Yet his final decade was overshadowed by a progressive neurological illness that deprived him of the ability to compose, even as he retained vivid musical imagination. His case has since become a paradigm for understanding how selective brain degeneration can silence creativity while sparing inner thought.

By the late 1920s, Ravel was at the height of his fame. He had toured North America to great acclaim, completed major commissions, and was widely regarded as France's greatest living composer after Debussy's death. It was during this period of apparent triumph that subtle symptoms of decline first became noticeable. Around 1927 he began to make errors in writing, to struggle with word finding, and to display occasional lapses of memory [22]. At first these difficulties were attributed to fatigue, eccentricity, or the aftermath of his demanding tours. In 1932, however, he was involved in a taxi accident in Paris that left him con-

cussed. Although initially considered minor, this incident appeared to accelerate his neurological decline [23].

Over the following years, Ravel's difficulties became increasingly evident. He developed progressive aphasia, losing fluency in spoken language, and agraphia, losing the ability to write coherently. He also suffered alexia, impairing his capacity to read, and apraxia, which prevented him from executing learned motor programs such as writing musical notation or conducting. Most devastatingly for a composer, he developed amusia. He was unable to transcribe or externalize the music he imagined. Yet his intellect, judgment, and emotional sensitivity appeared preserved. Friends described his anguish at being silenced, remembering his plaintive remark: "I have so much music in my head, but I cannot write it down" [24].

His most famous work, *Boléro* (1928), completed just before the illness became disabling, has been the subject of much retrospective speculation. The piece is built on obsessive repetition of a simple rhythmic ostinato and two unchanging melodies, orchestrated with increasing intensity across fifteen minutes. Neurologists have suggested that this structure reflects a form of perseveration, a symptom of frontal lobe dysfunction frequently seen in frontotemporal dementia [25]. Ravel himself, however, described the piece as a deliberate orchestral experiment, "without music" in the traditional sense, designed to explore gradual crescendo and instrumental color. Whether *Boléro* represents a pathological product of illness or a conscious minimalist gesture remains unresolved. What is clear is that after its completion, Ravel produced only a handful of works, among them the Piano Concerto in G major and the Con-



certo for the Left Hand, both premiered in 1931. These pieces still demonstrate invention and structural sophistication, suggesting that creative decline only became marked after 1932.

The question of diagnosis has generated much debate. Primary progressive aphasia (PPA) is considered one of the strongest candidates. His progressive loss of language, with the sparing of memory and reasoning, aligns with the modern descriptions of PPA, now understood as a form of frontotemporal lobar degeneration [26]. Another possibility is frontotemporal dementia itself, especially given the repetitive qualities of *Boléro* and the apraxia that followed. Yet Ravel did not show the profound behavioral changes or disinhibition typical of classical frontotemporal dementia [27]. Corticobasal degeneration (CBD) has also been suggested, given his progressive apraxia, motor planning deficits, and eventual difficulty with movement sequences. Some scholars favor CBD as the most consistent with his clinical picture [28]. Alzheimer's disease, by contrast, is less likely, as his memory was relatively preserved even late in the course of illness [29].

His physician, the French neurologist Théophile Alajouanine, documented the case extensively. He described "cerebral atrophy with aphasia and apraxia," emphasizing the dissociation between preserved imagination and lost expressive ability [30]. Alajouanine's writings remain among the most poignant early accounts of artistic creativity impaired by focal brain disease. The preserved inner world of music, unreachable to others because of expressive blockade, exemplifies what is now sometimes referred to as the "locked creativity syndrome."

By the mid-1930s Ravel was no longer able to compose. He continued to live quietly in Montfort-l'Amaury with his housekeeper, receiving friends such as Marguerite Long and Hélène Jourdan-Morhange. Visitors recalled that he could still play fragments on the piano but could not sustain composition or conduct an orchestra. His condition deteriorated further in 1937. Neurosurgeon Clovis Vincent proposed exploratory surgery, suspecting a tumor or communicating hydrocephalus. In December of that year, Ravel underwent a craniotomy. No tumor was found. Instead, generalized cerebral atrophy was observed. Tragically, he never regained consciousness after the operation and died on December 28, 1937, at the age of sixty-two [23,30].

The implications of Ravel's illness are manifold. First, it illustrates the modularity of creativity. His imagination remained vivid, but the pathways required for transcription and execution were destroyed. Second, it demonstrates the paradoxical relationship between disease and art. *Boléro*, a work that has achieved iconic status, may simultaneously represent a deliberate artistic experiment and an unintentional reflection of pathological perseveration. The fact that such ambiguity persists almost a century later underscores the difficulty of disentangling creativity from disease. Third, the case highlights how artistic production can be silenced by relatively selective deficits. Ravel's memory, intelligence, and personality were spared to a remarkable degree, even as his ability to write music evaporated. This dissociation emphasizes that imagination and expression are subserved by distinct neural circuits, which can be disrupted independently.

Ravel's illness has inspired broader comparisons. Robert Schumann, who suffered

from manic-depressive illness and psychosis, saw his creativity both fueled and destroyed by psychiatric disease. Bedřich Smetana, rendered deaf by syphilis-related otosclerosis, nevertheless composed some of his most moving music in silence. Dmitri Shostakovich, living under political oppression and possibly vascular disease, left a body of work marked by tension and coded dissent. Yet Ravel's case is unique because of the specificity of his deficits. He did not suffer global dementia or insanity but rather a focal syndrome that silenced the very mechanism by which his imagination could be communicated.

In retrospect, Ravel's story has become emblematic not only in neurology but also in the philosophy of art. It raises the question of whether creativity exists primarily in the mind of the creator or in the work that is transmitted to others. For Ravel, the tragedy was that the music remained in his mind, inaccessible to the world. His plight resonates with modern patients who, through primary progressive aphasia or corticobasal degeneration, retain awareness of their inner thoughts but lose the means of externalizing them. It underscores the human cost of neurological disease, not only in the loss of function but in the silencing of identity and creativity.

Ravel's case thus remains one of the most compelling examples of the intersection between art and neurology. It continues to be cited in medical literature, not only as historical curiosity but as a lesson in how selective degeneration can affect specific cognitive domains. His story serves as a reminder of the fragility of artistic expression, the resilience of imagination, and the enduring power of music even in the face of disease.

Conclusion

Music engages the whole brain, recruiting auditory, motor, cognitive, and emotional circuits. Disease affecting these networks produces characteristic syndromes that reveal the modular structure of music in the brain. Yet music also shows resilience, with memory and emotion often preserved even in advanced dementia.

Maurice Ravel's case crystallizes these themes. His imagination remained intact even as disease deprived him of expression. His life illustrates both the vulnerability and endurance of creativity, showing that music exists not only in performance but also in the silent mind of its creator.

References

1. Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn. Sci.* 2002;6(1):37–46.
2. Peretz I, Zatorre RJ. Brain organization for music processing. *Annu. Rev. Psychol.* 2005;56:89–114.
3. Schlaug G, Jäncke L, Huang Y, Staiger JF, Steinmetz H. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia.* 1995;33(8):1047–55.
4. Koelsch S. Toward a neural basis of music perception – a review and updated model. *Front. Psychol.* 2011;2:110.
5. Loui P, Alsop D, Schlaug G. Tone deafness: a new disconnection syndrome? *J. Neurosci.* 2009;29(33):10215–20.
6. Grahn JA, Brett M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J. Cogn. Neurosci.* 2007;19(5):893–906.
7. Grahn JA, Brett M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex.* 2009;45(1):54–61.
8. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat. Neurosci.* 2011;14(2):257–62.
9. Mithen S. *The Singing Neanderthals: The Origins of Music, Language, Mind, and Body.* Harvard University Press; 2006.
10. Jacobsen JH, Stelzer J, Fritz TH, Chetelat G, La Joie R, Turner R. Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(8):2438–50.
11. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forsberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci.* 2005;8(9):1148–50.
12. Schellenberg EG. Music lessons enhance IQ. *Psychol. Sci.* 2004;15(8):511–4.
13. Peretz I. Brain specialization for music: new evidence from congenital amusia. *Ann. NY Acad Sci.* 2001;930:153–65.
14. Hyde KL, Zatorre RJ, Griffiths TD, Lerch JP, Peretz I. Morphometry of the amusic brain: a two-site study. *Brain.* 2006;129(10):2562–70.

15. Peretz I, Coltheart M. Modularity of music processing. *Nat Neurosci.* 2003;6(7):688–91.
16. Jacobsen JH, Stelzer J, Fritz TH, Chetelat G, La Joie R, Turner R. Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(8):2438–50.
17. Gosselin N, Samson S, Adolphs R, Noulhiane M, Roy M, Hasboun D, Baulac M, Peretz I. Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex. *Brain.* 2006 Oct;129(Pt 10):2585–92.
18. Hailstone JC, Omar R, Henley SM, Frost C, Kenward MG, Warren JD. It's not what you play, it's how you play it: timbre affects perception of emotion in music. *Q. J. Exp. Psychol.* 2009;62(11):2141–55.
19. Wieser HG. Musicogenic epilepsy. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl. 1:46–9.
20. Grahn JA, Brett M. Impairment of beat-based rhythm discrimination in Parkinson's disease. *Cortex.* 2009;45(1):54–61.
21. Stewart L, Henson R, Kampe K, Walsh V, Turner R, Frith U. Brain changes after learning to read and play music. *Neuroimage.* 2003;20(1):71–83.
22. Vidailhet M, Denys A, Vercelletto M. The neurologic disease of Maurice Ravel. *Rev. Neurol. (Paris).* 1994;150(8–9):470–6.
23. Amaducci L, Grassi E, Boller F. Maurice Ravel and right-hemisphere musical creativity: influence of disease on his last musical works? *Eur. J. Neurol.* 2002;9(1):75–82.
24. Miller BL, Boone K, Cummings JL, Read SL, Mishkin F. Functional correlates of musical and visual ability in frontotemporal dementia. *Br. J. Psychiatry.* 2000;176:458–63.
25. Miller BL, Cummings J. Creativity and brain disease: the frontal lobes and the paradox of artistic behavior. *Ann. Neurol.* 1999;46(3):416–23.
26. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006–14.
27. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. *Frontotemporal Lobar Degeneration: Clinical and Pathological Relationships.* Cambridge University Press; 2002.
28. Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, et al. What is corticobasal degeneration? A clinicopathological consensus. *Neurology.* 1997;48(5):1196–206.
29. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J. Neurol. Sci.* 1970;11(2):205–42.
30. Alajouanine T. Aphasia and artistic realization. *Brain.* 1948;71(3):229–41.

ISTORIJA MEDICINE

Vojna neuropsihijatrija kroz istoriju: sećanje na dr Jordana Tasića

Autor: Esmer Fejzić¹

1 Klinika za neurologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu

Pažnja! Ovaj tekst je pisan od strane nesavršenog ljudskog bića i nijedno slovo teksta nije generisano od strane tzv. veštačke inteligencije.

Verujem da bi junak naše priče u današnjem vremenu imao potrebu da slično započne tekst o sebi. Čovek, o kom uglavnom znamo suve činjenice, a pre malo, gotovo nimalo onog što ga je zapravo čovekom i činilo. Ono što sigurno znamo jeste da zacelo nije bio influenser, niti je bio predmet interesovanja istih. Nije bio boem, o takvim bi beogradske ulice i vranjske kaldrme odavno, onom kakofonijom šapata i grohotnog podsmeha, ispredale legende.

Slika 1 – Pukovnik dr Jordan Tasić



Slika 2 – Baba Duda (Ristina majka), Paraskeva i Rista



Slika 3 – Rodna kuća Jordana Tasića (nalazila se u Sindelićevoj ulici u Vranju, srušena nakon 1960. godine)



Slika 4 – Glavna vojna bolnica u Beogradu pedesetih godina prošlog veka



Jordan Tasić, Rista mu otac – opštinski činovnik, Paraskeva majka, imao je petoricu braće i dve sestre. Pored sveg siromaštva i brojnosti, svako od Paraskevina dece je bilo uvek čisto i pristojno odeveno i, posebno apostrofirano, bili su odlični učenici. Ej, Srbija, skromnost, početak novog veka...

„Ide gi škola od anđela, bate.”

„Golem će glave bidnev,” odgovori Jordanov ujak svojoj sestri i stavši svojom rečju i novcem iza Jordana i Đorđa, otkloni joj breme brige u besparici.

Postoje zapisi da je predložen da u gimnaziji napreduje ubrzano jedan razred [1] – imamo li sliku čoveka? Šest razreda Vranjske gimnazije i poslednja dva u Trećoj beogradskoj gimnaziji bili su uvertira za studije prava u Beogradu. Započete studije zbog finansijskih poteškoća nije mogao da nastavi, pa kao vojni stipendista upisuje Medicinski fakultet u Berlinu [2,3] Ej, Nemačka, druga decenija novog veka... Imao li je razlog da se vraća? Dva puta prekida studije medicine... Dva puta zbog rata...

„Znate, imam kolokvijum sutra, nema veze što su Bugari opet udarili, Balkanski je rat, pobogu...”; „Pa šta ako ih je 1299, nisam im ja potreban da zaokruže broj, ionako će ih svakog dana biti sve manje...” Rečenice ispodprosečnog studenta koje Jordan nikad nije izgovorio. Imamo li sad sliku čoveka?

Videli su ga i Cer i Suvobor i Prokletije i obala Jonskog mora i Solunski front i sva beda koju ovi toponimi u to vreme nose. Naravno da Berlin više nije bio opcija, „Ideš u Bern, Jordane”, ali i dalje na tom prokletom švapskom da uči da leči na srpskom. [2,3]

Versaj se dogovara uveliko, a naš junak već ordinira po Vranju i okolnim mestima, i na-

kon toga kao vojni lekar radio je u „neko-liko garnizona u unutrašnjosti“. Nepoznatih deset posleratnih godina u „nekoliko garnizona u unutrašnjosti“, ima li suprugu, ljubavnicu, druga sa fronta, dete negde na grčkoj obali...? Istorija možda jeste manje egzaktna nauka od medicine, ali i ona se mora zasnivati na dokazima. Deset godina „u unutrašnjosti“ i ni slova više. [3]

Na pragu četvrte decenije poodmaklog veka, Jordana upućuju u Vojnu bolnicu u Beogradu, odakle godinu dana kasnije biva poslat u Beč, na studije neuropsihijatrije. Izgleda da ni mentorstvo dr Julijusa Vagnera Jaurega, inače dobitnika Nobelove nagrade i istaknutog influensera u nacističkoj ideologiji, eugenici i još ponečemu, nije bitnije uticalo na pojavu viška istorijskih i neistorijskih činjenica koje bi se mogle o njemu pronaći. Kada se dr Tasić vratio iz Beča, osniva se Odeljenje za živčane i duševne bolesti Glavne vojne bolnice u Beogradu, a ukazom kralja Aleksandra, dr Tasić, specijalista neuropsihijatrije, biva postavljen za vršioca dužnosti šefa odeljenja u činu potpukovnika. [2–4] U to vreme odeljenje je imalo svog jedinog, prvog vojnog neuropsihijatra, da bi u godinama koje dolaze dr Tasić imao nekoliko saradnika. Broj postelja bio je relativno mali, ali je uglavnom zadovoljavao potrebe, pošto su na lečenje primana isključivo vojna lica i pripadnici žandarmerije. Nekoliko godina po formiranju dobijena je najnovija aparatura za elektrodijagnostiku. Kontrastne dijagnostičke metode nisu primenjivane, sem što je u nekoliko slučajeva vršena mijelografija. Lumbalne punkcije vršene su rutinski. Osnovne analize krvi, likvora i urina vršene su u sopstvenoj laboratoriji, osim Vasermanove reakcije. Sve se to odvijalo uz ogromne teškoće i veliku oskudicu, i pored napora dr Tasića i njegovih saradnika da prevaziđu probleme. Istorije bolesti pisane su rukom, a sa-

držaji rada i rezultati bili su odraz vremena i tadašnjih mogućnosti. Temperaturna lista je bila „nadglavna lista“ i u nju se upisivalo, osim temperature, pulsa i drugih medicinski relevantnih podataka, još 19 podataka o stvarima koje je bolesnik doneo: cebe, čakšire, uvijač, mamuze, sablju, nož i sl. Kada su latinske reči izbegavane, tumor je bio „guka“, povraćanje „bljuvanje“, razdražljivost psihopata „uzbudljivost“, prelepi srpski jezik. Sva administracija vođena je na pelir-papiru, ćiriličnom pisačem mašinom.

Sačuvano je 214 sudsko-medicinskih ekspertiza i referata sačinjenih po zahtevu suda ili vojnosanitetskog komiteta, kome je predlagana doslovno formulisana odluka koju treba doneti. To su tekstovi po obimu od jedne do 30 strana, koje je u početku potpisivao sam dr Tasić, a od 1936. godine bila je formirana stalna komisija u sastavu: dr J. Tasić, doc. dr V. Vujuć i dr D. Jovanović. [4]

Znamo li kakvu je poeziju čitao? Šta ga je ljutilo? Da li su mu na posao donosili u šerpicu morske plodove za ručak?

Drugi veliki rat je Jordan dočekaao tamo gde ga je kralj Aleksandar i postavio, bez mnogo pompe, ekskluzive, ideologije. Odmah po okupaciji Beograda, Glavna vojna bolnica prelazi u ruke „švaba“. Prema dostupnim podacima, naš junak ostaje da vrši dužnosti načelnika Odeljenja za živčane i nervne bolesti i pod okupatorskom komandom. Oslobođenju Beograda i osnivanju Glavne vojne bolnice Narodnooslobodilačke vojske Jugoslavije on takođe svedoči sa istog formacijskog mesta. Međutim, 1945. godina će biti prekretnica u životu junaka naše priče, kada on biva demobilisan. Prema jednom izvoru, tada za njega nastupa penzija, dok drugi izvori kažu da nastavlja rad u Železničkoj bolnici i početkom sedme decenije te-

kućeg veka podnosi zahtev za vojnu penziju, koji mu biva odbijen. [2–4]

Umro je godine sa najvarljivijim letom, u bedi i siromaštvu, a sahranjen bez vojnih počasti. [2–4]

Vojni lekar o kome se nešto zna, čovek o kome se ne zna ništa.

Nijedne vranjske novine iz tog vremena (Vranjske, Oblasna samouprava, Vranjski glasnik i dr.) ni u jednom broju za života dr Tasića ne pominju ni njegovo ime, a kamoli posvećuju nekoliko redova ili članak. Postoji li osnov za sumnju na sukob sa ideologijom i retrogradnu cenzuru?

*O kome mi poješ dok plotun nemo vrišti
O kome mi sviraš dok zaborav trasi put
O kome mi šapučeš i zašto te tišti
O kome bi pričao dok pod nebom spava lug*

Zahvalnica

Veliku zahvalnost dugujem neiscrpoj energiji doajena vranjske hronike Tomislavu Simonoviću, ljubaznosti direktorke Gimnazije „Bora Stanković“ u Vranju Suzani Mišić Stanković, profesorki Smiljani Kostić na mentorstvu i ključnim savetima u toku procesa i profesoru Ranku Raičeviću za pokušaj oživljavanja plemenitog duha prošlosti.

Literatura

1. Gimnazija Nemanjina u Vranju, Izveštaj školske 1901–1902. godine, Beograd 1902.
2. Đorđević D, Stare vranjske porodice, VranjeNET, Vranje 2018.
3. Simonović T, Dimitrijević N, Janjić M, Đorđević M, Stanković Mišić S, Stojiljković N. Znamenite ličnosti vranjske Gimnazije „Bora Stanković“, Vranje 2021.
4. Preradović M, Raičević R, Špirić Ž. urednici. 70 godina Vojne psihijatrije. JPPTT Srbije, Beograd 2002.

DOKTORSKA DISERTACIJA

Genetska osnova fokalne epilepsije

Autor: Maša Kovačević^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Uvod: Fokalna epilepsija (FE) predstavlja najčešći oblik epilepsije i značajan javnozdravstveni problem zbog rezistencije na antiepileptičke lekove. Savremene klasifikacije epilepsija prepoznaju kontinuitet između entiteta i dopuštaju preklapanje različitih etioloških kategorija, pri čemu etiološka klasifikacija ima presudan značaj za prognozu bolesti i izbor terapijskog pristupa. U tom kontekstu, genetsko testiranje zauzima centralno mesto, jer omogućava razjašnjenje etiologije kod pacijenata sa nestecenom fokalnom epilepsijom (NSFE) i može značajno uticati na lečenje.

Cilj: Ovo istraživanje je za cilj imalo da ispita učestalost NSFE, analizira familijarnu pojavu bolesti i kliničko-radiološke karakteristike pacijenata, kao i da proceni doprinos genetskih varijanti u etiologiji bolesti primenom genskog panela.

Metodologija: U periodu od jedanaest i po godina u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije evaluirano je 1354 pacijenata sa fokalnom epilepsijom. Za genetsku analizu selektovano je 96 pacijenata sa NSFE prema kriterijumima pozitivne porodične anamneze, odsustva strukturnih lezija izuzev hipokampalne skleroze ili fokalne kortikalne displazije. Primijenjeno je sekvenciranje nove generacije (NGS) pomoću panela od sedam gena (*DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*, *SCN1A*, *LGI1*, *GRIN2A* i *PCDH19*).

Rezultati: NSFE je činila 29,3% svih fokalnih epilepsija. Pozitivna porodična anamneza bila je značajno češća kod pacijenata sa NSFE (24%) u poređenju sa SFE (8%). U 15,6% ispitanika detektovane su ultraretke varijante, među kojima je 7,3% bilo patogenih ili verovatno patogenih. Najčešće su identifikovane varijante u *DEPDC5*, *SCN1A* i *GRIN2A*.

Zaključak: Naši rezultati potvrđuju ključnu ulogu genetskih faktora u etiologiji NSFE i ukazuju na značaj uključivanja genetskog testiranja u rutinsku dijagnostičku praksu, naročito kod pažljivo selektovanih pacijenata.

Ključne reči: fokalna epilepsija, genetika epilepsija, *DEPDC5*, *SCN1A*, *GRIN2A*, *GATOR1*, *NGS*.

Zahvalnica

Zahvalnost za podršku tokom izrade ove disertacije dugujem svom mentoru, prof. dr Nikoli Vojvodiću, komentoru, prof. dr Ivani Novaković, kolegama i osoblju Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, svim pacijentima i njihovim porodicama koji su pokazali poverenje i spremnost da doprinesu istraživanju, Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, kao i mojim prijateljima i porodici.

Uvod

Fokalna epilepsija (FE) predstavlja najčešći oblik epilepsije i značajan javnozdravstveni problem zbog visoke prevalencije, hroničnog toka i česte rezistencije na antiileptičke lekove (AEL). Ova bolest se definiše kao moždano oboljenje koje karakteriše dugoročna predispozicija za pojavu epileptičkih napada, uz neurobiološke, kognitivne, psihološke i socijalne posledice. [1,2]

Istorijska evolucija klasifikacije i etioloških paradigmi

Dug niz decenija epilepsije su kategorizovane u rigidne i međusobno isključive etiološke entitete – idiopatske, simptomatske i kriptogene. Ova podela je počivala na pretpostavkama o etiološkoj osnovi bolesti, ali se pokazala nedovoljno fleksibilnom i nepodesnom za razumevanje kompleksne interakcije različitih faktora u njenom nastanku. Savremene klasifikacije epilepsija, poput one koju je uvela Međunarodna liga protiv epilepsije (*International League Against Epilepsy* – ILAE), prepoznaju kontinuitet između entiteta i dopuštaju preklapanje različitih etioloških kategorija. [3] U tom smislu, jedan pacijent može istovremeno posedovati genetske predispozicije, strukturne abnormalnosti i metaboličke poremećaje koji doprinose epileptogenezi.

Patofiziološki, granica između fokalnih i generalizovanih epilepsija nije apsolutna. Dok je kod generalizovane epilepsije hipotetisano postojanje visoke bazične epileptogenosti čitavog mozga – za koju se pretpostavlja da je genetski determinisana – kod fokalnih epilepsija dominira diskretan kauzalni faktor, najčešće strukturna lezija, koji dovodi do hiperaktivnosti neuronalnih mreža u jednom region. [4] Ipak, u praksi se pokazuje kontinuum u kome su mogući različiti stepeni preklapanja.

Epidemiološki značaj

Incidencija epilepsije u razvijenim zemljama iznosi od 30 do 70 novih slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje, dok je u zemljama u razvoju viša, približno 68,7 na 100.000, zbog većeg opterećenja infektivnim bolestima i slabije zdravstvene zaštite. [5–10] Kumulativna incidencija ukazuje da će oko 4,5% populacije tokom života razviti epilepsiju. Prevalencija epilepsije u Evropi i Severnoj Americi kreće se od četiri do deset

na 1000 stanovnika, dok je u Latinskoj Americi i Africi znatno viša. [11,12]

U najvećem broju studija fokalna epilepsija čini više od polovine svih registrovanih slučajeva epilepsije. Posebno zabrinjava činjenica da značajan deo bolesnika razvija farmakorezistentnu epilepsiju, što može dovesti do hronične onesposobljenosti i značajnog opterećenja zdravstvenog sistema, kao i društva. [13,14] Štaviše, prognoza bolesti zavisi od etiologije, pri čemu idiopatske epilepsije imaju povoljniji tok, dok simptomatske, naročito one povezane sa strukturnim lezijama, imaju daleko lošiji funkcionalni ishod. [15]

Strukturna i genetska etiologija fokalne epilepsije

Magnetna rezonancija (MR) mozga značajno je unapredila mogućnosti prepoznavanja strukturnih uzroka epilepsije, omogućivši razlikovanje bolesnika sa stečenom fokalnom epilepsijom (SFE), koja je posledica tumora, vaskularnih malformacija ili autoimunskih procesa, od onih sa nestečenom fokalnom epilepsijom (NSFE), kod kojih genetski faktori imaju dominantnu ulogu. [3] Poseban izazov predstavljaju pacijenti sa nelezionom fokalnom epilepsijom (NLFE), kod kojih MR ne pokazuje patološke promene, a porodična anamneza i tok bolesti sugerišu genetsku osnovu.

Sa druge strane, razvoj molekularne genetike i naročito uvođenje sekvenciranja nove generacije (NGS) omogućili su identifikaciju brojnih genskih varijanti uključenih u epileptogenezu. [16,17] Poseban značaj imaju varijante u genima za jonske kanale (*SCN1A*, *SCN2A*, *KCNQ2*, *KCNT1*), neurotransmitskim receptorima (*GABAA*, *NMDA*), kao i genima uključenim u mTOR signalni put (*DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*), koji je povezan sa nastankom fokalne kortikalne displazije, ali

i nelezionu fokalnu epilepsiju. [18]

Mehanizmi epileptogeneze

Epileptogeneza kod monogenskih oblika epilepsije često je posledica disfunkcije jonskih kanala, što dovodi do promene ekscitabilnosti neuronalnih membrana i narušavanja balansa između ekscitatornih i inhibitornih mehanizama. Na primer, kod varijanti u *SCN1A* genu dolazi do poremećaja funkcije natrijumskih kanala, sa posledičnim nastankom epileptičkih encefalopatija. [19] Varijante u komponentama mTOR signalnog puta uzrokuju hiperaktivaciju ćelijskih procesa rasta i proliferacije, što se klinički manifestuje epilepsijom, često udruženom sa fokalnom kortikalnom displazijom. [20]

Genetska arhitektura fokalne epilepsije

Genetska osnova fokalne epilepsije (FE) odlikuje se izuzetnom složenošću. Naslednost bolesti procenjuje se na 30–50%, a rizik obolevanja kod srodnika prvog stepena višestruko je veći nego u opštoj populaciji. [21] Kod pacijenata sa nestečenom fokalnom epilepsijom (NSFE) taj rizik je još izraženiji, što potvrđuje značaj genetske determinante bolesti.

Tipovi genskih varijanti

Spektar varijanti uključuje hromozomske aberacije, varijante broja kopija (CNV), kao i pojedinačne nukleotidne promene (SNV) i indel varijante. CNV su često povezane sa epileptičkim encefalopatijama, dok SNV i indeli čine najčešći nalaz kod takozvanih „nesindromskih FE” kod kojih je epilepsija dominantan simptom bolesti. Uprkos tehničkim razlikama u detekciji, zajednički imenitelj im je narušavanje neuronalne ekscitabilnosti i sinaptičke funkcije, što rezultira epileptogenezom. [22]

Rezultati velikih konzorcijuma

Studije velikih međunarodnih kolaboracija dale su ključne uvide u genetsku arhitekturu FE.

- Epi4K (2014) je među prvima pokazao da ultraretke varijante u ograničenom broju gena – poput *DEPDC5*, *LG11*, *GRIN2A* i *PCDH19* – nose disproportionalno veliki doprinos riziku za epilepsiju. Ova studija je trasirala put ka usmerenim panelima gena za dijagnostičko testiranje.

- Epi25 (2019) je proširila obim na preko 20.000 pacijenata i potvrdila da varijante u GATOR1 kompleksu (*DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*) i genima za jonske kanale značajno učestvuju u etiologiji FE. Posebno je naglašeno da kombinacija retkih i čestih varijanti može sinergistički povećati rizik. Rezultati Epi25 studije ukazuju da genetski doprinos epilepsiji ne potiče samo od monogenetskih varijanti, već i od složenih interakcija više varijanti različite učestalosti i efekta.

Pored toga, studije funkcionalne validacije koje su pratile rezultate istraživačkih konzorcijuma pokazale su da su mnoge identifikovane varijante patogene putem deregulacije signalnih puteva (npr. mTOR), čime su povezale molekularne promene sa histopatološkim i kliničkim fenotipom. [18]

Specifične genotipsko–fenotipske asocijacije

Varijante u genima GATOR1 kompleksa (*DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*) dovode do hiperaktivacije mTOR signalnog puta i predstavljaju najčešći monogenetski uzrok fokalne kortikalne displazije, ali i nelezije fokalne epilepsije. Klinički, ove varijante su često povezane sa rezistentnim epilepsijama i ranijim početkom bolesti, kao i visokim rizikom od naprasne neočekivane smrti obolelih od epilepsije.

Iako je najpoznatije po povezanosti sa sindromom Drave (*Dravet Syndrome*), sve je više dokaza da varijante u *SCN1A* genu doprinose i nesindromskim fokalnim epilepsijama. Tipično su povezane sa preosetljivošću na febrilnost, koja se često manifestuje febrilnim napadima, kao i temporalnom epilepsijom povezanom sa hipokampalnom sklerozom.

Varijante u *GRIN2A* genu za NMDA receptor pokazuju izraženu fenotipsku raznolikost – od benignih epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima do teških epileptičkih encefalopatija sa poremećajem govora. Ovo ukazuje na genotipsko–fenotipsku heterogenost i značaj konteksta u kojem varijanta deluje. [23]

Specifičnost *PCDH19* gena leži u fenomenu „intercelularnog mozaicizma” kod žena, što dovodi do epilepsija koje su često udružene sa kognitivnim poremećajima i psihijatrijskim simptomima. Kod muškaraca se, pak, bolest tipično manifestuje samo u slučaju genskog mozaicizma koji se najčešće manifestuje istom kliničkom slikom. Međutim, skorija istraživanja su pokazala čestu pojavu varijanti u ovom genu i kod bolesnika sa lakšom kliničkom slikom. [24]

Genotipsko–fenotipska heterogenost

Značajan izazov u tumačenju genetskih nalaza predstavlja činjenica da isti gen može biti povezan sa različitim oblicima epilepsije. *DEPDC5* varijante, na primer, mogu izazvati blagu fokalnu epilepsiju bez lezija na MR ili pak tešku epilepsiju udruženu sa velikim razvojnim anomalijama poput hemimegalencefalije. Ovakva heterogenost ukazuje da penetrantnost i ekspresivnost varijanti zavise od epigenetskih faktora, interakcija sa drugim varijantama i šireg genetskog konteksta pacijenta.

Klinički značaj

Povezivanje specifičnih varijanti sa jasno definisanim fenotipovima ima direktne implikacije na dijagnostiku i terapiju. Pacijenti sa GATOR1 varijantama mogu imati koristi od mTOR inhibitora, dok identifikacija *SCN1A* varijanti usmerava izbor AEL, izbegavajući lekove koji pogoršavaju stanje (npr. natrijumski blokatori). Genetski nalazi sve više postaju kriterijum selekcije pacijenata za hirurško lečenje, kao i osnova za genetsko savetovanje porodica.

Metodologija i ciljevi istraživanja

Etiološka klasifikacija pacijenata

Polazna tačka istraživanja bila je diferencijacija obolelih od fokalne epilepsije na osnovu strukturne etiologije. Pacijenti sa tumorima, gliozom, autoimunskim oboljenjima ili vaskularnim malformacijama svrstani su u grupu stečene fokalne epilepsije (SFE). Nasuprot tome, pacijenti sa nelezionom fokalnom epilepsijom (NLFE), hipokampalnom sklerozom (HS) ili kongenitalno/perinatalnom etiologijom (KPE) klasifikovani su kao oboleli od nestečene fokalne epilepsije (NSFE). Ova podela omogućila je diferenciranje populacija u kojima se očekuje veći genetski doprinos bolesti, ali je sama po sebi predstavljala tek okvir za preciznije molekularno-genetičko ispitivanje.

Selekcija pacijenata za genetsko testiranje

Genetska analiza sprovedena je na pažljivo odabranoj podgrupi pacijenata iz cele kohorte. Kriterijumi za uključivanje bili su:

1. **Klinička sumnja na genetsku osnovu bolesti** – pacijenti sa NLFE ili NSFE udruženo sa HS i fokalnom kortikalnom displazijom (FCD).
2. **Pozitivna porodična anamneza** – prisustvo epilepsije, epileptičkih ili febrilnih napada kod srodnika do trećeg stepena.
3. **Kompletna klinička i radiološka evaluacija** – višednevni video-EEG monitoring

i MR mozga od 1,5T, čime je obezbeđena pouzdana fenotipska klasifikacija.

Na ovaj način selektovano je ukupno 96 pacijenata koji su uključeni u ugnježdenu molekularno-genetičku studiju. Ovakav pristup je obezbedio visoku verovatnoću otkrivanja relevantnih genskih varijanti i smanjio rizik od lažno negativnih nalaza u neadekvatno selektovanim pacijentima.

Metodologija genetskog testiranja

Za molekularnu analizu korišćena je *Illumina* NGS platforma i panel gena kreiran po porudžbini. Panel je obuhvatio:

- Pet gena identifikovanih u Epi4K studiji kao ključnih za fokalne epilepsije: *DEPDC5*, *SCN1A*, *LG11*, *GRIN2A*, *PCDH19*.
- Dva dodatna gena GATOR1 kompleksa, tesno povezana sa *DEPDC5* genom i mTOR signalnim putem: *NPRL2*, *NPRL3*.

Laboratorijska procedura uključivala je izolaciju genomske DNK iz periferne krvi, proveru kvaliteta i koncentracije uzoraka, pripremu DNK biblioteka, sekvenciranje i bioinformatičku obradu.

Analiza podataka obuhvatila je sledeće korake:

1. Predprocesiranje podataka – filtriranje i kontrolu kvaliteta raw sekvenci.
2. Detekciju varijanti – primenom algoritma Instituta Brod (*Broad Institute*), koji omogućava identifikaciju SNV i malih indela.
3. Dodatno filtriranje – eliminisane su varijante sa visokom učestalošću u opštoj populaciji (prema bazama GnomAD i ClinVar), dok su retke i ultraretke varijante zadržane kao kandidati za analizu.

Klasifikacija varijanti

Klinički značaj identifikovanih varijanti ocenjen je prema standardizovanim kriterijumima Američkog koledža za medicinsku

genetiku i genomiku (*American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG*) i Udruženja za molekularnu patologiju (*Association for Molecular Pathology – AMP*). Na osnovu tih kriterijuma varijante su svrstane u sledeće kategorije:

- **Patogene/verovatno patogene** – varijante sa jasnim dokazima o funkcionalnom uticaju i/ili prethodnim opisima u literaturi.
- **Varijante nepoznatog značaja** (*Variant of Unknown Significance – VUS*) – nedovoljno podataka o kliničkoj relevantnosti, zahtevaju dodatna istraživanja.
- **Verovatno benigne/benigne** – varijante čija je učestalost u opštoj populaciji nespojiva sa patogenim efektom ili za koje postoje dokazi o odsustvu kliničkog značaja.

Ovakva klasifikacija omogućila je razlikovanje varijanti koje neposredno objašnjavaju etiologiju bolesti od onih koje tek sugerišu potencijalnu povezanost, otvarajući prostor za buduća istraživanja.

Ciljevi istraživanja

- Na osnovu prethodno postavljenog okvira, glavni ciljevi disertacije bili su:
1. Utvrditi učestalost NSFE među pacijentima sa fokalnom epilepsijom.
 2. Analizirati porodičnu anamnezu kod pacijenata sa NSFE i SFE.
 3. Odrediti učestalost ultraretkih varijanti u panelu od sedam gena kod pacijenata sa NSFE
 4. Analizirati kliničke, radiološke i EEG karakteristike nosilaca detektovanih varijanti.

Rezultati

Učestalost različitih etioloških podgrupa

Tokom perioda od jedanaest i po godina u Centru za epilepsije Klinike za neurologiju UKCS evaluirano je ukupno 1354 pacijenata. Analiza je pokazala da je najveći broj bolesnika svrstavan u grupu fokalnih epilepsija. Od ukupnog broja pacijenata sa FE,

kod 74,2% je potvrđena nestečena fokalna epilepsija (NSFE), dok su preostali imali stečenu fokalnu epilepsiju (SFE).

Unutar NSFE grupe, najzastupljeniji su bili pacijenti sa nelezionom fokalnom epilepsijom (NLFE), zatim pacijenti sa hipokampalnom sklerozom (HS) i kongenitalno/perinatalnom etiologijom (KPE). Ovi podaci ukazuju da trećina bolesnika sa FE nema uočljive strukturne uzroke, što snažno upućuje na genetsku osnovu bolesti (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribucija etiologije kod pacijenata sa fokalnom epilepsijom u ispitivanoj grupi pacijenata

	N	%
Neleziona epilepsija	329	34,1
Hipokampalna skleroza	213	22,1
Fokalna kortikalna displazija	107	11,1
Druge kongenitalne malformacije	Hetereotopija sive mase	26 2,7
	PMG	9 0,9
	Hamartom hipotalamusa	6 0,6
	TSC	6 0,6
	Kongenitalni hidrocefalus	4 0,4
	Cista horoidne fisure	3 0,3
	Kolpocefalija	2 0,2
	Dendi-Vokerov sindrom	1 0,1
Tumori	Enkefalokela	1 0,1
	Nedefinisana KM	5 0,5
	LEAT	54 5,6
	Gliom	17 1,7
	Meningeom	5 0,5
VM	Meningealna karcinomatoza	1 0,1
	Nedefinisan tumor	10 1,0
Glioze	103	10,7
Autoimuna epilepsija	13	1,3
Vaskularne malformacije	50	5,2
Σ	965	100

HS – hipokampalna skleroza; FCD – fokalna kortikalna displazija (*focal cortical dysplasia*); LEAT – tumor povezan sa dugoročnom epilepsijom (*long-term epilepsy related*); PMG – polimikrogirija; TSC – kompleks tuberozne skleroze (*tuberous sclerosis complex*); KM – kongenitalne malformacije; VM – vaskularne malformacije.

Tabela 2 – Učestalost porodične anamneze na epilepsiju i srodne poremećaje kod pacijenata različite strukturne etiologije NSFE

		Porodična anamneza			
		Pozitivna	Negativna	Σ	p
Neleziona NSFE	N	78	251	329	<0,001*
	%	23,7	76,3		
Hipokampalna skleroza	N	33	180	213	0,028*
	%	15,5	84,5		
Kongenitalna i perinatalna etiologija	N	26	148	174	0,050*
	%	14,9	85,1		
Stečena fokalna epilepsija	N	23	226	249	-
	%	9,2	89,3		
Σ	N	160	805	965	<0,001 [§]
	%	16,6	83,4		

NSFE – nestečena fokalna epilepsija; *p vrednost u direktnoj komparaciji sa SFE; [§]p vrednost celokupne distribucije; statistički značajne vrednosti p su navedene podebljanim slovima.

Tabela 3 – Starost na početku epilepsije u različitim strukturnim etiologijama u ispitivanoj grupi pacijenata (N = 965)

	Porodična anamneza					Σ		
	Pozitivna		Negativna		p			
	Početak bolesti (godine)	n	Početak bolesti (godine)	n				
NLFE	12 (0–34)	78	17 (0–78)	251	<0,001	12 (0–34)	329	0,066*
HS	6 (0–36)	33	13 (0–70)	180	0,086	6 (0–36)	213	<0,001*
KPE	3 (0–37)	26	12,5 (0–60)	148	<0,001	3 (0–37)	174	<0,001*
NSFE	9 (0–37)	137	14 (0–78)	579	<0,001	9 (0–37)	716	<0,001*
SFE	17 (2–44)	23	18 (0–77)	226	0,483	17 (2–44)	249	NP

NLFE – neleziona fokalna epilepsija; HS – hipokampalna skleroza; KPE – kongenitalna i perinatalna etiologija; SFE – stečena fokalna epilepsija; NP – nije primenljivo; *p vrednost u direktnoj komparaciji sa SFE; statistički značajne vrednosti p su navedene podebljanim slovima.

Porodična anamneza

Analiza porodične anamneze pokazala je da je 19% pacijenata sa NSFE imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za epilepsiju, epileptičke ili febrilne napade. Suprotno tome, samo 9% pacijenata sa SFE pokazalo je slične porodične obrasce. Ova razlika bila je statistički značajna i potvrđuje ulogu naslednih faktora u nastanku NSFE (Tabela 2).

Kada su analizirani samo pacijenti sa NSFE, primećeno je da oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom češće imaju rani početak bolesti i nešto višu učestalost farmakorezistentnosti (Tabela 3, Slika 1).

Genetska analiza

U ugnježdenoj molekularno-genetičkoj studiji analizirano je 96 pažljivo selektovanih pacijenata sa NSFE čije demografske karakteristike su prikazane u Tabeli 4.

Slika 1 – Histogrami starosti na početku epilepsije kod pacijenata sa fokalnom epilepsijom različite strukturne etiologije (N = 965)

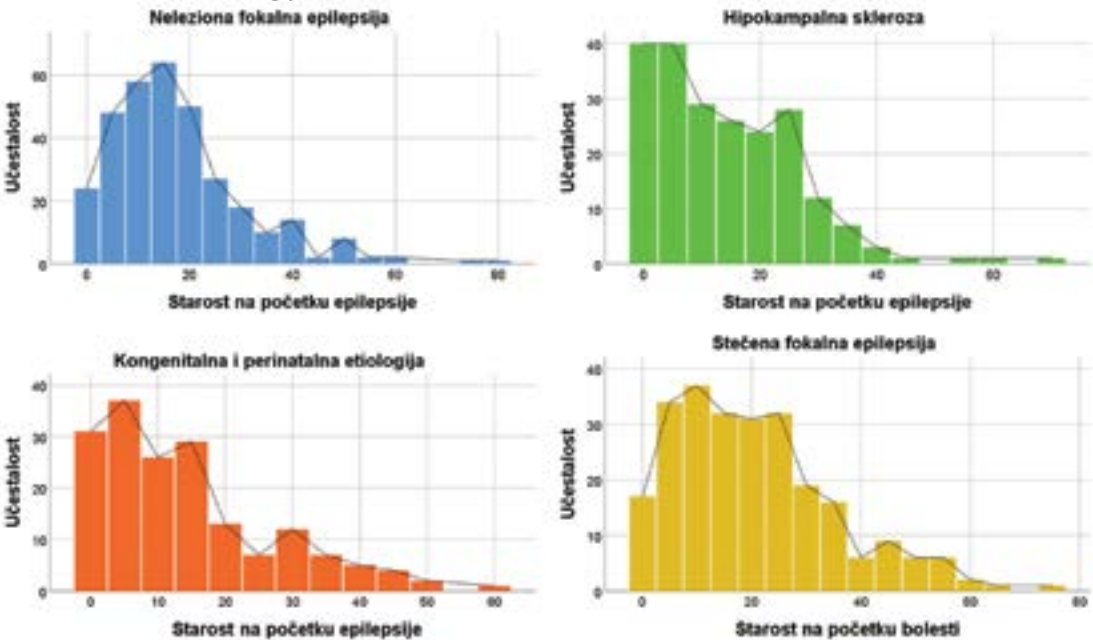


Tabela 5 – Varijante od interesa u ispitivanim genima

Pac.	Gen	Varijanta	Mol. posl.	gAD. MAF	ISP	KV	ACMG-AMP krit.
1	DEPDC5	c.422_432del, p.Ala141ValfsTer3	FSV	0	NP	VPV	PSV1, PM2
2	DEPDC5	c.1287+2T>G	SDV	0	SpliceAI 1.00	VPV	PSV1, PM2
3	NPRL2	c.197_198insAATAA, p.Cys67IlefsTer45	FSV	0	NP	VPV	PSV1, PM2
4	NPRL3	c.1495C>T, p.Leu499Phe	MSV	0	MetaRNN D; REVEL 0.172, CADD 24.6	VUS	PM2, PP3, BP4
5–6	SCN1A	c.2123_2154dup, p.Ile719ProfsTer7	FSV	0 0.000	NP	VPV	PSV1, PM2
7	GRIN2A	c.3578T>G, p.Leu1193Trp	MSV	1	MetaRNN T; REVEL 0.222; CADD 25.6	VBV	BP4, BP6
8	GRIN2A	c.1586T>C, p.Val529Ala	MSV	0	MetaRNN D; REVEL 0.337; CADD 26.7	VUS	PM2, PP2, PP3, BP4
9–10	PCDH19	c.2417_2433dup, p.Asn812ProfsTer2	FSV	0	NP	VPV	PSV1, PM2

Pac. – pacijent; Mol. posl. – molekularna posledica; gAD – GnomAD; MAF – učestalost retkog alela (*minor allele frequency*); ISP – *in silico* predikcija; KV – klasifikacija varijante; FSV – *frameshift* varijanta; SDV – *splice-donor* varijanta; MSV – *missense* varijanta; NP – nije primenjivo; VPV – verovatno patogena; VBV – verovatno benigna; VUS – varijanta nepoznatog značaja (*variant of unknown significance*).

Tabela 4 – Demografske, kliničke i radiološke karakteristike kohorte pacijenata uključene u ugneždenu molekularno-genetičku studiju (N = 96)

Starost (godine)		36,5 ± 10,8 ($\bar{x} \pm SD$)
Starost na početku epilepsije (godine)		14,3 ± 10,2 ($\bar{x} \pm SD$)
Trajanje epilepsije (godine)		22,1 ± 13,7 ($\bar{x} \pm SD$)
Pol [muški/ženski]		51/45 (53,1%/46,9%)
Broj isprobanih AEL		5,2 ± 2,1 ($\bar{x} \pm SD$)
Febrilni napadi N (%)		17 (17,7%)
Minor povreda glave N (%)		15 (15,6%)
Fokalni napadi sa evolucijom u bilateralne toničko-kloničke napade N (%)		47 (49,0%)
Klasteri napada N (%)		31 (32,3%)
Epileptički status N (%)		8 (8,3%)
Lobarna dijagnoza N (%)	TLE	43 (44,8%)
	FLE	9 (9,4%)
	PQE	6 (6,3%)
	ILE	2 (2,1%)
	TLE+	5 (5,2%)
	Neutvrđena	31 (32,3%)
MR nalaz N (%)	Neleziona	76 (79,2%)
	HS	16 (16,7%)
	FCD	4 (4,2%)
Pozitivna porodična anamneza N (%)	Ukupno	65 (67,7%)
	Srodnik I stepena	22 (22,9%)
	Srodnik II stepena	23 (24,0%)
	Srodnik III stepena	20 (20,8%)
	Više srodnika	25 (26,0%)

SD – standardna devijacija; AEL – antiepileptički lekovi; TLE – epilepsija temporalnog režnja (*temporal lobe epilepsy*); FLE – epilepsija frontalnog režnja (*frontal lobe epilepsy*); PQE – epilepsija posteriornog kvadranta (*posterior quadrant epilepsy*); ILE – epilepsija insularnog režnja (*insular lobe epilepsy*); TLE+ – epilepsija temporalnog režnja plus (*temporal lobe epilepsy plus*); MR – magnetna rezonancija; HS – hipokampalna skleroza; FCD – fokalna kortikalna displazija (*focal cortical dysplasia*).

Detekcija varijanti

Ukupno osam varijanti od interesa je detektovano kod deset (10,4%) pacijenata u ispitivanoj grupi pacijenata. Pet varijanti detektovanih kod sedam (7,3%) pacijenata klasifikovane su kao verovatno patogene, dve, detektovane kod dva (2,1%) pacijenta kao VUS i jedna, detektovana kod jednog pacijenta (1,0%) kao verovatno benigna (Tabela 5). Ukupan dijagnostički prinos čitavog panela od sedam gena je iznosio 7,3%.

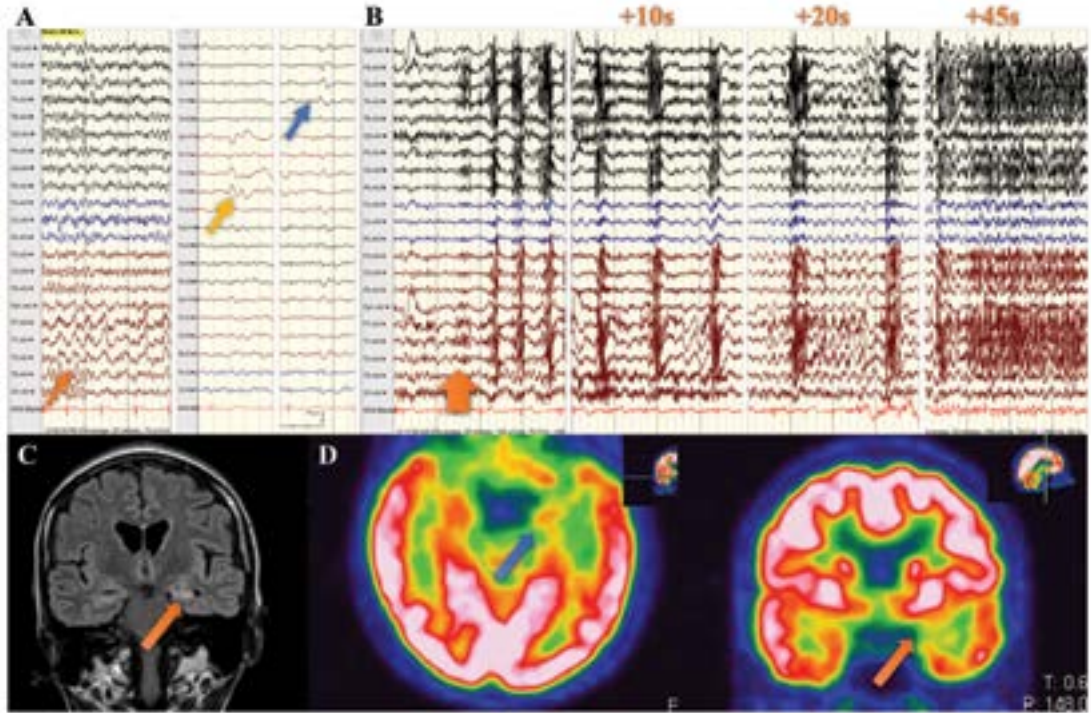
Nije pronađena statistički značajna razlika u udelu nosilaca varijanti između grupe pacijenata sa pozitivnom i negativnom porodičnom anamnezom (13,8% naspram 3,2%, $p = 0,160$), kao ni između grupe pacijenata sa lezionom i nelezionom NSFE (20,0% naspram 7,9%, $p = 0,209$). Među pacijentima koji su nosioci VOI je pronađena veća zastupljenost pacijenata sa dijagnozom ekstratemporalne epilepsije u odnosu na pacijente koji nisu nosioci varijanti (Tabela 6).

Tabela 6 – Karakteristike nosilaca varijanti od interesa u ispitivanim genima

	Nosioci VOI	Bez VOI	p
N (%)	10 (10,4)	86 (89,6)	
Starost (godine)	38,7±15,3 (x ± SD)	36,2±10,4 (x ± SD)	0,442
Starost na početku epilepsije (godine)	15,0±11,3 (x ± SD)	14,2±10,1 (x ± SD)	0,796
Trajanje epilepsije (godine)	23,7±17,9 (x ± SD)	21,9±13,2 (x ± SD)	0,862
Pol (muški/ženski)	5/5 (50,0%/50,0%)	46/40 (53,5%/46,5%)	1,000
Broj isprobanih AEL	6,2±2,6 (x ± SD)	5,1±2,1 (x ± SD)	0,195
Febrilni napadi	2 (20,0%)	15 (17,4%)	1,000
Minor povreda glave	2 (20,0%)	13 (15,1%)	0,653
Fokalni napadi sa evolucijom u bilateralne toničko-kloničke napade	4 (40,0%)	43 (50,0%)	0,741
Klasteri napada	4 (40,0%)	27 (31,4%)	0,723
Epileptički status	1 (10,0%)	7 (8,1%)	1,000
Lobarna dijagnoza (TLE/ETLE)	3/6 (30,0%/60,0%)	40/16 (46,5%/18,6%)	0,011
Lezija	4 (40,0%)	16 (18,6%)	0,209

VOI – varijante od interesa; AEL – antiepileptički lekovi; TLE – epilepsija temporalnog režnja (*temporal lobe epilepsy*); ETLE – ekstratemporalna epilepsija (*extratemporal lobe epilepsy*).

Slika 2 – Dijagnostički nalazi kod pacijentkinje 3



A) interiktalni EEG – temporalna intermitentna ritmična delta levo u referentnoj montaži prema AV elektrodi (narandžasta strelica), oštar talas levo temporalno sa maksimumom na T1 elektrodi, 80% interiktalnog pražnjenja (žuta strelica), oštar talas desno temporalno sa maksimumom na T2 elektrodi, 20% interiktalnog pražnjenja (plava strelica) u bipolarnoj longitudinalnoj montaži; B) iktalni EEG – početak levo temporalno (strelica), evolucija u ritmičnu temporalnu tetu (+20s) i generalizacija (+40s) u referentnoj montaži prema AV elektrodi; C) MR mozga – HS levo u FLAIR sekvenci (strelica); D) FDG-PET mozga – hipometabolizam glukoze mezijotemporalno levo (strelica).

Detaljan prikaz kliničkih karakteristika nosioca varijanti je dat u Tabeli 7. Među pacijentima sa detektovanim verovatno patogenim varijantama je indentifikovana pacijentkinja sa epilepsijom temporalnog režnja udruženom sa hipokampalnom sklerozom koja je uspešno hirurški lečena

pomoću temporalne lobektomije, koja je bila nosilac varijante u NPRL2 genu. Koliko je nama poznato, ovo je prvi opis varijante u ovom genu povezane sa hipokampalnom sklerozom u literaturi. Prikaz elektrokliničkih nalaza dat je na Slici 2.

Tabela 7 (1. deo) – Kliničke i demografske karakteristike nosilaca varijanti

Pac.	Gen	Varijanta	Pol	Star.	Poč.	Porodična anamneza	Lob dg	Tip napada
1	DEPDC5	c.422_432del, p.Ala141ValfsTer3	Ž	29	4	Tetka po majci, sestričina, ujak i brat dede po majci su imali epilepsiju	D FLE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i senzornim (epigastričnim, psihičkim) početkom › motorni (hiperkinetički) napad
2	DEPDC5	c.1287+2T>G	Ž	38	21	Negativna	D PQE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti
3	NPRL2	c.197_198 insAATA, p.Cys67IlefsTer45	Ž	49	14	Sestra imala febrilne napade, sestra od tetke imala epilepsiju	L TLE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i autonomnim početkom › motorni (automotorni) napad
4	NPRL3	c.1495C>T, p.Leu499Phe	Ž	18	1	Brat od ujaka i deda po majci imaju epilepsiju	L TLE+	Fokalni napad sa očuvanom svesću i autonomnim početkom › bilateralni toničko-klonički napad
5	SCN1A	c.2123_2154dup, p.Ile719ProfsTer7	M	36	25	Sestra imala epilepsiju	D FLE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i motornim početkom (giratorni) napad
6	SCN1A	c.2123_2154dup, p.Ile719ProfsTer7	M	51	25	Baba po ocu ima epilepsiju	D TLE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i senzornim (epigastričnim, psihičkim) početkom › motorni (automotorni) napad

Tabela 7 (2. deo) – Kliničke i demografske karakteristike nosilaca varijanti (nastavak)

Pac.	Gen	Varijanta	Pol	Star.	Poč.	Porodična anamneza	Lob dg	Tip napada
7	GRIN2A	c.3578T>G, p.Leu1193Trp	M	64	2	Unuk i unuka rođene sestre imaju epilepsiju	D TLE+	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i senzornim (autonomnim) početkom › motorni (automotorni) napad
8	GRIN2A	c.1586T>C, p.Val529Ala	Ž	42	34	Otac ima epilepsiju	D TLE+	Fokalni napad sa pomućenjem svesti
9	PCDH19	c.2417_2433dup, p.Asn812ProfsTer2	M	46	7	Otac imao jedan spon-tani epileptički napad	D FLE	Fokalni napad sa pomućenjem svesti i senzornim (bilateralnim somatosenzornim) početkom › motorni (automotorni › klonički leva polovina lica) napad
10	PCDH19	c.2417_2433dup, p.Asn812ProfsTer2	M	19	17	Majka ima epilepsiju	NU	Fokalni sa pomućenjem svesti › bilateralni toničko-klonički napad

Pac. – pacijent; Star. – starost; Poč. – početak bolesti; M – muško; Ž – žensko; D – desno; L – levo; FLE – epilepsija frontalnog režnja (*frontal lobe epilepsy*); PQE – epilepsija posteriornog kvadranta (*posterior quadrant epilepsy*); TLE – epilepsija temporalnog režnja (*temporal lobe epilepsy*); TLE+ – temporalna plus epilepsija (*temporal lobe epilepsy plus*); NU – neutvrđena.

Tabela 7 (3. deo) – Kliničke i demografske karakteristike nosilaca varijanti (nastavak)

Pac. – pacijent; iiEEG – interiktalni EEG; iEEG – iktalni EEG; D – desno; L – levo; SPK – šiljak (*spike*); PSPK – polišiljak (*polyspike*); SW – oštri talas (*sharp wave*); NR – nisu registrovani; NL – nelezioni; HS – hipokampalna skleroza; CBZ – karbamazepin; VPA – valproat; LTG – lamotrigin; TPM – topiramat; LEV – levetiracetam; CLN – klonazepam; CLO – klobazam; PRM – primidon; PB – fenobarbiton; PGB – pregabalin; PHT – fenitoin; OXC – okskarbazepin; ZNS – zonisamid; SLT – sultiam.

Tabela 7 (3. deo) – Kliničke i demografske karakteristike nosilaca varijanti (nastavak)

Pac.	Najveća učestalost napada	Najduži period remisije	iiEEG	iEEG	MR	FDG-PET	Terapijski pokušaji
1	dnevno	Bez remisije	D fronto-temporalni SPK F8/F4	Bilateralno frontalno	NL	Desno temporalno i desno frontalno	CBZ, VPA, LTG, TPM, LEV, CLN, CLO, PRM
2	nedeljno	2 godine	D tempo-ro-posterior-ni PSPK T6	D tempo-ro-posterior-no	NL	Desno temporalno	PB, CBZ, VPA, LTG, LEV, PGB
3	nedeljno	Bez remisije	L temporalni SPK T1, ret-ko D tempo-ralni SPK T2	L tempo-ralno	L HS	Levo tempo-ralno	PB, PHT, CBZ, LEV, CLN, CLO
4	dnevno	6 meseci	L temporalni SW T1	L tempo-ralno	L HS	Levo tempo-ralno i le-vo insularno	CBZ, VPA, TPM, LEV, PGB, CLO, OXC, ZNS
5	nedeljno	11 meseci	D frontalni SPK F4 ili Fp2	D frontal-no	NL	Desno tempo-ralno, desno orbi-tofrontalno i desno insularno	VPA, LTG, LEV, PGB
6	nedeljno	2 meseca	D temporal-ni SPK T2 i levi tempo-ralni SPK T1	Nelateral-izovan	NL	Desno temporalno	PB, CBZ, VPA, LTG, TPM, LEV, PGB, CLN
7	<1/mesečno	3 meseca	D temporal-ni SPK T2	Nelateral-izovan	D HS	Desno lateralno temporalno	PB, PHT, CBY, VPA, LTG, TPM, LEV, PGB, CLN, CLO, SLT
8	nedeljno	Bez remisije	L temporalni SPK T1	D tempo-ralno	D HS	Bilateralno temporalno, levo insu-larno	LTG, TPM, LEV, CLO
9	<1/mesečno	Bez remisije	Uredan	D frontal-no	NL	Desno fron-topolarno, bilateralno temporalno	PB, CBZ, VPA, LTG, LEV
10	<1/mesečno	4 meseca	L tempo-ro-posterior-ni SW T5	NR	NL	Desno tempo-ralno, desno okci-pitalno i desno fron-talno oper-kularno	VPA, LEV

Diskusija i zaključci

Glavni nalazi i njihovo značenje

Rezultati sprovedenog istraživanja potvrđuju da nestečena fokalna epilepsija (NSFE) čini znatan udeo svih fokalnih epilepsija i da je genetska komponenta ključna u nje-
noj etiologiji. Tri četvrtine pacijenata iz ispitivane kohorte pripadalo je NSFE grupi, što je u skladu sa sve većim brojem dokaza da kod mnogih bolesnika epileptogenezu ne može u potpunosti objasniti prisustvo strukturnih lezija.

Pozitivna porodična anamneza značajno je češća kod NSFE nego kod SFE, što dodatno potkrepljuje hipotezu o nasleđivanju i ulozi genetskih faktora. Uz to, pacijenti sa NSFE imali su raniji početak bolesti, što se uklapa u ranija epidemiološka zapažanja da rani početak epilepsije češće ukazuje na genet-
sku osnovu. [21]

Genetski nalazi u kontekstu prethodnih studija

Ukupan dijagnostički prinos u ovoj studiji iznosio je 7,3%. Ovo je uporedivo sa rezul-
tatima sličnih istraživanja u kojima su ko-
rišćeni paneli ograničenog broja gena. Na primer, Epi4K studija prijavila je sličan pri-
nos pri sekvenciranju definisanih kandida-
ta. [16] Time se potvrđuje da pažljivo odab-
rana kohorta, čak i kada se analizira manji broj gena, može pružiti značajne rezultate. Detaljan prikaz pregleda literature dat je u Tabeli 8.

Identifikovane su nove, prethodno neo-
pisane varijante u genima *DEPDC5*, *NPRL2*, *SCN1A* i *PCDH19*, što upućuje na postojanje potencijalnih mutacionih vrućih tačaka u našoj populaciji. To je naročito značajno jer otvara prostor za populaciono-specifične studije i praćenje učestalosti određenih varijanti u različitim etničkim grupama. Osim toga, u našoj studiji je prvi put opisana

varijanta u *NPRL2* genu kod pacijentkinje sa epilepsijom temporalnog režnja i hipokam-
palnom sklerozom koja je uspešno hirurški lečena pomoću temporalne lobektomije. Sa druge strane, opisana su i dva slučaja iste varijante u *PiCDH19* genu u mozaičkoj formi kod bolesnika muškog pola, što su-
geriše postojanje mutacione „vruće tačke“ u ovom genu u našoj populaciji.

Nosioci varijanti nisu pokazali značajne ra-
zlike u demografskim i osnovnim kliničkim parametrima u poređenju sa pacijentima bez detektovanih varijanti. Međutim, za-
beležena je značajno veća učestalost ek-
stratemporalnih epilepsija kod nosioca va-
rijanti, što može imati implikacije pri se-
lekciji pacijenata za testiranje.

Kliničke implikacije i značaj precizne medicine

Ovi rezultati imaju više praktičnih implika-
cija:

1. **Dijagnostika:** potvrđeno je da genetsko testiranje treba integrisati u dijagnostički algoritam, posebno kod pacijenata sa NSFE i pozitivnom porodičnom anamnezom.
2. **Hirurško lečenje:** kod pacijenata sa vari-
jantama u *GATOR1* kompleksu (*DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*) farmakorezistentna epilep-
sija može biti neleziona i povezana sa FCD, ali i sa HS. Ovi pacijenti mogu biti dobri hirurški kandidati.
3. **Farmakoterapija:** utvrđivanje molek-
larne dijagnoze može pomoći u identifikov-
vanju pacijenata koji su kandidati za pre-
ciznu medicinu.
4. **Genetsko savetovanje:** identifikacija patogenih varijanti omogućava procenu rizika za srod-
nike i informisano planiranje porodice.

Ograničenja studije

Važno je istaći i ograničenja:
• Analiza je obuhvatila panel od samo se-

Tabela 8 – Rezultati sekvenciranja genskim panelima u različitim studijama

	McKnight et al., 2022 [25]	J. Li et al., 2022 [26]	Hildebrand et al., 2016 [27]	Tsai et al., 2018 [28]	Krenn et al., 2020 [29]	Xiong et al., 2019 [30]	Perucca et al., 2017 [31]	Naša studija
Broj pacijenata	2097	164	251	593	112	193	40	96
Populacija	>18 godina	odrasli FE 139 (86,0%) FCD 7 (4,2%)	NLFE+HS	NLFE+HS 560 (94,4%)	NLFE+HS	FRE FE (130 sa MR le- zijom)	NLFE	NLFE 76 (79,2%) HS 16 (16,7%) FCD 4 (4,2%)
Porodična anamneza kriterijum	Ne	Ne	Ne	Ne	Da	Da	Da	Da
Početak bolesti	detinjstvo 22,4% adolesc. 10,8% od- raslo doba 8,6%	15,5 (SD 11,2)			15 (1–67)	13,99 (IQR 7,58– 21,56)	17,5 (0–70)	14,3 (SD 10,2)
Pozitivna porodična anamneza [§]	598 (30%)	181 (11%)	51 (20%)	99 (16,7%)	37 (33%)	0 (0%)	40 (100%)	65 (67,7%)
Broj sekvenciranih gena	Paneli različite veličine, 1,6% pa- nela imalo <100 gena	Paneli različite veličine (18–202 gena)	11	21	15 (455)*	3	64*	7
Dijagnostički prinos	10,9%	4,3%	0,8%	1,85% (1,26%&)	8% (12%)	0,52%	12,5%	7,3%
Geni sa patogenim varijantama	61 gen, najčešći <i>SCN1A</i> i <i>MECP2</i>	<i>SCARB2</i> , <i>DEPDC5</i> , <i>PCDH19</i> , <i>LGI1</i> , <i>SCN1A</i> , <i>MT-TL1</i> , <i>CHRNA7</i>	<i>KCNT1</i> , <i>SCN1A</i>	<i>SCN1A</i> , <i>PRRT2</i> , <i>CHRNA4</i> , <i>DEPDC5</i> , <i>PCDH19</i> , <i>SLC2A1</i>	<i>DEPDC5</i> , <i>NPRL3</i> , <i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>STX1B</i> , <i>GABRG2</i>	<i>DEPDC5</i>	<i>DEPDC5</i> , <i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i> , <i>GABRG2</i> , <i>NPRL2</i>	<i>DEPDC5</i> , <i>NPRL2</i> , <i>SCN1A</i> , <i>PCDH19</i>

FE – fokalna epilepsija; FRE – farmakorezistentna epilepsija; SD – standardna devijacija; NSFE – nestečena fokalna epilepsija; HS – hipokampalna skleroza; NLFE – neleziona fokalna epilepsija; IQR – interkvartilni raspon (*interquartal range*), FCD – fokalna kortikalna displazija (*focal cortical dysplasia*); *Sekvenciranje sprovedeno upotrebom WES, ali je analiziran samo deo gena; [§] Definicija porodične anamneze jako va-
jabilna između studija; [&]Prinos kod pacijenata bez intelektualne onesposobljenosti.

dam gena, dok su savremeni paneli znatno širi i obuhvataju desetine ili stotine gena.

- Uzorak od 96 pacijenata je relativno mali, što može smanjiti mogućnost detekcije retkih varijanti.

- DNK materijal je uzet iz periferne krvi, pa nisu mogli biti detektovani svi slučajevi somatskog mozaicizma ograničenog na moždano tkivo.

Uprkos ovim ograničenjima, rezultati su uporedivi sa većim međunarodnim istraživanjima, što ukazuje da je dizajn studije bio adekvatan i ciljan.

Pravci budućih istraživanja

Dalja istraživanja treba da uključe:

- šire panele i *whole exome/genome* sekveniranje, kako bi se obuhvatio veći broj potencijalnih gena,
- analizu resektiranog moždanog tkiva radi otkrivanja somatskih varijanti,
- ciljana testiranja specifičnih populacija poput hirurških kandidata, preminulih od SUDEP ili obolelih od farmakorezistentne epilepsije radi utvrđivanja varijanti specifičnih za ove populacije
- populaciona istraživanja kako bi se odredile specifične varijante koje su karakteristične za našu populaciju.

Zaključci

1. Tri četvrtine pacijenata sa FE imali su NSFE, što naglašava dominantan značaj genetskih faktora u etiologiji.
2. Pozitivna porodična anamneza i raniji početak bolesti značajno su češći u NSFE grupi.
3. Dijagnostički prinos sekvenciranja sedam odabranih gena iznosio je 7,3%, što je u skladu sa međunarodnim studijama.
4. Identifikovano je više novih, prethodno nepoznatih patogenih varijanti, sa jasnim genotipsko-fenotipskim asocijacijama.
5. Rezultati potvrđuju značaj uključivanja genetskog testiranja u rutinsku kliničku

praksu, posebno kod pažljivo odabranih pacijenata sa NSFE.

Literatura

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4): 470–472.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4): 475–482.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4): 512–521.
4. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. (2009). The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders*, 8(Suppl. 2): S1–S9.
5. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. (1999). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 40: 746–753.
6. Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG, Pedersen CB, Olsen J, Sidenius P. (2007). Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Research*, 76: 60–65.
7. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. (1996). Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*, 37(5): 450–456.
8. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 34: 453–468.
9. Kotsopoulos et al., 2002
10. Olafsson et al., 2005
11. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. (2005). Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*, 66: 63–74.
12. Preux PM, Druet-Cabanac M. (2005). Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurology*, 4: 21–31.
13. Sander JW. (2003). The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology*, 16(2): 165–170.
14. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*, 12(4): 245–253.
15. Sillanpää et al., 2015
16. Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project. (2013). De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*, 501: 217–221.
17. Epi25 Collaborative. (2019). Ultra-rare genetic variation in the epilepsies: a whole-exome sequencing study of 17,606 individuals. *American Journal of Human Genetics*, 105(2): 267–282.
18. Baldassari S, Picard F, Verbeek NE, van Kempen M, Brilstra EH, Lesca G, et al. (2019). The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genetics in Medicine*, 21(2): 398–408.
19. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *American Journal of Human Genetics*, 68(6): 1327–1332.
20. Poduri A, Chitsazadeh V, Tang Y, et al. (2013). Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron*, 74(1): 41–48.

21. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, et al. (2010). Genetic testing in the epilepsies—Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*, 51(4): 655–670.
22. Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. (2009). Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genetics*, 5(5): e1000520.
23. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. (2013). Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature Genetics*, 45: 1067–1072.
24. Depienne C, LeGuern E. (2012). PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Human Mutation*, 33(4): 627–634.
25. McKnight, D, Bristow, SL, Truty, RM, Morales, A, Stetler, M, Westbrook, MJ, Robinson, K, Riethmaier, D, Borlot, F, Kellogg, M, Hwang, ST, Berg, A, Aradhya, S, 2022. Multigene Panel Testing in a Large Cohort of Adults With Epilepsy: Diagnostic Yield and Clinically Actionable Genetic Findings. *Neurol. Genet* 8, e650.
26. Li, J, Toffa, DH, Lefèbvre, M, Tétreault, M, Cossette, P, Samarut, É, Nguyen, D.K, 2022. Usage of Genetic Panels in an Adult Epilepsy Clinic. *Can. J. Neurol. Sci.* 1–7.
27. Hildebrand, MS, Myers, CT, Carvill, GL, Regan, BM, Damiano, JA, Mullen, SA, Newton, MR, Nair, U, Gazina, EV, Milligan, CJ, Reid, CA, Petrou, S, Scheffer, IE, Berkovic, SF, Mefford, HC, 2016. A targeted resequencing gene panel for focal epilepsy. *Neurology* 86, 1605–1612.
28. Tsai, MH, Chan, CK, Chang, YC, Lin, CH, Liou, CW, Chang, WN, Ng, CC, Lim, KS, Hwang, DY, 2018. Molecular Genetic Characterization of Patients With Focal Epilepsy Using a Customized Targeted Resequencing Gene Panel. *Front. Neurol.* 9, 515.
29. Krenn, M, Wagner, M, Hotzy, C, Graf, E, Weber, S, Brunet, T, Lorenz-Depiereux, B, Kasprian, G, Aull-Watschinger, S, Pata-raia, E, Stogmann, E, Zimprich, A, Strom, TM, Meitinger, T, Zimprich, F, 2020. Diagnostic exome sequencing in non-acquired focal epilepsies highlights a major role of GATOR1 complex genes. *J Med Genet* 57, 624–633.
30. Xiong, W, Tang, L, Lu, L, Zhang, L, Xiao, Y, Zhou, D, 2019. Gap Activity TOWard Rags 1 variants in Chinese people with sporadic drug-resistant focal epilepsy. *Acta. Neurol. Scand.* 139, 247–253.
31. Perucca, P, Scheffer, IE, Harvey, AS, James, PA, Lunke, S, Thorne, N, Gaff, C, Regan, BM, Damiano, JA, Hildebrand, MS, Berkovic, SF, O'Brien, TJ, Kwan, P, 2017b. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 131, 1–8.

PRIKAZ SLUČAJA

Poremećaj čula ukusa, Ajzaksov sindrom i polineuropatija kao paraneoplastičke manifestacije malignog timoma – prikaz slučaja

Autori: Zlatko Božić^{1,2}, Zita Jovin¹, Svetlana Simić^{1,2}, Jelena Milunović^{1,2}, Aleksandar Kopitović^{1,2}

1 Klinika za neurologiju UKCV, Novi Sad
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Sažetak

Uvod: Timom je redak tumor koji se često prezentuje multiplim paraneoplastičkim sindromima (PNS). U moguće PNS ubrajaju se Ajzaksov sindrom (AS), periferne neuropatije i, izuzetno retko, poremećaji čula ukusa.

Prikaz slučaja: Prikazan je slučaj muškarca starog 58 godina čije su prve manifestacije bolesti bile dvogodišnja istorija poremećaja čula ukusa i gubitak telesne mase. Progresa sa pojavom generalizovanih fascikulacija i nalaz hiperekscitabilnosti na EMNG-u pobudili su sumnju na Ajzaksov sindrom, koji nije serološki potvrđen. Daljom dijagnostičkom obradom otkriven je maligni timomi B2 (T3NxM0, Masaoka III). Nakon timektomije i hemioterapije (CAP protokol), došlo je do potpunog povlačenja poremećaja čula ukusa i poboljšanja neuromiotonije. Zbog pojave diplopija ispitan je u pravcu mijastenije gravis, sa negativnim antitelima i testom neuromišićne transmisije. Tokom višegodišnjeg praćenja je dijagnostikovana paraneoplastička polineuropatija, koja je zahtevala lečenje terapijskom izmenom plazme (TIP) i oralnim kortikosteroidima sa varijabilnim odgovo-

rom, ali uz postizanje remisije. Pacijent je godinu dana kasnije preminuo od posledica teške COVID-19 infekcije, bez prethodnog neurološkog pogoršanja ili radiološki verifikovanog recidiva osnovne bolesti.

Zaključak: Pojava retke konstelacije paraneoplastičkih sindroma, kao što su Ajzaksov sindrom, polineuropatija i poremećaj čula ukusa, može biti ključna za otkrivanje inače okultnog timoma. Neophodno je dugoročno praćenje pacijenata, jer neurološko pogoršanje može signalizirati recidiv tumora, a lečenje zahteva multidisciplinarni pristup.

Ključne reči: timom, paraneoplastički sindrom, Ajzaksov sindrom, poremećaj čula ukusa, polineuropatija.

Uvod

Timomi se ubrajaju u timusne epitelijalne tumore. [1] Sa izuzetkom mikronodularnog timoma sa limfoidnom stromom, ovi tumori se i pored visokog stepena izlečenja ipak smatraju malignim. [1] Iako čine 0,2–1,5% svih maligniteta, predstavljaju najčešću masu prednjeg medijastinuma. [2] Klasifikuju se prema histomorfološkom sistemu Svetske zdravstvene organizacije na tipove A (sa atipičnim), AB, B1-3, mikronodularni timom sa limfoidnom stromom i metaplastični timom. [1] Najpoznatiji i najduže korišćen sistem stadijuma je Masaoka-Koga (MK), a razvijen je TNM sistem koji ga zamenjuje u preporukama. [3,4] Komparaciju ova dva sistema dali su Markovjak i saradnici. [3]

Do 50% slučajeva se prezentuje paraneoplastičkim sindromima (PNS) [5], najčešće (25–40%) mijastenijom gravis (MG). [2] U moguće PNS ubrajaju se i Ajzaksov sindrom (AS) ili stečena neuromiotonija, periferne senzo(motorne) neuropatije [5,6], a

izuzetno retko se javljaju poremećaji čula ukusa. [7,8]

Prikaz bolesnika

Pacijent star 58 godina, bez signifikantnih komorbiditeta i sa pozitivnom onkološkom porodičnom anamnezom, hospitalizovan je radi dopunske dijagnostike i terapije, zbog pogoršanja tegoba u vidu poigravanja mišića bez atrofije. Klinički tok i glavni modaliteti lečenja su prikazani u Tabeli 1. Redosled bitnih dijagnostičkih nalaza prikazan je u Tabeli 2.

Prve tegobe se javljaju u 56. godini, u vidu naglo nastalog poremećaja čula ukusa (parageuzija za slano i ageuzije za slatko) i posledičnog gubitka telesne mase (TM) od ukupno 10kg. Inicijalna neurološka obrada nije otkrila uzrok tegoba.

Godinu i po dana kasnije javljaju se bolovi u lumbosakralnoj (LS) regiji sa bilateralnom lumboishijalgijom, kao i generalizovano poigravanje mišića, dominantno u predelu potkolenica, ali i u regiji natkolenica, abdomena, lica i usana, bez znakova atrofije. Sprovedenom dijagnostikom isključena je bolest motornog neurona, a nalazi su ukazivali na radikularne lezije, uz blagu hiperproteinorahiju (0,62 g/L) (Tabela 2). Onkološki skrining je bio negativan (CA 19-9, CEA, AFP i tPSA, rendgen srca i pluća, i ultrazvuk abdomena).

Tokom naredna dva meseca dolazi do pogoršanja. Podrhtavanje mišića je najizraženije u miru i noću, ima osećaj žarenja i zamrznutosti u oba stopala, praćeno pojačanim znojenjem nogu, dok su na dodir stopala uobičajene topline. Navodi osećaj napetosti mišića i utisak da su se mišići listova uvećali. Primećuje smetnje prilikom mokrenja u smislu nepotpunog pražnjenja. Prehospitalno je načinjen kontrolni EMNG

Tabela 1 – Klinički tok i glavni modaliteti lečenja

Vremenski period	Simptomi	Neurološki nalaz	Terapija i odgovor
Početak bolesti: u 56. godini (nov. 2013.)	Nagli gubitak čula ukusa (para/a-geuzija); gubitak TM od 10 kg	Uredan	Oralni Zn, bez poboljšanja
Progresija (maj–okt. 2015.)	LS bol; bilateralna lumboishijalgija; generalizovane fascikulacije bez atrofije.	Sitan horizontalni nistagmus pri pogledu ulevo, simetrično sniženi MTR na GE i DE, fleksioni KPO; spontane i izazvane fascikulacije, bez znakova atrofije mišića.	Pregabalin 150 mg, klonazepam 0,5mg: poboljšanje bola
Dijagnoza (sept–okt. 2015.)	Pogoršanje fascikulacija i napetosti mišića, pojava senzornih i autonomnih simptoma.	Nepromenjen	Pregabalin 300 mg uz povoljan odgovor na bol; Melperon 25mg
Onkološko lečenje (nov–dec. 2015.)		Pojava diplopija mesec dana nakon operacije.	VATS timektomija i 4 ciklusa hemioterapije (CAP protokol). Odgovor: Potpuni oporavak čula ukusa nakon operacije; poboljšanje neuromiotonije i prestanak bola nakon drugog ciklusa hemioterapije.
Pojava polineuropatije (2017–maj 2019.)	Progresivna zamorljivost i otežan hod. Diplopije, promuklost. Fascikulacije	Diplopije u oba lateralna položaja bulbusa, GMS je očuvana a AR obostrano ugašeni. Otežan hod na prstima i petama.	Tioktinska kiselina 600mg, klonazepam 1mg, prednizon 40/20mg, bez poboljšanja.
Imunoterapija (maj 2019 – feb. 2020.)	Fluktuirajući tok, sa periodima pogoršanja; zamor, slabost, poigravanje mišića, diplopije, pojava strabizma.	Strabizam – desni bulbus pomeren unutra i naniže, konjugovanih pokreta, a prijavljuje dvoslike pri pogledu u daljinu i ka gore. MTR na DE su ugašeni.	Klonazepam 1–2 mg, tioktinska kiselina 600mg; TIP sprovedena intermitentno. Odgovor: Prva serija donosi značajno poboljšanje. Kasnije serije imaju slabiji odgovor. Nakon četvrtre serije postignuta remisija, postepeno isključivanje prednizona.
Remisija (feb. 2020–jan. 2021.)	Stabilno neurološko stanje i zadovoljavajući kvalitet života.	ECOG 0	Pacijent odustaje od dalje imunoterapije nakon postignute remisije.

Vremenski period	Simptomi	Neurološki nalaz	Terapija i odgovor
Letalni ishod (feb. 2021.)	Teška COVID-19 infekcija sa sepsom i multiorganskom disfunkcijom.	Nema neurološkog pogoršanja tokom COVID-19 infekcije.	Letalni ishod.

TM – telesna masa; Zn – cink; LS – lumbosakralni; MTR – mišićno-tetivni refleksi; GE – gornji ekstremiteti; DE – donji ekstremiteti; KPO – kožni plantarni odgovor; VATS – videoasistirana torakoskopska hirurgija; CAP – ciklofosfamid, adriamicin, cisplatin; GMS – gruba mišićna snaga; AR – refleks Ahilove tetive; TIP – terapijska izmena plazme; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group skala.

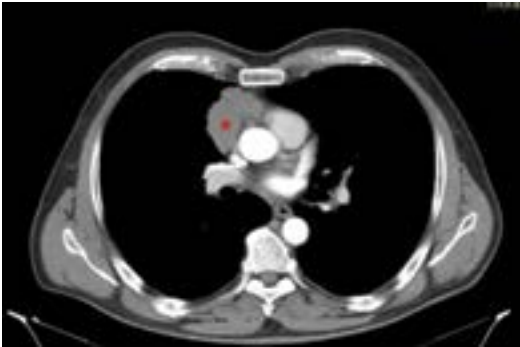
Tabela 2 – Dijagnostički nalazi

Vremenski period	Dijagnostički modalitet	Nalaz
Početak bolesti	MRI/MRA glave i vrata	Pojedinačne hronične mikroishemijske promene supratentorijalno
Progresija	MR C i LS kičme	Degenerativne promene i protruzije diskova u vratnom (vodeći nivo C3–C4) i lumbosakralnom (vodeći nivo L5–S1) delu, sa suženjem spinalnog kanala (C3–C4) i mogućim kontaktom sa levim L5 korenom.
	EMNG GE i DE	Radikularne lezije u skoro svim ispitivanim mišićima. U levom gastrocnemijusu su registrovane fascikulacije i povremena visokofrekventna izbijanja, dok su u pojedinim ostalim mišićima registrovane samo pojedinačne fascikulacije. U levom deltoidu je registrovan veći stepen polifazije. ENG nalaz je bio uredan i isključio je postojanje bolesti motornog neurona.
Dijagnoza	EMNG DE	Nalaz u značajnom pogoršanju i ukazuje pre svega na hiperekscitabilnost
	CT grudnog koša	Mekotkivna TU promena prednjeg medijastinuma
Pojava polineuropatije	EMNG	Senzomotorna polineuropatija sa dominantnim zahvatanjem senzorne komponente. EMG nalaz: difuzne neurogene lezije, težeg stepena u mišićima stopala. Denervaciona aktivnost je registrovana samo u levom kratkom opružacu prstiju, dok se u svim ostalim ispitanim mišićima registruju električna tišina i znaci hronifikacije lezije.
Onkološko lečenje	Patohistologija	Maligni timom tip B2 (T3NxM0, MK III)
Onkološko praćenje	CT toraksa: 2016, 2018, 2019, 2020.	Bez znakova resta i recidiva osnovne bolesti. Na poslednjem nalazu opisane su suspektne promene medijastinuma, koje su od strane hirurga okarakterisane kao ožiljne promene nakon operacije i radioterapije, uz tri granično uvećana limfna čvora, te je savetovano dalje praćenje.

MRI – magnetno rezonantni imidžing; MRA – magnetno rezonantna angiografija; C – cervikalna; LS – lumbosakralna; L – lumbalni; S – sakralni; EMNG – elektromioneurografija; ENG – elektroneurografski; DE – donji ekstremiteti; CT – kompjuterizovana tomografija; TU – tumorska; MK – Masaoka-Koga.

donjih ekstremiteta (DE), koji je u značajnom pogoršanju (Tabela 2), te je postavljena sumnja na Ajzaksov sindrom i indikovana hospitalizacija. Proširena laboratorijska obrada, koja je uključivala hematološke i biohemijske parametre, imunološki status i tumorske markere, bila je u granicama referentnih vrednosti. Načinjena je kompjuterizovana tomografija (CT) toraksa sa kontrastom (Slika 1), koja pokazuje mekotkivnu tumorsku promenu prednjeg medijastinuma. Pacijent je upućen u Institut za plućne bolesti Vojvodine, gde je postavljena dijagnoza malignog timoma tip B2 (T3NxM0, Masaoka-Koga III).

Slika 1 – Maligni timom B2, aksijalni presek kompjuterizovane tomografije grudnog koša sa primenom kontrasta



Istog meseca je urađena videoasistirana torakoskopska timektomija sa parcijalnom resekcijom zahvaćenog desnog plućnog krila i perikarda, nakon čega je sprovedena hemioterapija po CAP protokolu (cisplatin, adriamicin/doksorubicin, ciklofosfamid). Uprkos odličnom inicijalnom terapijskom odgovoru, mesec dana nakon operacije se javljaju dvoslike. Isključena je MG, nalaz antitela (acetilholinski receptori – AChR i mišić specifičnu tirozin kinazu – MUSK) i test neuromišićne transmisije (TNT) su bili uredni.

Godinu i po dana nakon operacije javlja se progresivna zamorljivost i osećaj nemoći pri hodu, uz perzistiranje fascikulacija. Daljom progresijom tegoba, hod na prstima i petama je postao otežan, distance do pojave bola u leđima se smanjuju, prisutne su diplopije, a javlja se i promuklost. Poigravanje mišića u celom telu je stalno, bez bolova i grčeva. Budući da na primenu prednizona nije bilo terapijskog odgovora, nakon mesec dana je indikovana terapijska izmena plazme (TIP). ENG nalaz potvrđuje senzomotornu polineuropatiju (PNP) (Tabela 2). Nakon sprovedena četiri ciklusa TIP je došlo do značajnog poboljšanja, uz potpunu regresiju diplopija, znatnog poboljšanja slabosti u nogama i zamaranja. Za ostalo je samo povremeno poigravanje u mišićima, te je započeta postepena redukcija prednizona.

Ponavljane su TIP u intervalima od oko četiri meseca, pri čemu je odgovor bio znatno slabiji ili je izostajao. Tegobe su varirale, sa periodima pogoršanja u vidu dvoslika, zamaranja i poigravanja mišića, a u jednom navratu je registrovan i strabizam. Nakon poslednje primenjene serije TIP i ponovnog uvođenja kortikosteroida, došlo je do odloženog, ali značajnog poboljšanja. Pacijent je u poslednjoj godini života imao zadovoljavajući kvalitet života i kontrolu simptoma, uz postepeno isključenje terapije (Tabela 1). Pacijent je sve vreme redovno onkološki praćen (ECOG 0), bez radioloških znakova recidiva (Tabela 2). Približno godinu dana nakon poslednje TIP oboleo je od teške COVID-19 infekcije. Hospitalizacija se završila letalnim ishodom zbog teške sepse i multiorganske disfunkcije, bez prethodnog pogoršanja neurološkog stanja.

Diskusija

PNS su heterogena grupa oboljenja sa čestom autoimunom osnovom, koja nisu izaz-

vana direktnim efektom tumora, metastaza ili lečenja. [6,9] Često su asocirani sa timomom, pri čemu se u trećini do polovine slučajeva istovremeno javlja više sindroma. [5] Prikazani slučaj je jedinstven jer, prema dostupnoj literaturi, do sada nije publikovana udružena pojava poremećaja čula ukusa, AS i PNP kao manifestacija malignog timoma.

Poremećaj čula ukusa kao paraneoplastička manifestacija

Primarno, poremećaji čula ukusa su retki (10–20%), a lečenje je empirijsko i u prvom redu obuhvata primenu preparata cinka. [10] Poremećaji čula ukusa nisu deo slike AS. Disgeuzija, posebno za slatko, može se javiti kao redak nemotorni simptom MG, obično udruženo sa prisustvom timoma. [8,11] S druge strane, izolovana parageuzija ili disgeuzija bez znakova MG asocirana sa neoplazijom timusa je izuzetno retka, i u literaturi su opisana dva slučaja. [7,8] Takamori i saradnici su detektovali povišen titar antitela na acetilholinske receptore kod pacijentkinje sa izolovanom disgeuzijom i timomom, kod koje je došlo do povlačenja disgeuzije šest meseci nakon timomektomije, uz redukciju titra antitela. [7] Timomektomija je rezultovala potpunom regresijom poremećaja ukusa i kod našeg pacijenta, ali je nalaz antitela bio negativan, kao u slučaju invazivnog timoma bez MG, koji su opisali Kosaka i saradnici. [8] S obzirom da je kod našeg pacijenta pretraga načinjena samo postoperativno, ne možemo biti sigurni da li su antitela ranije bila prisutna u višem titru.

Ajzaksov sindrom kao paraneoplastični entitet

AS je retko oboljenje iz grupe sindroma periferne nervne hiperekscitabilnosti, koje se karakteriše kontinuiranom mišićnom aktivnošću sa miokimijama, fascikulacijama,

krampima i neuromiotonijom. [12] Češće se javlja kod muškaraca u petoj deceniji života, a dijagnoza se bazira na kliničkom i elektrofiziološkom nalazu. [12,13] Može biti asociran sa perifernim neuropatijama (PNP) [14], a pokazana je autoimuna osnova u oko 50% slučajeva. [13] Radi se o antitelima usmerenim na antigene asocirane sa kompleksom voltažno-zavisnog kalijumovog kanala (VGKC). [12] Javlja se kao PNS u 16–25% slučajeva, najčešće povezano sa timomom, limfomom i mikrocelularnim karcinomom pluća. [13,15] Većinom su pozitivna antitela usmerena prema CASPR2 (*contactin-associated protein-like 2*) [15], koja su karakterističnija kod timoma. [6]

Iako bi pojava diplopija, disfonije i strabizma kod pacijenta, uz opisivanu zamorljivost, mogla ukazivati na seronegativnu MG, navedene tegobe se mogu javljati i u sklopu AS. [14] Otežana pokretljivost i usporenost se javljaju usled povišene mišićne aktivnosti, a distalnoj slabosti doprinosi i PNP. [14] Međutim, čak i kod očuvane GMS neki pacijenti prijavljuju osećaj slabosti ili zamorljivost. [15] Pored motornih manifestacija javljaju se autonomne manifestacije i gubitak telesne mase. [14] Urinarne manifestacije nisu tipično opisivane u sklopu AS u ranijoj literaturi, ali je serija slučajeva kod kojih su sprovedena urodinamska i EMG ispitivanja pokazala smetnje kod osam od 11 pacijenata, od kojih je šest imalo problema sa pražnjenjem. [16] Budući da kod našeg pacijenta nisu sprovedena urološka ispitivanja, druga etiologija dizurinih smetnji se ne može sa sigurnošću isključiti.

Polineuropatija i diferencijalna dijagnoza

PNP se javlja udruženo sa AS, ali i kao udruženi PNS sa timomom. [5] Senzorne manifestacije se kod AS javljaju u vidu po-

jave parestezija i neuropatskog bola [12], čemu doprinose radikularne lezije i PNP kod našeg pacijenta. Refleksi su nezavisno od udružene PNP, sniženi ili ugašeni kod pacijenata sa AS usled nemogućnosti relaksacije. [14] Diferencijalno dijagnostički, trebalo je razmotriti i hemioterapijom-indukovanu PNP. Nije registrovana kao čest toksični efekat CAP protokola [17], iako se cisplatin odlikuje neurotoksičnošću i dovodi do senzorne PNP, pa i neuromiotonije. [18] S druge strane, doksorubicin i ciklofosfamid nemaju poznata periferna neurotoksična dejstva. [19,20]

Terapijski pristup i odgovor na terapiju

Lečenje timoma sa neurološkim PNS je usmereno na lečenje osnovnog onkološkog oboljenja, uz paralelno simptomatsko lečenje.

Onkološki tretman je od ključnog značaja. [15] B2 timomi čine petinu svih timoma, a u momentu dijagnoze oko polovina je u stadijumu III ili IV. [21] Nema internacionalnih vodiča za terapiju, koja je posebno kontroverzna za stadijume III i IV, a mogućnost kompletne resekcije uz MK stadijum se smatra najvažnijim prognostičkim faktorom za dugoročne ishode. [3,22] Terapijski pristup uključuje i hemioterapiju po CAP protokolu, kao jedan od primarnih protokola. [17]

Posebno je interesantna pojava novog i/ili pogoršanje prethodnog PNS nakon resekcije, koja može ukazivati na relaps tumora i zahteva evaluaciju. [5] Imunski odgovor u sklopu PNS redukuje i sprečava rast tumora [23], što može dodatno otežati detekciju. Iako u našem slučaju CT grudnog koša nije pokazao rekurencu, evaluacija naprednijim imidžing modalitetom bi mogla sa većom sigurnošću da je isključi. [4]

Simptomatska terapija se bazira na blokatorima natrijumovih kanala, a poboljšanje se može postići terapijskom izmenom plazme (TIP) uz primenu imunosupresiva (kortikosteroidi i azatioprin). [15] Za razliku od sindroma ukočene osobe (*stiff person syndrome*), klonazepam obično nije efikasan u terapiji [14], što je bio slučaj i kod našeg pacijenta. Inhibitori natrijumovih kanala, fenitoin i karbamazepin predstavljali bi optimalniji izbor. [13] Oko 40–50% pacijenata sa AS ima antitelima posredovanu kanalopatiju, i pokazuju dobar odgovor na imunoterapiju, uključujući plazmaferezu, koja može biti započeta sa visokim dozama kortikosteroida. [13] Iako kod našeg pacijenta zbog nedostupnosti metode nemamo direktnu serološku potvrdu autoimune paraneoplastičke etiologije, u prilog tome govori povoljan terapijski odgovor na imunoterapiju. Ciklofosfamid, koji je upotrebljavan u toku hemioterapije, je takođe mogao doprineti remisiji, s obzirom na primenu kod nekih slučajeva AS. [13]

Ograničenja studije

Glavno ograničenje ovog prikaza slučaja je nedostatak specifične serološke potvrde. Serološka obrada kod našeg pacijenta uključivala je samo autoantitela na AChR i MuSK u cilju dijagnostike MG. Nije ispitivano prisustvo autoantitela na VGKC kompleks, odnosno LGI-1 ili CASPR2, što je od pomoći u diferencijaciji i potvrdi dijagnoze, posebno u kontekstu multiplih PNS. Ipak, ova autoantitela nisu pozitivna u svim slučajevima AS [15], i dijagnoza u prvom redu počiva na kliničkim i elektrofiziološkim nalazima. [15,16] Takođe, nisu korišćene standardizovane kliničke skale koje su od koristi u objektiviziranju nalaza i praćenju stanja pacijenta.

Zaključak

Pojava konstelacije retkih PNS, kao što su AS, PNP i poremećaj čula ukusa, može ukazivati na prisustvo okultnog malignog timoma i nalaže aktivno traganje za osnovnim malignitetom. Dugoročno praćenje je neophodno, jer pogoršanje neurološkog statusa može biti jedini znak recidiva tumora. U slučajevima kada standardni imidžing ne pokazuje jasne znake povratka bolesti, treba razmotriti i primenu naprednijih radioloških metoda radi definitivne potvrde. Uspješno lečenje zahteva integrisan, multidisciplinarni pristup gde je onkološka terapija temelj, udružena sa simptomatskom i imunoterapijom radi kontrole neuroloških manifestacija i očuvanja kvaliteta života pacijenta.

Literatura

1. Marx A, Marx A, Chan JKC, Chan JK, Chalabreysse L, Dacic S, et al. The 2021 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus and Mediastinum: What's new in thymic epithelial, germ cell and mesenchymal tumors? *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.010>.
2. Rich AL. Epidemiology of thymoma. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2020;12:7531–5. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-thym-02>.
3. Markowiak T, Hofmann H-S, Ried M. Classification and staging of thymoma. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2020;12:7607–12. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-thym-01>.
4. Basse C, Girard N. Thymic tumours and their special features. *European Respiratory Review* [Internet]. 2021;30:200394. <https://doi.org/10.1183/16000617.0394-2020>.
5. Zhao J, Bhatnagar V, Ding L, Atay SM, David EA, McFadden PM, et al. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Mosby Inc.; 2020. p. 306–314.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.11.052>.
6. Evoli A, Lancaster E. Paraneoplastic Disorders in Thymoma Patients. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2014;9:S143–7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000300>.
7. Takamori S, Hayashi H, Nakazawa S, Ibe T, Yajima T, Shirabe K. Taste disorder in a patient with invasive thymoma without myasthenia gravis: A rare case report. *Mediastinum*. AME Publishing Company; 2022;6. <https://doi.org/10.21037/MED-21-28>.
8. Blum TG, Misch D, Kollmeier J, Thiel S, Bauer TT. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2020;12:7571–90. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-thym-10>.

10. DeVere R. Disorders of Taste and Smell. *CONTINUUM: Life-long Learning in Neurology* [Internet]. 2017;23:421. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000463>.

11. Ohara Y, Okado S, Watanabe H, Noritake O, Nakanishi K, Kadamatsu Y, et al. Immunosuppressive treatment for myasthenia gravis crises improve the taste disorder in patients with thymoma: two case reports. *Mediastinum*. AME Publishing Company; 2023;7. <https://doi.org/10.21037/med-23-8>.

12. Sawlani K, Katirji B. Peripheral Nerve Hyperexcitability Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2017;23:1437. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000520>.

13. Al-Chalabi M, Hegde P, Moore SR, Abouainain Y, Keener M, Parvez H, et al. Systematic Review of the Clinical Characteristics and Management of Isaac Syndrome. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* [Internet]. 2023;25:94–106. <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000460>.

14. Donaldson I, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. Neuromyotonic syndromes. In: Donaldson I, Marsden CD, Schneider S, Bhatia K, Donaldson I, Marsden CD, et al., editors. *Marsden's Book of Movement Disorders* [Internet]. Oxford University Press; 2012. p. 0. <https://doi.org/10.1093/med/9780192619112.003.1114>.

15. Sarraf P, Shafie M, Farahmand G, Mayeli M, Shahbazi M, Magrouni H, et al. Isaacs' syndrome: Clinical and paraclinical perspectives in a series of cases. *Curr. J. Neurol.* [Internet]. 2024;23:1. <https://doi.org/10.18502/cjn.v23i1.16428>.

16. Gonzalez Primomo SN, Blas L, Bertotti AC, Ameri C. Urinary manifestations in Isaacs's syndrome. Our experience in 8 cases. *NeuroUrol. Urodyn* [Internet]. 2018;37:496–500. <https://doi.org/10.1002/nau.23336>.

17. Ma W, Lin C, Hsu F, Lee J, Chen J, Huang Y, et al. Clinical outcomes for patients with thymoma and thymic carcinoma after undergoing different front-line chemotherapy regimens. *Cancer Med.* [Internet]. 2022;11:3445–56. <https://doi.org/10.1002/cam4.4711>.

18. Santos NAG dos, Ferreira RS, Santos AC dos. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2020;136:111079. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111079>.

19. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: Diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro. Oncol.* 2012;14. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos203>.

20. Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13:750507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.750507>.

21. Georgiev A, Hilendarov A, Tsvetkova S, Vasiliska A. Thymoma type B2 progression, due to fear of contamination, in association with hydrocephalus: A case report of avoidant behavior during COVID-19 pandemic. *Radiol. Case Rep.* Elsevier Inc.; 2022;17:680–4. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.12.028>.

22. Zhao K, Liu L, Zhou X, Wang J, Zhang J, Gao X, et al. Re-exploration of prognosis in type B thymomas: establishment of a predictive nomogram model. *World J. Surg. Oncol.* [Internet]. 2024;22:1–7. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-03293-2>.

23. Binks S, Uy C, Honnorat J, Irani SR. Paraneoplastic neurological syndromes: a practical approach to diagnosis and management. *Pract. Neurol.* [Internet]. 2022;22:19–31. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003073>.

PRIKAZ SLUČAJA

Peliceus-Mercbaherova bolest

Autor: Katarina Vesić^{1,2}

¹ Klinika za neurologiju UKC Kragujevac

² Katedra za neurologiju Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Sažetak

Uvod: Peliceus-Mercbaherova bolest je izuzetno retko genetsko oboljenje izazvano mutacijom na X hromozomu. Mutacija pogađa gen koji je od ključnog značaja za normalnu sintezu mijelina. Bolest je prae-na hipomijelinizacijom, teškim oštećenjem bele mase, progresivnom neurodegeneracijom i ozbiljnim neurološkim problemima. Varijacije u genskim mutacijama koreliraju sa varijacijama u kliničkom fenotipu. Bolest se može prezentovati teškom kongenitalnom, klasičnom formom bolesti, ili se kao lakša varijanta javlja hereditarna spastična parapareza.

Prikaz bolesnika: Pacijentkinja starosti 39 godina je primljena sa spastičnom paraparezom teškog stepena, dizartričnim govorom i urinarnom inkontinencijom. Prve tegobe su počele u ranom detinjstvu u vidu lakših poteškoća u obavljanju određenih motornih radnji. Tokom vremena je došlo do progresije slabosti u nogama, otežanog hoda i poremećaja kontrole sfinktera. U porodičnoj anamnezi se dobija podatak da pacijentkinja ima sestrice sa razvojnim poremećajem i da je dokazana mutacija u genu za proteolipidni protein 1. Kod pacijentkinje je sprovođenjem dopunskih dijagnostičkih procedura i molekularno genetskim testiranjem takođe potvrđena mutacija PLP1 gena.

Zaključak: Peliceus-Mercbaherova bolest je progresivnog karaktera, što značajno utiče na kvalitet i dužinu života obolelih. Na ovaj poremećaj treba misliti kod pacijentkinja sa neurološkim simptomima i znaci-ma, najpre sa spastičnom paraparezom i pozitivnom porodičnom anamnezom na PLP1 mutacije, identifikovane molekularnim genetskim testiranjem. Sa nekoliko novih terapijskih opcija na horizontu, Peliceus-Mercbaherova bolest se nalazi na pragu nove ere u dijagnostici i lečenju pacijenata koji boluju od ove onesposobljavajuće bolesti.

Ključne reči: Peliceus-Mercbaherova bolest, leukodistrofija, X-vezano nasleđivanje, hipomijelinizacija, spastična parapareza.

Uvod

Peliceus-Mercbaherova bolest (PMB) je redak genetski poremećaj centralnog nervnog sistema koji pripada grupi leukodistrofija sa hipomijelinizacijom. [1] Karakteriše se nedostatkom mijelina, zaštitnog omotača nervnih vlakana u mozgu i kičmenoj moždini, usled mutacije u genu za proteolipidni protein 1 (PLP1 gen), što ometa proizvodnju ključne komponente mijelina. [2] Bolest je progresivnog karaktera, klinička prezentacija je varijabilna i heterogena, od teških oblika sa ranim početkom do blažih oblika sa kasnijim početkom. [3] Uobičajeni simptomi uključuju nevoljne pokrete očiju, smanjen ili povećan mišićni tonus, motorne slabosti, gubitak koordinacije, kognitivna oštećenja i razvojna kašnjenja. [4] Učestalost bolesti je relativno retka u poređenju sa drugim leukodistrofijama. Globalna incidencija se kreće između 1 na 90.000 do 1 na 750.000 živorođene dece. [5]

Do danas je opisana grupa bolesti koje su uzrokovane mutacijama u PLP1 genu, a

koje se označavaju kao PLP1-udruženi poremećaji. U ovu grupu se ubrajaju: Peliceus-Mercbaheva bolest, PLP1 *null* sindrom, hipomijelinizacija ranih mijelinizirajućih struktura i spastična paraplegija tip 2. [6]

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 39 godina je primljena u Kliniku za neurologiju UKC Kragujevac zbog otežanog govora, slabosti u nogama, otežanog hoda i nemogućnosti kontrole mikcije. Pacijentkinja navodi da je od ranog detinjstva nespretno hodala, da je kao dete imala poteškoće sa vožnjom bicikla, rolera. Takođe daje podatak da je od osamnaeste godine života primetila da ne može da nosi obuću sa štiklom i da je hod tada počeo da se pogoršava. Godine 2015. slabost u nogama je postala izraženija i primetila je poteškoće u govoru. Tada je prvi put hospitalizovana u Klinici za neurologiju UKC Kragujevac u cilju sprovođenja dijagnostičkih procedura, a pod sumnjom na demijelinizaciono oboljenje centralnog nervnog sistema koje nije potvrđeno. Nakon pregleda neurologa 2016. godine, tokom kog su opservirane hipotrofije i slabosti mišića, postavljena je sumnja na spinalnu mišićnu atrofiju (SMA) tip 3. Pacijentkinji je urađena biopsija mišića, ali mi nismo imali uvid u rezultat biopsije. Godine 2019. urađene su molekularno-genetičke analize za SMA koje nisu potvrdile dijagnozu. U porodičnoj anamnezi dobili smo podatak da sestrinci imaju neurološke probleme. Detaljnim ispitivanjem porodične anamneze saznali smo da jedan sestrinac ima devet godina, da nikada nije prohodao i da otežano priča, a da drugi sestrinac ima sedam godina i ima iste neurološke probleme. Dečaci su, nakon što je primećeno da mlađe dete ima razvojne poteškoće, ispitivani u Univerzitetској dečijoj klinici u Tiršovoj, gde su urađene genetske analize koje su potvrdile mutaciju za PLP1 gen i postavljena je dijagnoza

Peliceus-Mercbaheve bolesti. Genetske analize su naknadno urađene i kod majke dečaka, odnosno rođene sestre pacijentkinje. Testiranje je potvrdilo da je majka nosilac heterozigotne mutacije za PLP1 gen. U neurološkom nalazu pri prijemu, na kranijalnim nervima se opservira horizontalni nistagmus, bez duplih slika, govor je dizartričan. Na gornjim ekstremitetima se uočavaju globalne hipotrofije uz hipotrofije mišića šaka, gruba motorna snaga na rukama je uredna. Mišićni refleksi su simetrični. Na donjim ekstremitetima se uočavaju hipotrofije koje su izraženije na distalnoj nego na proksimalnoj muskulaturi, tonus je povišen po tipu spasticiteta obostrano. Pri izvođenju Mingacinijeve probe, obe noge tonu. Mišićni refleksi su polikinetički, uz klonus obe patele i stopala. Babinski obostrano. Hipodijadohokineza uz intencioni tremor pri probi prst-nos obostrano. Inkontinencija mikcije. Hod moguć uz bilateralnu asistenciju. Kod pacijentkinje su urađene laboratorijske, virusološke, imunološke analize, hormoni štitaste žlezde, nivo vitamina D i B12, a svi dobijeni rezultati su bili u granicama referentnih vrednosti. Urađena je elektromioneurografija, koja je ukazala na prisustvo kompresivne, demijelinizacione neuropatije n. medianusa obostrano u zglobov ručja. Realizovana je magnetna rezonanca mozga, na kojoj je opisana izražena atrofija mozga sa znacima leukoencefalopatije obostrano periventrikularno. Molekularno-genetičke analize su potvrdile mutaciju za PLP1 gen.

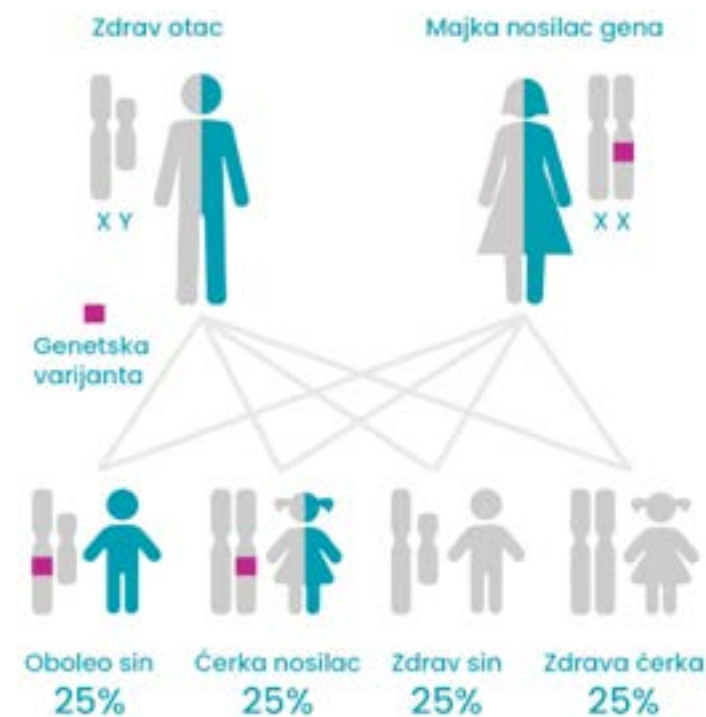
Diskusija

PMB je prvi put opisana davne 1885. godine, kada je nemački lekar Fridrih Peliceus opisao porodicu u kojoj su svi muški članovi imali usporen psihofizički razvoj, nistagmus, spastičnost i ataksiju. [7] Dvadeset pet godina kasnije, nemački patolog Ludvig Mercbahe je postmortem ispitivanjem ot-

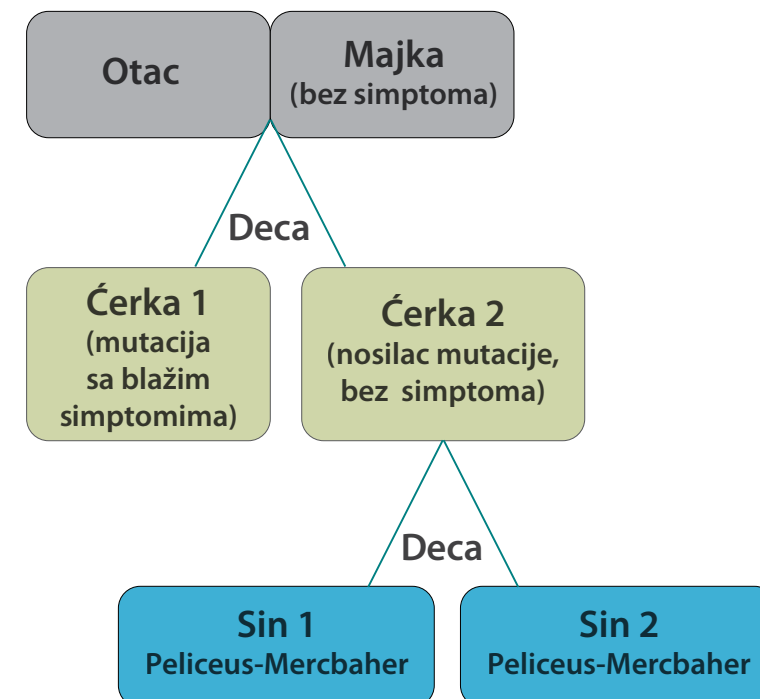
krio ozbiljan gubitak mijelina u beloj masi. [8]

PMB nastaje usled različitih tipova mutacija na nivou PLP1 gena, koji se nalazi na dugom kraku X hromozoma (Xq22). [9] Najčešće se javljaju duplikacije, *missense* mutacije i delecije. [10–12] PLP1 je membranski protein koji se savija pomoću disulfidnih veza. Tačkaste mutacije PLP1 dovode do nepravilnog savijanja proteina, što ometa njegov transport i akumulaciju unutar endoplazmatičnog retikuluma. Rezultat je smanjena količina funkcionalnog proteina i toksičnost za oligodendrocite, čime se smanjuje sinteza mijelina. [3,13]

Slika1 – Peliceus-Mercbaheov tip nasleđivanja



Šema 1 – Porodično stablo pacijentkinje



PMB je X-vezano recesivno oboljenje, što znači da se obično prenosi sa majke na sinove. [14]. Žene mogu biti samo nosioci mutacije, ali takođe neke žene imaju tendenciju da razviju određene simptome bolesti u mlađem ili odraslom životnom dobu (Slika 1). [15] Prikazana je pacijentkinja koja ima pozitivnu porodičnu anamnezu za PMB, sestrice kod kojih je potvrđena mutacija za PLP gen nakon prve godine života, i rođenu sestru koja je nosilac heterozigotne mutacije, bez simptoma (Šema 1).

Poremećaji formiranja mijelina centralnog nervnog sistema povezani sa PLP1 genom obuhvataju spektar fenotipova (Tabela 1). [16]

Tabela 1 – Klinički fenotipovi mutacije PLP gena

PLP1-udruženi poremećaji:
• Peliceus-Mercbaherova bolest
• PLP1 null sindrom
• Hipomijelinizacija ranih mijelinizujućih struktura (HEMS)
• Spastična paraplegija

Klinička klasifikacija PMB obuhvata kongenitalnu i klasičnu formu, X-vezanu spastičnu paraplegiju tipa 2 (SPG2) koja se dalje klasifikuje na komplikovane i nekomplikovane tipove. [17,18] Klasična PMB je najčešći tip, a pacijenti ispoljavaju hipotoniju, nistagmus, usporen psihomotorni razvoj tokom prve godine života. Kasnije se razvijaju spastičnost, ataksija i horeo-atetotski pokreti. [19] Kongenitalni oblik je redak, ali predstavlja najteži oblik bolesti, uključuje zastoj u psihomotornom razvoju, respiratorni distres i epileptične napade. [20] Pacijenti sa SPG2 pokazuju normalan razvoj do prve godine života, ali se progresivna slabost i spastičnost razvijaju u toku prve decenije. SPG2 je entitet koji je prvo

bio svrstan kao podgrupa spastičnih paraplegija, ali su dalja istraživanja pokazala da je aleličan sa PLP1 poremećajima. [21] Nistagmus, atrofija optičkog nerva, ataksija, dizarija i mentalna retardacija manje su izraženi kod pacijenata sa SPG2. [22] Neke porodice sa SPG2 pokazuju kasniji početak spastične parapareze bez propratnih simptoma i svrstavaju se u nekomplikovani oblik SPG2. [6,23] Sindrom PLP-1 *null* predstavlja blažu varijantu, koja se karakteriše demijelinizacijom perifernog nervnog sistema. [24]

Dosadašnja istraživanja su pokazala da postoji moguća korelacija genotip-fenotip, odnosno da tip genetske mutacije uzrokuje različite fenotipove PMB-a. Varijacije u stepenu duplikacije ili u lokaciji prekidnih tačaka ili mesta reinsercije mogu objasniti kliničku varijabilnost. Klasični oblik bolesti je uzrokovan duplikacijama PLP1 gena, dok kod kongenitalne forme oboleli mogu imati tri ili više kopija PLP1 lokusa. [25] Najteži fenotipovi su obično izazvani *missense* varijantama i drugim PLP1 varijantama jednog nukleotida. Delimične ili potpune *loss-of-function* mutacije PLP1 gena, kao i mutacije specifične za PLP izoforme, odgovorne su za različite kliničke entitete – spastičnu paraplegiju tip 2 i PLP1 *null* sindrom – koji pokazuju blaže kliničke simptome. [26]

Unutar iste porodice mogu se uočiti varijacije fenotipova, što je potvrđeno i u našem slučaju. Sestra pacijentkinje je asimptomatski nosilac mutacije, sestrići boluju od klasične forme PMB, dok se kod pacijentkinje najverovatnije radi o SPG2 (početak prvih simptoma oko 4-5. godine života, autonomna disfunkcija, spastična parapareza, očuvana kognicija, kojoj govori u prilog podatak da je pacijentkinja diplomirani ekonomista).

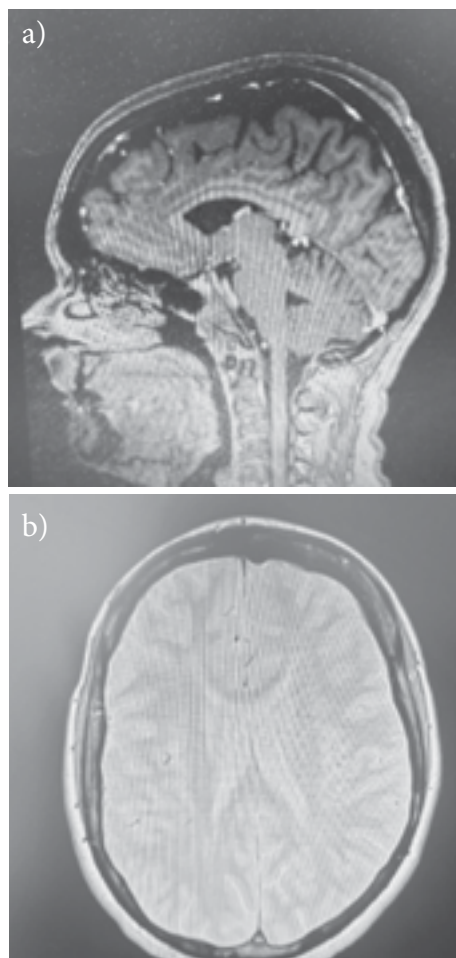
Tabela 2 – Kliničke karakteristike spektrum PLP1-udruženih poremećaja

Fenotip	Početak bolesti	Neurološki simptomi i znaci	Hod	Govor	Dužina preživljavanja
Kongenitalna PMB	Neonatalni period	Nistagmus na rođenju, slabost faringnealne muskulature, stridor, hipotonija, spastičnost, epileptični napadi, kognitivno oštećenje	Nemoć	Odsutan, ali moguća neverbalna komunikacija i razumevanje govora	III decenija
Klasična PMB	1–5. godina života	Nistagmus u prva 2 meseca, početna hipotonija, spastična kvadripareza, titubaciona ataksija; ± distonija, atetoza, kognitivno oštećenje	Moguć uz asistenciju, gubi se u detinjstvu/adolescenciji	Moguć	III do VII decenija
PLP1 <i>null</i> sindrom	1–5. godina života	Nema nistagmusa; blaga spastična kvadripareza; ataksija; periferna neuropatija; blago do umereno kognitivno oštećenje	Moguć	Moguć, obično se pogoršava u adolescenciji	V do VII decenija
Komplikovana SPG (SPG2) i HEMS	1–5. godina života	Nistagmus; ataksija, autonomna disfunkcija, spastičan hod, očuvana kognicija ili blagi kognitivni pad	Moguć	Moguć	IV–VII decenija
Nekomplikovana SPG (SPG2)	Obično 1–5. godina života, može se javiti i u 3–4. deceniji	Autonomna disfunkcija, spastičan hod, očuvana kognicija	Moguć	Moguć	Normalan životni vek

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kliničke slike, nalaza na magnetnoj rezonanci (MR) mozga i genetskih analiza. [27] Uključujući klinički kriterijumi su: početak bolesti u periodu odojčeta ili ranom detinjstvu, sa nistagmusom, hipotonijom i kognitivnim oštećenjem, progresija ka izraženoj spastičnosti i ataksiji, spastična parapareza sa ili bez zahvatanja centralnog nervnog sistema, spastična bešika. [6] Nalaz na MR mozga zavisi od fenotipa bolesti. Kod PMB se uočava difuzno povećan T2 signal u beloj masi moždanih hemisfera malog mozga

i moždanog stabla, što je u skladu sa hipomijelinizacijom [28], kao i sporo progresivni gubitak volumena mozga kod starije dece. [29] Osobe sa SPG2 fenotipom pokazuju manje izražene abnormalnosti na MR mozga, mogu imati neujednačene abnormalnosti na T2 sekvencama ili leukoencefalopatiju uz izraženu atrofiju. [30] Kod prikazane pacijentkinje na MR mozga je opisana leukoencefalopatija i moždana atrofija koja ne korelira sa godinama života pacijentkinje (Slika 2).

Slika 2 – Magnetna rezonanca mozga pacijentkinje



a) T1 sekvenca – izražena moždana atrofija;
b) T2 sekvenca – leukoencefalopatija

U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti druge bolesti koje se karakterišu promenama u beloj masi mozga: multiplu sklerozu, stečena infektivna ili autoimuna oboljenja poput progresivne multifokalne leukoencefalopatije, druge genetske poremećaje kao što su urođeni poremećaji metabolizma ili mitohondrijalne bolesti, CADASIL. Na osnovu MR karakteristika u diferencijalnoj dijagnozi, posebnu pažnju treba usmeriti na druge tipove leukodistrofija sa hipomijelinizacijom [31,32]

Definitivna dijagnoza se kod muškaraca postavlja identifikacijom heterozigotne patogene varijante u PLP1 genu putem molekularnog genetskog testiranja, dok se kod žena dijagnoza potvrđuje kod pacijentkinja sa neurološkim simptomima i znacima, pozitivnom porodičnom anamnezom i heterozigotnom patogenom varijantom u PLP1 genu identifikovanom molekularnim genetskim testiranjem. [33] Molekularno-genetska testiranja mogu uključivati kombinaciju testiranja usmerenih na gen (testiranje pojedinačnog gena, multigenski panel) i sveobuhvatnog genetskog testiranja (sekvenciranje egzoma, sekvenciranje genoma). [6] Kada se patogene varijante PLP1 gena identifikuje kod obolelog člana porodice, moguće je sprovesti detekciju heterozigota, kao i prenatalno i preimplantaciono genetsko testiranje. [34]

Zaključak

PMB je retka nasledna hipomijelinizaciona leukodistrofija, koju karakteriše heterogenost u mutacijama PLP1 gena, fenotipu i kliničkim simptomima i znacima. Na bolest treba posumnjati kod pacijentkinja sa neurološkim simptomima i znacima, najpre sa spastičnom paraparezom i pozitivnom porodičnom anamnezom na PLP1 mutacije. Od kada je PMB opisan pre više od jednog veka, ispitivano je nekoliko terapijskih pristupa. Međutim, zadovoljavajući tretmani nisu razvijeni. Danas je PMB i dalje neizlečiva bolest, pri čemu se kvalitet života pacijenata vremenom pogoršava i može dovesti do prevremene smrti. Trenutno dostupni dijagnostički alati i ukupno znanje omogućavaju postavljanje tačne i rane dijagnoze bolesti. Medicinska nega je dugo ograničena na simptomatske tretmane, ali su sada prve terapije za PMB, sa novim mehanizmima delovanja, spremne da uđu u fazu kliničkih ispitivanja.

Literatura

1. Duan R, Li L, Yan H, et al. Novel Insight into the Potential Pathogenicity of Mitochondrial Dysfunction Resulting from PLP1 Duplication Mutations in Patients with Pelizaeus-Merzbacher Disease. *Neuroscience*. 2021; 476: 60–71.
2. Elitt MS, Tesar PJ. Pelizaeus-Merzbacher disease: on the cusp of myelin medicine. *Trends Mol. Med.* 2024; 30 (5): 459–470.
3. Elitt MS, Barbar L, Shick HE, et al. Suppression of proteolipid protein rescues Pelizaeus-Merzbacher disease. *Nature*. 2020; 585 (7825): 397–403.
4. Trepanier AM, Aguilar S, Kamholz J, Laukka JJ. The natural history of Pelizaeus-Merzbacher disease caused by PLP1 duplication: A multiyear case series. *Clin. Case Rep.* 2023; 11 (9): e7814.
5. Bahrambeigi V, Song X, Sperle K, et al. Distinct patterns of complex rearrangements and a mutational signature of microhomeology are frequently observed in PLP1 copy number gain structural variants. *Genome Med.* 2019; 11 (1): 80.
6. Wolf NI, van Spaendonk RML, Hobson GM. PLP1-Related Disorders. 1999 Jun 15 [Updated 2025 Jun 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>.
7. Pelizaeus F. Über eine eigenthümliche form spastischer lähmung mit cerebralerschünungen auf hereditärer grundlage (multiple sklerose). *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1885; 16: 698–710.
8. Merzbacher L. Eine eigenartige familiär-hereditäre erkrankungsform (aplasia axialis extra-corticalis congenita). *Z Gesamte Neurol Psychiatr.* 1910; 3:1–138.
9. Hodes ME, Pratt VM, Dlouhy SR. Genetics of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Dev Neurosci.* 1993;15 (6): 383–394.
10. Garbern JY, Cambi F, Tang XM, et al. Proteolipid protein is necessary in peripheral as well as central myelin. *Neuron*. 1997; 19 (1): 205–218.
11. Mimault C, Giraud G, Courtois V, et al. Proteolipoprotein gene analysis in 82 patients with sporadic Pelizaeus-Merzbacher disease: duplications, the major cause of the disease, originate more frequently in male germ cells, but point mutations do not. The clinical European network on brain Dysmyelinating disease. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65 (2): 360–369.
12. Stermans EA, de Coe RF, De Wijs IJ, Van Oost BA. Duplication of the proteolipid gene is the major cause of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurology*. 1998; 50: 1749–1754.
13. Ruskamo S, Raasakka A, Pedersen JS, et al. Human myelin proteolipid protein structure and lipid bilayer stacking. *Cell Mol. Life Sci.* 2022; 79 (8): 419.
14. Garbern JY. Pelizaeus-Merzbacher disease: Genetic and cellular pathogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64 (1): 50–65.
15. Perrier S, Gauquelin L, Bernard G. Inherited white matter disorders: Hypomyelination (myelin disorders). *Handb Clin Neurol.* 2024; 204: 197–223.
16. Singh R, Samanta D. Pelizaeus-Merzbacher Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2023.
17. Hudson LD. Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2: two faces of myelin loss from mutations in the same gene. *J Child Neurol.* 2003;18 (9): 616–24.
18. Wolf NI, van Spaendonk RML, Hobson GM, Kamholz J. PLP1 Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Jun 15, 1999.
19. National Organization for Rare Disorders, Inc.: Pelizaeus-Merzbacher disease. (2020). <https://rarediseases.org/rare-diseases/pelizaeus-merzbacher-disease/>.

20. Khalaf G, Mattern C, Begou M, Boespflug-Tanguy O, Massaad C, Massaad-Massade L. Mutation of Proteolipid Protein 1 Gene: From Severe Hypomyelinating Leukodystrophy to Inherited Spastic Paraplegia. *Biomedicines*. 2022; 10 (7): 1709.
21. Yao L, Zhu Z, Zhang C, Tian W, Cao L. PLP1 gene mutations cause spastic paraplegia type 2 in three families. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2023; 10 (3):328–338.
22. Matsufuji M, Osaka H, Gotoh L, Shimbo H, Takashima S, Inoue K. Partial PLP1 deletion causing X-linked dominant spastic paraplegia type 2. *Pediatr. Neurol.* 2013; 49 (6): 477–481.
23. Fink JK. Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2013; 126 (3):307–328.
24. Sima AA, Pierson CR, Woltjer RL, et al. Neuronal loss in Pelizaeus-Merzbacher disease differs in various mutations of the proteolipid protein 1. *Acta Neuropathol.* 2009; 118 (4):531–539.
25. Wolf NI, Stermans EA, Cundall M, et al. Three or more copies of the proteolipid protein gene PLP1 cause severe Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain*. 2005;128 (4):743–751.
26. Taube JR, Sperle K, Baner L, et al. PMD patient mutations reveal a long-distance intronic interaction that regulates PLP1/DM20 alternative splicing. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (20): 5464–5478.
27. Lv Y, Cao LH, Pang H, et al. Combined genetic and imaging diagnosis for two large Chinese families affected with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Genet Mol Res.* 2012; 11 (3):2035–2044.
28. Steenweg ME, Vanderver A, Blaser S, Bizzzi A, de Koning TJ, Mancini GM, van Wieringen WN, Barkhof F, Wolf NI, van der Knaap MS. Magnetic resonance imaging pattern recognition in hypomyelinating disorders. *Brain*. 2010; 133: 2971–2982.
29. Sarret C, Lemaire JJ, Tonduti D et al. O. Time-course of myelination and atrophy on cerebral imaging in 35 patients with PLP1-related disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 2016; 58: 706–713.
30. Hodes ME, Zimmerman AW, Aydanian A et al. Different mutations in the same codon of the proteolipid protein gene, PLP, may help in correlating genotype with phenotype in Pelizaeus-Merzbacher disease/X-linked spastic paraplegia (PMD/SPG2). *Am. J. Med. Genet.* 1999; 82: 132–139.
31. Lynch DS, Wade C, Paiva ARB, et al. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2019; 90 (5):543–554.
32. Kresojević N, Petrović I, Dobričić V, et al. Phenotype of PLP1-related Disorder Caused by Novel Mutation: A Case Report. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018; 5 (5): 548–550.
33. Rogac M, Kovanda A, Lovrečić L, Peterlin B. Optical genome mapping in an atypical Pelizaeus-Merzbacher prenatal challenge. *Front. Genet.* 2023; 14: 1173426.
34. Xue H, Yu A, Chen X, et al. Prenatal diagnosis of PLP1 duplication by single nucleotide polymorphism array in a family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Aging (Albany NY)*. 2021;13 (1):1488–1497.

SVE ŠTO STE HTELI DA ZNATE, A NISTE SMELI DA PITATE

Revidirani Mekdonaldovi kriterijumi (McDonald criteria) iz 2024. godine za postavljanje dijagnoze multiple skleroze

Autori: Mladen Janković¹, Olivera Tamaš¹
¹ Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

Tokom 2022. i 2023. godine, Međunarodni savetodavni komitet za klinička ispitivanja u oblasti multiple skleroze, sačinjen od 55

eksperta (Slika 1), je nakon dvogodišnjeg rada, koji je bio fokusiran na analizu prednosti i nedostataka prethodnih kriterijuma iz 2017. godine, kao i na analizu rezultata novih naučnih studija, uspeo da oformi nove kriterijume za postavljanje dijagnoze ove bolesti. Iz njihovog rada je proisteklo više značajnih naučnih publikacija, ali kriterijumi u trenutku pisanja ovog članka još nisu ugledali svetlost dana, bar ne zvanično. Uprkos tome, oni su postali dostupni stručnoj javnosti, te ćemo kroz kratku diskusiju pokušati da zavirimo u novine koje nam revidirani kriterijumi donose, ali i u njihov značaj kada su u pitanju pacijenti sa multiplom sklerozom (MS).

Slika 1 – Skup Međunarodnog savetodavnog komiteta za klinička ispitivanja u oblasti multiple skleroze posvećen novim kriterijumima, održan u Barseloni 2023. godine



Da li je sa novim kriterijumima moguće postaviti dijagnozu MS kod pacijenata koji su asimptomatski ili nemaju klasične simptome koji su tipični za ovu bolest?

Da, ali samo u pojedinim slučajevima. Dijagnoza se može postaviti kod pojedinih pacijenata sa radiološki izolovanim sindromom (RIS). Ovaj sindrom predstavlja slučajno otkriće T2 hiperintenznih lezija bele moždane mase koje pokazuju morfološke i prostorne karakteristike koje su tipične za MS, ali u odsustvu kliničkih simptoma koji bi ukazivali na demijelinizacionu bolest centralnog nervnog sistema (CNS). [1–3] Pacijenti sa ovakvim radiološkim nalazom imaju veliku šansu da razviju kliničku sliku MS i ona se povećava vremenom. Nakon deset godina, više od polovine (51,2%) pacijenata doživi prvi atak bolesti. [4] Prema novim kriterijumima, ukoliko asimptomatski pacijent ima najmanje po jednu tipičnu leziju u najmanje dve topografske lokalizacije tj. ispunjen kriterijum diseminacije u prostoru odnosno DIS (*dissemination in space*) sa još jednom karakteristikom koja ukazuje na diseminaciju u vremenu odnosno DIT (*dissemination in time*), može se postaviti dijagnoza MS. Diseminacija u vremenu bi podrazumevala istovremeno prisustvo aktivnih i neaktivnih lezija ili nove T2 lezije na kontrolnoj magnetnoj rezonanciji (MR) ili svojstva kao što su oligoklonalne trake ili povišen kapa indeks (*kappa index* – kFLC) u likvoru ili više od šest lezija sa znakom centralne vene (*central vein sign* – CVS). Primena ovog kriterijuma će omogućiti da se pacijentima ranije postavi dijagnoza i pravovremeno započne lečenje.

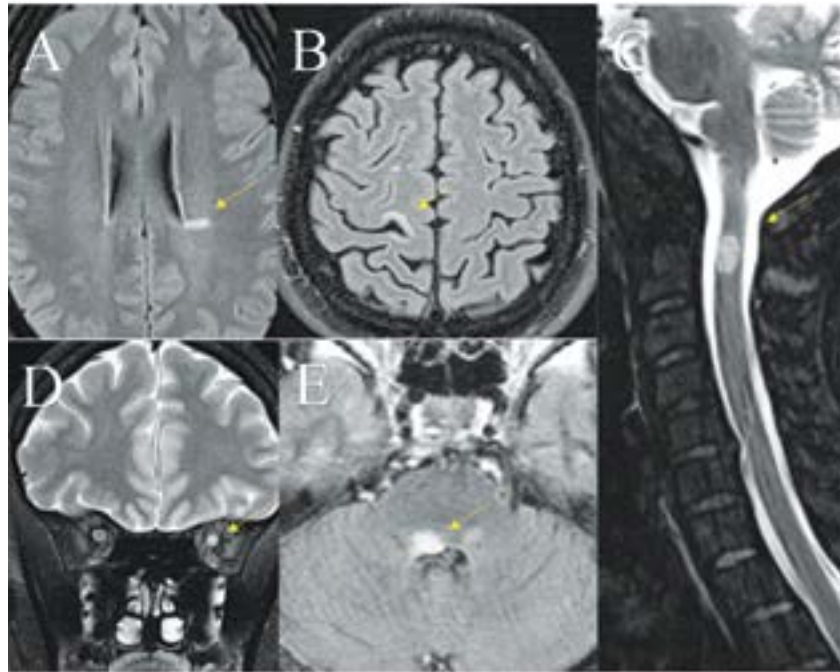
Optički nerv se duži niz godina razmatra kao još jedna tipična lokalizacija kod pacijenata sa MS, ali uprkos tome, on nikada nije pronašao svoje mesto u zvaničnim kriterijumima. Šta je razlog tome i da li se sada nešto promenilo?

Zahvaćenost optičkog nerva na MR se kreće od 72,7% do 100% kod pacijenata koji su imali kliničku sliku optičkog neuritisa, a od 8,8% do 72% kod asimptomatskih pacijenata. [5] Međutim, sve do sada nije bilo dovoljno naučnih dokaza na osnovu kojih bi se optički nerv uvrstio u zvanične kriterijume. [6–8] Prema novim kriterijumima, optički nerv pripada petoj topografskoj lokalizaciji u okviru diseminacije u prostoru, ukoliko za njegovu patologiju ne postoji bolje objašnjenje. Naime, njegova zahvaćenost se može dokazati na više različitih načina, bez obzira na to da li je kod pacijenta postojala klinička slika optičkog neuritisa. To podrazumeva korišćenje optičke koherentne tomografije (*optical coherence tomography* – OCT), vizuelno evociranih potencijala (*visually evoked potential* – VEP) i magnetne rezonance. Ukoliko se kod pacijenta detektuje postojanje jedne ili više intrinzičkih lezija u optičkom nervu, za koje ne postoji bolje objašnjenje, uz odsustvo prominentne zahvaćenosti hijazme, perineuritisa i ne radi se o longitudinalnoj ekstenzivnoj leziji, može se smatrati da pacijent ima tipičnu leziju u petoj topografskoj lokalizaciji.

S obzirom da se sada optički nerv smatra petom topografskom lokalizacijom, da li je to nešto promenilo u kriterijumima diseminacije u vremenu i prostoru?

Za početak, treba naglasiti da se principi za ispunjenje kriterijuma diseminacije u vremenu i prostoru iz 2017. godine [9] smatraju i dalje validnim, a da promene koje su dodate mogu samo ubrzati postavljanje dijagnoze i povećati senzitivnost i/ili specifičnost. Naime, sada je za ispunjenje DIS potrebno postojanje ≥ 1 tipične lezije na najmanje dve od pet topografskih lokalizacija (optički nerv, periventrikularna, jukstakortikalna i infratentorijalna lokalizacija, kao i kičmena moždina) (Slika 2).

Slika 2 – Pet topografskih lokalizacija koje definišu diseminaciju u prostoru prema revidiranim Mekdonaldovim kriterijumima iz 2024. godine



A – periventrikularna lokalizacija; B – jukstakortikalna lokalizacija; C – kičmena moždina; D – optički nerv; E – infratentorijalna lokalizacija.

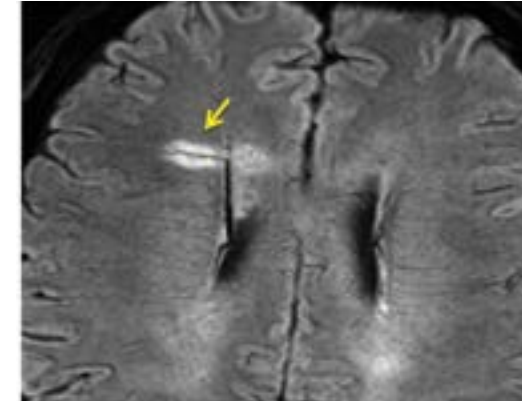
Ispunjen DIS, udružen sa oligoklonalnim trakama ili kapa-slobodnim lakim lancima u likvoru, dovoljan je za postavljanje dijagnoze. Takođe, ukoliko pacijent ima prisutne tipične lezije na četiri od pet topografskih lokalizacija, može se postaviti dijagnoza MS u odsustvu ispunjenih kriterijuma diseminacije u vremenu. Zatim, ukoliko pacijent ima jednu ili više tipičnih lezija u jednoj topografskoj lokalizaciji (nije ispunjen DIS), a pritom ima šest ili više lezija sa CVS ili jednu ili više lezija sa paramagnetnim rubom (*paramagnetic rim lesions* – PRLs), uz dokazanu diseminaciju u vremenu, ili likvorološke biomarkere (oligoklonalne trake ili kapa-slobodne lake lance), može se postaviti dijagnoza bolesti. Primećujemo da su novi kriterijumi u pojedinim slučajevima potpuno istisnuli potrebu za postojanjem diseminacije u vremenu, što menja tradicionalni koncept i polako u prvi plan stavlja biološki aspekt ove bolesti. Veliki korak je napravljen

i kada su u pitanju pacijenti sa progresivnom formom bolesti. Sada je prisustvo dve ili više lezija samo u kičmenoj moždini dovoljno za ispunjenje kriterijuma diseminacije u prostoru kod ovih pacijenata.

Više puta smo pomenuli znak centralne vene i lezije sa paramagnetnim rubom kao dijagnostičke biomarkere koji u revidiranim kriterijumima imaju važnu ulogu. Da li nam možeš objasniti šta su oni i kako se primenjuju?

Dakle, CVS je radiološki biomarker koji se može videti na SWI (*susceptibility weighted imaging*) sekvencama kao hipodenzna linija ili tačka lokalizovana u demijelinizacionom plaku (Slika 3). Prema NAIMS (*North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative*) kriterijumima, vena se mora videti u najmanje dve perpendikularne ravni, malog je dijametra (<2mm), prolazi delimično ili potpuno kroz leziju i pozicionira-

Slika 3 – Znak centralne vene na SWI sekvenci MR (1,5 T)



na je centralno. [10] Suštinski, ovaj znak ukazuje na perivenularnu demijelinizaciju tipičnu za MS. Treba napomenuti da prisustvo lezija sa CVS nije neophodno za postavljanje dijagnoze, ali prisustvo povećava dijagnostičku specifičnost. Kako se zapravo ovaj radiološki biomarker koristi? Primenjuje se kvantitativni princip koji se naziva SELECT6. [11,12] Potrebno je da pacijent ima šest ili više CVS ili, ako je ukupan broj lezija manji od deset, potrebno je da većina lezija ima ovu radiološku karakteristiku. Već smo prethodno pomenuli da CVS (odnosno SELECT6) može nadomestiti neispunjen kriterijum diseminacije u prostoru ukoliko su ispunjeni kriterijumi za diseminaciju u vremenu. Takođe, dijagnoza MS se može postaviti i ukoliko osoba ima zadovoljene kriterijume diseminacije u prostoru i šest lezija sa CVS (SELECT6).

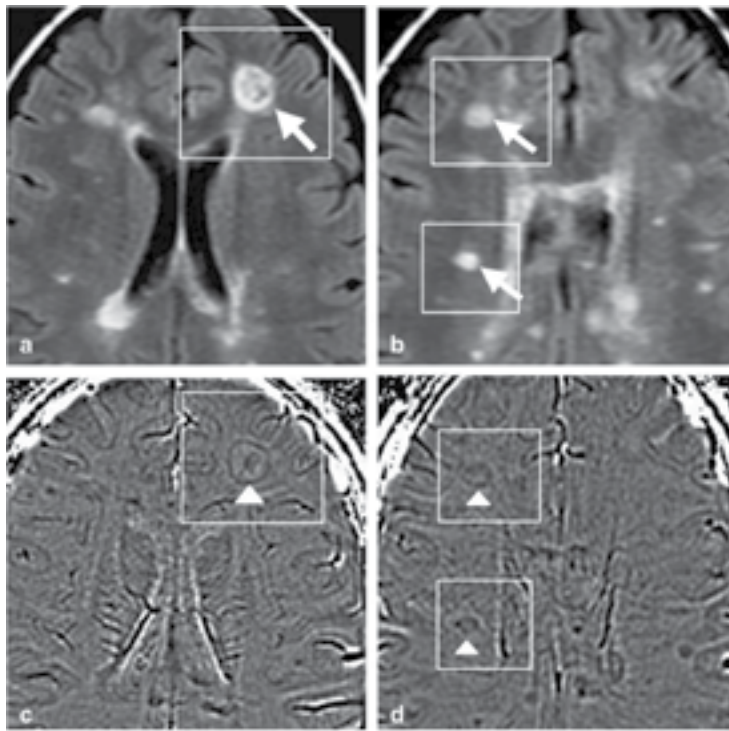
Drugi radiološki biomarker su lezije sa paramagnetnim rubom. Takođe se detektuju na SWI sekvencama i karakterišu se hipointenznim rubom koji okružuje hiperintenzni demijelinizacioni plak u beloj masi (Slika 4). Ukazuju na hronično aktivnu inflamaciju, a sam hipointenzni rub je posledica akumulacije makrofaga i mikroglije sa deponovanim gvožđem. [13] Prisustvo ovakvih lezija

je visokospecifično za MS i skoro da se ne mogu sresti u drugim oboljenjima CNS. [14] Prisustvo jedne ili više ovakvih promena nosi specifičnost od 99,7% i senzitivnost od 24% sa aspekta razlikovanja pacijenta sa MS ili klinički izolovanim sindromom i MS mimika odnosno zdravih kontrola. [15] U pojedinim slučajevima detekcija barem jedne ovakve promene može doprineti postavljanju dijagnoze, ali njihovo postojanje nije neophodno. Dakle, ukoliko pacijent ima jednu ili više tipičnih lezija na jednoj topografskoj lokalizaciji (nije ispunjen DIS), a pritom ima jednu ili više lezija sa paramagnetnim rubom uz dokazanu diseminaciju u vremenu ili likvorološke biomarkere (oligoklonalne trake ili slobodne lake kapa lance), može se postaviti dijagnoza bolesti.

Pored pomenutih biomarkera, pomenuli smo i slobodne lake kapa lance i kapa indeks. Šta oni predstavljaju i kakva je njihova uloga?

Određivanje koncentracije slobodnih lakih kapa lanaca u cerebrospinalnoj tečnosti i njihovog indeksa je novi paraklinički metod koji u pojedinim situacijama može doprineti postavljanju dijagnoze MS. Radi lakšeg razumevanja, ova metoda je analogna detekciji prisustva oligoklonalnih traka u likvoru. Slobodni laki kapa i lambda lanci su gradivni element antitela i prilikom njihove intratekalne sinteze uvek se produkuju u većoj količini u odnosu na teške lance, i samim tim stvaraju mogućnost za njihovo detektovanje. [16] U ovom trenutku se smatra da određivanje indeksa ima blagu prednost nad određivanjem ukupne koncentracije, s obzirom da uzima u obzir korektivnu vrednost usled prelaska lakih lanaca iz seruma u cerebrospinalnu tečnost. [17] U poređenju sa izoelektričnim fokusiranjem seruma i likvora, ovo je brza, automatizovana, niskobudžetna metoda ko-

Slika 4 – Znak lezije sa paramagnetnim rubom



A, B – demijelinizacione lezije u beloj masi na FLAIR sekvenci MR; C, D – korespondentne lezije sa paramagnetnim rubom na SWI sekvenci.

ja ne zavisi od stručnosti i iskustva ispitivača. Ukratko, određivanje kFLC indeksa može biti zamena za tradicionalni test određivanja prisustva oligoklonalnih traka u likvoru prilikom postavljanja dijagnoze MS.

Čini se da će novi testovi i biomarkeri stvarno omogućiti lakše i brže postavljanje dijagnoze, međutim, da li i dalje treba biti oprezan?

Naravno, ne smemo zaboraviti na princip da se dijagnoza MS postavlja *per exclusionem*, odnosno po isključivanju drugih potencijalnih oboljenja koja mogu objasniti kliničku sliku i lezije detektovane na MR, naročito kada su u pitanju pacijenti stariji od 50 godina, oni sa pridruženim hroničnim glavoboljama, autoimunskim bolestima i vaskularnim faktorima rizika. Zašto? Kod starije populacije i kod pomenutih oboljenja mogu se radiološki verifikovati promene

u mozgu sličnih (ne istih!) karakteristika demijelinizacionim, ali zapravo druge etiologije. [18–20] Zbog toga su revidirani kriterijumi strožiji kada je u pitanju ova specifična populacija pacijenata, naročito kada se radi o RIS-u. Naime, da bi postavili dijagnozu, novi kriterijumi preporučuju traženje za dopunskim svojstvima i biomarkerima kako bi se povećala specifičnost. Ova svojstva podrazumevaju prisustvo lezija u kičmenoj moždini i/ili pozitivne likvorološke testove i/ili prisustvo lezija sa CVS.

Da li se nešto promenilo kada su u pitanju najmlađi pacijenti?

Sušтина je ostala ista, ne postoje posebni kriterijumi za pedijatrijsku MS. Međutim, aktuelna revizija je dala dodatne smernice kada je u pitanju najmlađa populacija. Šta je razlog tome? Treba imati na umu da je incidencija i prevalencija MS u dečjem uz-

rastu drugačija [21] i da su pojedini diferencijalno dijagnostički entiteti češći, poput akutnog diseminovanog encefalomijelitisa (ADEM) ili bolest udružena sa antitelima na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOGAD). [21] S tim u vezi, preporučuje se da se kod dece i adolescenata na kliničkom slikom ADEM-a sačeka drugi tipični MS atak bolesti i/ili pojava novih T2 lezija u tipičnim lokalizacijama 90 dana posle inicijalnog ataka bolesti, a pre nego što bi se postavila dijagnoza MS. Zatim, kod dece mlađe od 12 godina, nakon prvog ataka bolesti preporučuje se određivanje titra anti-MOG antitela koristeći ćelijski esej (*cell-based assay* – CBA), dok se kod starijih od 12 godina provera antitela preporučuje ukoliko je inicijalni atak bolesti bio atipičan. Treba imati na umu da, za razliku od adultne populacije, ne postoji dovoljno dokaza o ulozi CVS u pedijatrijskoj populaciji. Bez obzira na to, novi kriterijumi naglašavaju da i kod dece i adolescenata (mlađih od 18 godina) prisustvo CVS u približno 50% T2 lezija sa velikom verovatnoćom ukazuje na MS. [22] Ovaj radiološki znak evidentno će imati značajnu ulogu u potvrđivanju dijagnoze kod posebnih populacija pacijenata, bilo sa tipičnom ili atipičnom kliničkom prezentacijom.

Ne možemo a da se ne osvrnemo na dva osnovna fenotipa bolesti. Da li novi kriterijumi nose neke novine kada su u pitanju progresivna i relapsna forma bolesti?

Zapravo, da – isti kriterijumi će se primenjivati bez obzira na sam fenotip, s tim što će kao preduslov za primarno progresivnu formu bolesti i dalje biti neophodno postojanje i kliničke progresije u trajanju od najmanje 12 meseci. Jedina dodatna izmena koju smo pomenuli, a odnosi se samo na pacijente sa primarno progresivnom MS, je mogućnost da se ispuni kriterijum disemi-

nacije u prostoru i u situacijama kada pacijent ima dve ili više lezija samo u kičmenoj moždini. Ako se pitate otkud ovaj izuzetak, pa, konačno imamo dovoljno dokaza kada je u pitanju progresivna forma koju definitivno karakteriše povećana opterećenost lezijama u kičmenoj moždini. U budućnosti će se ovo pravilo možda odnositi i na relapsnu formu bolesti, ali za sada još ne.

Na kraju, koji su to opšti principi kojih se treba pridržavati kada je u pitanju postavljanje dijagnoze MS, a koji su u duhu revidiranih Mekdonaldovih kriterijuma iz 2024. godine?

Multipla skleroza je populaciona bolest koja se javlja u svim delovima sveta i u svim rasnim i etničkim zajednicama. Pridržavamo se starog pravila da se dijagnoza može postaviti tek ako za pacijentovo kliničko stanje i neuroradiološki nalaz ne postoji bolje objašnjenje. Magnetna rezonancija mozga i kičmene moždine su i dalje najkorisnije dijagnostičke procedure i bez tipičnih lezija na MR nema ni same dijagnoze. Pogrešno postavljena dijagnoza kod pacijenata koji zapravo imaju MS ili previđenje ove bolesti kod nekih pacijenata može imati štetne posledice i odlaganje adekvatnog i pravovremenog lečenja. Uostalom, preporučuje se da se i kod pacijenata sa MS vrše periodična reevaluacija i preispitivanje ranije postavljene dijagnoze.

Literatura

1. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, Hauser SL, Pelletier D. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 Mar 3;72(9):800–805.

2. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, Rumbach L, Pelletier J, Labauge P, Brochet B, Tourbah A, Clavelou P; Club Francophone de la Sclérose en Plaques. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch. Neurol*. 2009 Jul;66(7):841–6.

3. Siva A, Saip S, Altintas A, Jacob A, Keegan BM, Kantarci OH. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult. Scler*. 2009 Aug;15(8):918–27.

4. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT; 10-year RISC study group on behalf of SFSEP, OFSEP. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann. Neurol*. 2020 Aug;88(2):407–417.

5. Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Rovira À, Montalban X. Optic nerve topography in multiple sclerosis diagnostic criteria: Existing knowledge and future directions. *Mult. Scler*. 2024 Feb;30(2):139–149.

6. Brownlee WJ, Miszkil KA, Tur C, Barkhof F, Miller DH, Ciccarelli O. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Sep 18;91(12):e1130–e1134.

7. Vidal-Jordana A, Rovira A, Arrambide G, Otero-Romero S, Río J, Comabella M, Nos C, Castilló J, Galan I, Cabello S, Moncho D, Rahnama K, Thonon V, Rodríguez-Acevedo B, Zabalza A, Midaglia L, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X, Tintoré M. Optic Nerve Topography in Multiple Sclerosis Diagnosis: The Utility of Visual Evoked Potentials. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4):e482–e490.

8. Bsteh G, Hegen H, Altmann P, Auer M, Berek K, Di Pauli F, Kornek B, Krajnc N, Leutmezer F, Macher S, Rommer PS, Zebenholzer K, Zulehner G, Zrzavy T, Deisenhammer F, Pemp B, Berger T; for VMSD (Vienna Multiple Sclerosis Database) Group. Diagnostic Performance of Adding the Optic Nerve Region Assessed by Optical Coherence Tomography to the Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023 Aug 22;101(8):e784–e793.

9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitendhaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–173.

10. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, Guttmann CR, Henry RG, Klawiter EC, Mainero C, Massacesi L, McFarland H, Nelson F, Ontaneda D, Rauscher A, Rooney WD, Samaraweera AP, Shinohara RT, Sobel RA, Solomon AJ, Treaba CA, Wuerfel J, Zivadinov R, Sicotte NL, Pelletier D, Reich DS; NAIMS Cooperative. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat. Rev. Neurol*. 2016 Dec;12(12):714–722.

11. Daboul L, O'Donnell CM, Amin M, Rodrigues P, Derbyshire J, Azevedo C, Bar-Or A, Caverzasi E, Calabresi PA, Cree BA, Freeman L, Henry RG, Longbrake EE, Oh J, Papinutto N, Pelletier D, Prchkovska V, Raza P, Ramos M, Samudralwar RD, Schindler

MK, Sotirchos ES, Sicotte NL, Solomon AJ, Shinohara RT, Reich DS, Sati P, Ontaneda D. A multicenter pilot study evaluating simplified central vein assessment for the diagnosis of multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2024 Jan;30(1):25–34.

12. Toljan K, Daboul L, Raza P, Martin ML, Cao Q, O'Donnell CM, Rodrigues P, Derbyshire J, Azevedo CJ, Bar-Or A, Caverzasi E, Calabresi PA, Cree BA, Freeman L, Henry RG, Longbrake EE, Oh J, Papinutto N, Pelletier D, Samudralwar RD, Schindler MK, Sotirchos ES, Sicotte NL, Solomon AJ, Shinohara RT, Reich DS, Sati P, Ontaneda D. Diagnostic performance of central vein sign versus oligoclonal bands for multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2024 Sep;30(10):1268–1277.

13. Calvi A, Haider L, Prados F, Tur C, Chard D, Barkhof F. In vivo imaging of chronic active lesions in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2022 Apr;28(5):683–690.

14. Clarke MA, Pareto D, Pessini-Ferreira L, Arrambide G, Alberich M, Crescenzo F, Cappelle S, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Auger C, Montalban X, Evangelou N, Rovira À. Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2020 Jun;41(6):1001–1008.

15. Meaton I, Altokhis A, Allen CM, Clarke MA, Sinnecker T, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, Pitiot A, Giorgio A, Schoonheim MM, Paul F, Pawlak MA, Schmidt R, Granziera C, Kappos L, Montalban X, Rovira À, Wuerfel J, Evangelou N. Paramagnetic rims are a promising diagnostic imaging biomarker in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2022 Dec;28(14):2212–2220.

16. Passerini G, Dalla Costa G, Sangalli F, Moiola L, Colombo B, Locatelli M, Comi G, Furlan R, Martinelli V. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Mult. Scler Int*. 2016;2016:2303857.

17. Hegen H, Walde J, Berek K, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, Teunissen C, Tumani H, Villar LM, Willrich MAV, Zetterberg H, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler*. 2023 Feb;29(2):169–181.

18. van der Walt A, Strijbis EMM, Bridge F, Coetzee T, Graves J, Brownlee WJ, Butzkueven H, Marrie RA, Hua LH, Lampe A, Tintore M, Montalban X, Calabresi PA, Barkhof F; International Advisory Committee Clinical Trials in MS Workshop on Ageing and MS members. Advancing multiple sclerosis management in older adults. *Nat. Rev. Neurol*. 2025 Aug;21(8):432–448.

19. Wang B, Li X, Li H, Xiao L, Zhou Z, Chen K, Gui L, Hou X, Fan R, Chen K, Wu W, Li H, Hu X. Clinical, Radiological and Pathological Characteristics Between Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis: A Review. *Front. Neurol*. 2022 Jun 24;13:841521.

20. Vidal-Jordana A, Tintoré M, Rovira A, Montalban X. Comment on: 'Prevalence of brain magnetic resonance imaging meeting Barkhof and McDonald criteria for dissemination in space among headache patients'. *Mult. Scler*. 2014 Jun;20(7):897–8.

21. Galardi MM, Gaudioso C, Ahmadi S, Evans E, Gilbert L, Mar S. Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children (Basel)*. 2019 Jun 3;6(6):75.

22. Kuchling, J., Koukou, G., Bartels, F., Cleaveland, R., Wege-ner-Panzer, A., Gower, T., Naggar, I. el, Bertolini, A., Paul, F., Rostásy, K., & Finke, C. (2025). Prevalence of the Central Vein Sign on Susceptibility-Weighted Imaging in People With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurology Open Access*, 1(3), e000031.

DIJAGNOSTIČKE METODE U NEUROLOGIJI

Dijagnostička lumbalna punkcija

Autor: Nikola Veselinović^{1,2}
1 Klinika za neurologiju UKCS, Beograd
2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Uvod

Dijagnostička lumbalna punkcija (LP) jedna je od najčešće izvođenih invazivnih procedura u medicini, naročito u neurologiji i urgentnoj medicini. Njena osnovna svrha je analiza cerebrospinalne tečnosti (CST) kako bi se postavila ili potvrdila dijagnoza različitih bolesti centralnog nervnog sistema. Najčešće se primenjuje kod pacijenata sa akutnom glavoboljom nejasnog porekla, sumnjom na infekciju CNS-a ili kod stanja u kojima se ispituje inflamatorni, autoimuni ili onkološki proces u nervnom sistemu (Tabela 1).

Tabela 1 – Indikacije za dijagnostičku lumbalnu punkciju

INDIKACIJE ZA LP	PRIMERI
ISKLUČENJE SUBARAHNOIDALNOG KRVARENJA	Glavobolja udara groma, normalan nalaz CT mozga
DIJAGNOSTIKA MENINGITISA I ENCEFALITISA	Bakterijski, virusni, tuberkulozni, gljivični, hemijski, karcinomatozni; neuroborelioza, neurosifilis
DIJAGNOSTIKA AUTOIMUNSKIH I NEUROINFLAMATORNIH OBOLJENJA	Multipla skleroza, neurosarkoidoza, Gijen-Bareov sindrom, hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija, paraneoplastični sindromi
PROCENA POREMEĆAJA INTRAKRANIJALNOG PRITISKA	Idiopatska intrakranijalna hipertenzija, spontana intrakranijalna hipotenzija
PRIMENA LEKOVA I DIJAGNOSTIČKIH SREDSTAVA INTRATEKALNO	Spinalna anestezija, intratekalna hemioterapija, antibiotici, baklofen, kontrastna sredstva za mijelografiju/cisternografiju
METABOLIČKO – GENETSKA OBOLJENJA	Leukodistrofije, mitohondrijalna oboljenja, metaboličke encefalopatije
OSTALO	Praćenje biomarkera (npr. NfL, Aβ42, t-tau, p-tau)

sprovedeno ukupno 594 lumbalnih punkcija, što iznosi skoro pet dijagnostičkih LP dnevno.

Priprema za izvođenje LP

Planiranje i organizacija procedure

Pre izvođenja dijagnostičke lumbalne punkcije potrebno je detaljno razmotriti indikacije, isključiti kontraindikacije i obezbediti sve što je potrebno za sigurno izvođenje. Procedura se dokumentuje u istoriji bolesti, uključujući poziciju pacijenta, nivo punkcije, vrstu i jačinu lokalnog anestetika, tip igle, pritisak otvaranja likvora, makroskopski izgled likvora i broj uzoraka. Beleženje ovih podataka omogućava drugom lekaru naknadno tumačenje rezultata, a ujedno služi i kao osnov za evaluaciju kvaliteta rada.

Anatomska orijentacija

Za bezbednu punkciju neophodno je dobro poznavanje anatomije lumbalnog dela kičme. Igla prolazi kroz kožu, potkožno tkivo, supraspinozni ligament, interspinozni ligament, ligamentum flavum, epiduralni prostor, duru i arahnoidalnu opnu, da bi na kraju ušla u subarahnoidni prostor, gde se nalazi likvor. Odrasla osoba u proseku stvara oko 500 mL likvora za 24 časa, a celokupna količina CST se izmeni oko četiri puta dnevno. Oko 30 mL CST se nalazi u lumbalnoj cisterni, tako da se evakuacija 10–20 mL smatra bezbednom za pacijenta. [4]

Najpouzdaniji anatomski miljokaz je spinozni nastavak L4 pršljena, smešten na liniji koja spaja vrhove ilijskih kostiju (Tifjeova linija – *Tuffier's line*). Treba imati u vidu da ovaj anatomski orijentir pokazuje adekvatan pravac u preko 95% opšte populacije, iako kod žena i gojaznih pacijenata može biti iznad L4. [5,6]

Poželjno je da se punkcija obavlja između L3/L4 ili L4/L5, ispod završetka kičmene moždine, što minimizuje rizik od povrede. Prosečna distanca koju igla prolazi od kože do epiduralnog prostora iznosi 45–55 mm, a sama dura mater može biti do 7 mm iza ove dubine. U tipičnim okolnostima insercija igle iznosi dve trećine njene dužine pre nego što se oseti otpor tvrde moždane opne, a za dobijanje likvora potrebno je u proseku napredovati iglom još oko 10 mm iza nje. [7]

Rukovanje uzorcima likvora

Pre početka punkcije lekar treba da zna koje su analize potrebne i kolika je zapremina uzorka za svaku od njih. Neki testovi zahtevaju veći volumen (npr. citologija), a pojedini moraju odmah da se transportuju u laboratoriju (npr. citospin za limfoproliferativne bolesti). Za analizu na ksantohromiju uzorak se štiti od svetlosti aluminijumskom folijom ili neprovidnom kesom. Svaka bočica se obeležava identifikacionim podacima pacijenta, datumom i vremenom punkcije.

Tehnika izvođenja

Aseptična priprema

LP je aseptična procedura koja se može izvoditi u standardnoj bolničkoj sobi, bez potrebe za operacionom salom. Ključni princip je tehnika koja podrazumeva da se nakon dezinfekcije kože polje punkcije ne dodiruje nesterilnim materijalima. Preporučuje se upotreba sterilnih rukavica, mantila, maske i sterilnih kompres. Među kliničarima postoje velike razlike u mišljenjima šta je adekvatna aseptička tehnika za spinalne procedure. U rutinskoj praksi, koža u lumbalnoj regiji dezinfikuje se rastvorom koji prodire u površinski sloj epidermisa, poput 0,5% hlorheksidina u 70% alkoholu ili povidonjodida. Rastvor treba da ostane na koži dovoljno dugo da se obezbedi antiseptički efekat. [8,9]

Slika1 – Tehnika izvođenja lumbalne punkcije



Crna linija – Tifjeova linija; crveni romb – spinozni nastavci odgovarajućih pršljenova.

Izbor igle za punkciju

Klasična igla (Kvinkeova) ima zašiljen i iskošen vrh, a izbor je po pravilu samo u prečniku igle koji se označava sa G (*gauge*), pri čemu veći G označava manji dijametar i obrnuto. Igle manjeg dijametra redukuju rizik postpunkcione glavobolje, ali izbor treba da zavisi od procene lekara kojom iglom može sigurno izvesti proceduru kako bi izbegao neuspešne pokušaje. [10,11]

Danas se preporučuje upotreba atraumatskih igala koje imaju zaobljen vrh sa bočnim otvorom i značajno smanjuju rizik od postpunkcione glavobolje u poređenju sa klasičnim iglama. [10] Atraumatska igla zahteva prethodno probijanje kože uvodnom iglom ili korišćenje otvora nastalog ubodom igle za lokalnu anesteziju. Sam prolazak kroz tkiva se oseća dosta drugačije u poređenju sa klasičnim iglama – slikovita analogija bi bila upoređivanje prolaska

iglom kroz bananu (Kvinkeova) ili jabuku (atraumatska). [12]

Imajući u vidu višestruke koristi od upotrebe atraumatskih igala, još 2005. godine je Američko udruženje za neurologiju (AAN) preporučilo njihovu primenu zbog medicinskih i ekonomskih koristi usled smanjene učestalosti komplikacija. [10,13,14]

Pozicioniranje pacijenta

Ako je osoba koja izvodi proceduru desnoruka, pacijent bi idealno trebalo da je u položaju levog lateralnog dekubitusa. Kičma treba da bude u horizontalnoj ravni, glava u neutralnom položaju, a kolena fletirana. Adekvatno merenje pritiska otvaranja likvora podrazumeva da je ulaz igle u subarahnoidalni prostor u središnjoj liniji kičmenog kanala, koji treba da bude u istom nivou sa glavom pacijenta. Podizanje glave ili postavljanje više od jednog jastuka može artefijalno povećati pritisak otvaranja CST.

LP se može izvesti i u sedećem položaju, što je korisno kod gojaznih pacijenata ili kada se ne meri pritisak (npr. elektivna LP pod sumnjom na neuroinflamaciju), ali se u tom slučaju žrtvuje mogućnost tačne procene intrakranijalnog pritiska. Ako se izvodi na ovaj način, optimalno pozicioniranje podrazumeva da pacijent sedne sa bradom položenom na grudi i stopalima oslonjenim o podlogu, što pomaže da se prošire intervertebralni prostori i olakša izvođenje procedure. [15]

Izvođenje punkcije i merenje otvarajućeg pritiska

Nakon aseptičke pripreme možete se odlučiti za primenu lokalne anestezije (najčešće 1% lidokain). U tom slučaju savetuje se primena što manje količine anestetika intradermalno – efekat je praktično trenutno.

Isppravna tehnika se prepoznaje po pravljenu kožnog mehura. Izbegavajte infiltraciju potkože i dubokih tkiva i primenu velike količine anestetika, jer nema nikakvih dodatnih koristi za pacijenta.

Apertura kroz koju igla treba da prođe do lumbalne cisterne ima oblik dijamanta i okružena je koštanim strukturama. Igla se uvodi u interspinalni prostor pod blagim nagibom prema pupku. Najčešći problem je uzrokovan kontaktom igle i koštane strukture – ili gornje površine spinoznog procesusa L4 ili donje površine spinoznog procesusa L3. Ako je igla napredovala preko 50 mm i potom naiđete na prepreku, verovatno ste u kontaktu sa kostima oko intervertebralnog prostora. Probajte da shvatite trajektoriju, potom izvucite delimično iglu, promenite ugao i ponovo napredujte dok ne osetite „elastičan otpor“ koji daje prolazak kroz ligamentum flavum, imajući u vidu da se isto obično dešava nakon što dve trećine igle bude prošlo kožu. Koju god iglu da koristite, obratite pažnju na to da mandren bude na mestu kada igla napreduje. [7]

Kada je igla dovoljno napredovala, izvucite mandren i čekajte nekoliko sekundi dok CST ne počne da ističe. Ako niste uspeli, vratite mandren i napredujte još nekoliko milimetara unapred. Kada dobijete CST, povežite manometar i izmerite pritisak otvaranja. Distrakcija ili uopšteno razgovor sa pacijentom pomaže da se umani anksioznost i smanji pritisak otvaranja CST. Istraživanja pritiska likvora u opštoj populaciji pokazuju da je prosečna vrednost pritiska otvaranja između 60–200 mmH₂O, iako se vrednosti do 250 mmH₂O tolerišu kod onih sa prekomernom telesnom masom. [4,16] Anksioznost, prekomerna fleksija u kukovima/kolenima i neadekvatan položaj glave su najčešći razlozi lažno povišenog pritiska

CST. Adekvatno merenje pritiska otvaranja likvora je nezaobilazan korak za potvrdu postojanja idiopatske intrakranijalne hipertenzije i evaluaciju drugih poremećaja pritiska i dinamike cerebrospinalne tečnosti (npr. spontane intrakranijalne hipotenzije).

Uzorke možete uzimati samostalno ili vam može pomoći medicinska sestra ili tehničar. Za rutinske mikrobiološke i biohemijske analize dovoljno je po 20 kapi (oko 2 ml) likvora u odgovarajuće bočice. Za citologiju je potrebno najmanje 5 ml. Za specijalizovane testove (PCR, ACE, laktat itd.) priprema se posebna epruveta, a često se uzima i paralelni uzorak krvi (Tabela 2). Repozicioniranje mandrena je obavezno pre evakuacije igle. Ovaj manevar smanjuje incidenciju postpunkcione glavobolje, a opisani su i slučajevi hernijacije nervnih korenova. [17,18] Nakon što je igla depasirana, postavljaju se sterilne gaze preko mesta punkcije.

Ako niste uspeli da dobijete likvor
U slučaju neuspešne punkcije, potrebno je ponovo proceniti poziciju pacijenta i ugao ulaska igle. Ako ste nesigurni, razmotrite pomoć kolege koji ima više iskustva! Nizak pritisak ili hiperviskozitet CST (meningealna karcinomatosa, tuberkulozni meningitis) mogu značiti da likvor neće isticati i pored činjenice da je igla u adekvatnom prostoru. Aspiracija CST se nikada ne preporučuje zbog rizika od povrede kičmene moždine. U slučaju neophodnosti izvođenja procedure kod pacijenta sa izmenjenom anatomijom, razmotriti mogućnost ultrazvučno navođene LP. Ultrazvučna identifikacija intervertebralnog prostora bi trebalo da postane rutinska u svakodnevnoj praksi, naročito nakon što su brojne studije pokazale odličan uspeh i snižen rizik od komplikacija. [19]

Tabela 2 – Najčešće analize likvora i prateći zahtevi

TEST	SVRHA	POTREBNA ZAPREMINA	ODELJENJE/ LABORATORIJA	DODATNE NAPOMENE
MIKRO-BIOLOGIJA	Čelijski broj, kultura i osetljivost	≈ 2 ml	Mikrobiologija	Sterilna epruveta
BIOHEMIJA	Proteini, glukoza	≈ 2 ml	Biohemija	Uzeti paralelni uzorak krvi za upoređivanje
IZOELEKTRIČNO FOKUSIRANJE	Dijagnostika neuroinflamatornih oboljenja	≈ 2 ml	Imunologija	Uzeti paralelni serumski uzorak
CITOLOGIJA (SEDIMENT)	Dijagnostika malignog meningitisa	≥ 5 ml	Patohistologija	Brz transport
PROTOČNA CITOMETRIJA	CNS limfom	≈ 2 ml	Hematologija	Potrebna prethodna najava laboratoriji
PCR/MULTIPLEKS PANEL	Virusne (i bakterijske) infekcije CNS-a	≈ 2 ml	Virusologija	Sterilna epruveta
SPECIFIČNA ANTITELA U CST	Autoimuni/paraneoplastički encefalitis, neuroborelijoza, neurosifilis	≈ 2 ml	Imunologija/virusologija	Uzeti paralelni uzorak krvi
ARB/ TBC PCR/ KULTURA	Tuberkulozni meningitis	≈ 10–15 ml	Specijalizovane laboratorije	Veliki volumen CST, sterilna epruveta
NEURODEGENERATIVNI BIOMARKERI (Aβ42, Aβ40, t-tau, p-tau)	Alchajmerova bolest	≈ 2 ml	Specijalizovane laboratorije	Polipropilenska epruveta; uzorak čuvati na -80°C

Nakon zahvata
Na mesto uboda stavlja se sterilna gaza. Pacijent se može mobilisati prema osećaju, bez potrebe za produženim ležanjem. Preporučuje se unos dovoljne količine tečnosti tokom naredna 24 sata. U slučaju postpunkcione glavobolje savetuje se mirovanje u ležećem položaju i simptomatska terapija (NSAIL, paracetamol, kofein). Produženo mirovanje i profilaktična intravenska hidracija nisu dokazano efikasni u prevenciji glavobolje. [20]

Komplikacije
Najčešća komplikacija LP je postpunkciona glavobolja, čija incidencija varira od 10–40% u publikovanim studijama. [10] Njena ključna klinička karakteristika je posturalna komponenta – početak je obično nekoliko minuta nakon što se pacijent uspravi, i isto tako se ublažava ili prestaje nekoliko minuta nakon zauzimanja ležećeg položaja. [21] Faktori rizika uključuju starost (češća je u mlađoj populaciji), ženski pol i prisustvo glavobolje pre same procedure. [21]

Volumen uzorkovanog likvora nije faktor rizika, i sama patofiziologija postpunkcione glavobolje se više povezuje sa smanjenom komplijansom spinalnog kompartmana nego sa količinom CST iz napravljenog traumatskog otvora na duri mater. [22] Simptomi se uobičajeno razvijaju unutar 24 sata i prirodnim tokom obično iščežavaju za oko desetak dana. Glavobolja je tipično difuzna ili bitemporalna, i može biti praćena mučninom, povraćanjem, tinitusom, fotofobijom ili ukočenim vratom. Nizak pritisak može dovesti do dvoslika usled is-tezanja IV ili VI kranijalnog živca. [23]

Obilje dokaza ukazuje na to da je glavni faktor kojim se može uticati na pojavu glavobolje prečnik igle koja se koristi – incidencija glavobolje može biti čak do 70% ako je igla prečnika 16–19G, 40% za igle od 20–22G, i 12% za tanke igle između 24–27G. [24] Usmeravanje zakošenog otvora igle na način da bude paralelan sa vlaknima dure koja su orijentisana kraniokaudalno redukuje učestalost glavobolje. Ovo je naravno slučaj sa klasičnim iglama i irelevantno ukoliko se koriste atraumatske igle kod kojih je otvor pozicioniran bočno. [10] Deplasiranje igle bez prethodnog repositioniranja mandrena povećava rizik, pretpostavlja se zbog hernijacije arahnoidne koja sprečava adekvatno zatvaranje duralnog defekta. [17]

Kohrejnova metaanaliza nije utvrdila korist od produženog ležanja ili intravenske nadoknade tečnosti nakon procedure u prevenciji postpunkcione glavobolje. [20] Ipak, u slučaju razvoja ove komplikacije, prva konzervativna mera je mirovanje u ležećem položaju, oralna ili parenteralna hidracija i simptomatska terapija analgeticima i/ili antiemetičima. Dokazi postoje i za primenu teofilina i kofeina, ali definitivno rešavanje može zahtevati proceduru krvne zacrpe. [25] Idealno vreme za ovu intervenciju zahteva

kliničko rezonovanje – prirodan tok glavobolje je rezolucija unutar 10–14 dana, takoda se intervencija može odlagati ukoliko simptomi nisu onesposobljavajući. Ipak, procedura krvne zacrpe je efikasna i veoma brzo dovodi do rezolucije simptoma. [26] Iako se obično smatra da pravi tamponadu kojom se zatvara otvor na duri, ispravnije bi bilo shvatanje da se povećava komplijansa spinalnog kompartmana. [22] Profilaktičko sprovođenje krvne zacrpe nije pokazalo efekat u redukciji učestalosti postpunkcione glavobolje i ne preporučuje se rutinski. [26]

Ostale potencijalno ozbiljne komplikacije stanja niskog pritiska likvora, poput tromboze kortikalnih vena i venskih sinusa, i sindroma reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije, su veoma retke. Mogu se prezentovati perzistentnom glavoboljom koja se pogoršava, i zahtevaju posebne neurovizuelizacije pregleda za dijagnostiku. [27,28]

Transtentorijalna moždana hernijacija je najozbiljnija i potencijalno fatalna komplikacija kojoj po pravilu prethodi lateralno pomeranje struktura moždanog stabla – scenario u kom po pravilu postoji ekspanzivna strukturalna intrakranijalna lezija. [29] Opservacione studije kod pacijenata sa suspektim meningitisom ukazuju na to da je LP bez prethodnog neuroimidžinga sigurna kod pacijenata sa očuvanim stanjem svesti koji nemaju fokalni neurološki deficit i nisu imunosuprimirani. [2]

Teška trombocitopenija, poremećaji koagulacije ili antikoagulantna terapija predstavljaju kontraindikacije za lumbalnu punkciju, iako se postupak može izvesti bezbedno pri broju trombocita $50 \times 10^9/L$ ili višem. [30] Terapija aspirinom nije povezana sa povećanim rizikom krvarenja pri spinalnim anesteziološkim intervencijama, ali za klopido-grel i druge GP IIa/IIIb antagoniste nema

dovoljno podataka; smernice za spinalne anesteziološke procedure savetuju izbegavanje zahvata dok se funkcija trombocita ne oporavi. [31,32] Varfarin treba prekinuti 5–7 dana pre zahvata, a INR treba da bude $<1,2$; niskomolekularni heparini se mogu koristiti uz oprez, ali terapijske doze treba prekinuti 24 sata pre spinalnih procedura, a profilaktičke doze izbegavati u roku od 12 sati pre zahvata. [32]

Zaključak

Lumbalna punkcija ostaje nezamenjiva metoda u svakodnevnom radu jednog neurologa: uz pravilnu selekciju pacijenata, standardizovanu aseptičnu tehniku, preferencijalnu upotrebu užih ili atraumatskih igala, precizno merenje pritiska otvaranja likvora u ležećem položaju i uredno rukovanje uzorcima, postupak je brz i bezbedan. Ultrazvučno navođenje dodatno podiže uspešnost u slučaju nestandardne anatomije pacijenta, dok se najčešća komplikacija – postpunkciona glavobolja – u većini slučajeva zbrinjava konzervativno, a po potrebi efikasno rešava krvnom zacrpom. Pravovremeno prepoznavanje komplikacija i indikacija za neuroimidžing svodi rizik retkih ali ozbiljnih događaja na minimum. Primena ovih principa direktno poboljšava dijagnostiku i ubrzava adekvatno lečenje.

Literatura

- Pearce JM. Walter Essex Wynter, Quincke, and lumbar puncture. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1994;57(2):179.
- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N. Engl. J. Med*. 2001;345(24):1727–33.
- Kneen R, Solomon T, Appleton R. The role of lumbar puncture in suspected CNS infection—a disappearing skill? *Arch. Dis. Child*. 2002;87(3):181–3.
- Fishman RA. *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992.1–30,40–50.
- Levins FA. Accuracy of placement of extradural needles in the L3–4 interspace using palpation of the iliac crests (Tuffier's line). *Br. J. Anaesth*. 1991;66(3):381–2.
- Chakraverty R, Pynsent P, Isaacs K. Which spinal levels are identified by the iliac crests? *J. Anat*. 2007;210(2):232–6.
- Hogan QH. Epidural anatomy: new observations. *Can. J. Anaesth*. 1998;45(5 Pt 2):R40–8.
- Sato S, Sukeiyuki S, Dan K. Human skin flora as a potential source of epidural abscess. *Anesthesiology*. 1996;85(6):1276–82.

- Scott M, Stones J, Payne N. Antiseptic solutions for central neuraxial blockade: which concentration of chlorhexidine in alcohol should we use? *Br. J. Anaesth*. 2009;103(3):456.
- Armon C, Evans RW. Prevention of post-lumbar puncture headaches (AAN practice advisory/addendum). *Neurology*. 2005;65(4):510–2.
- Straus SE, Thorpe KE, Holroyd-Leduc J. How do I perform a lumbar puncture and analyze the results to diagnose bacterial meningitis? *JAMA*. 2006;296(16):2012–22.
- Hatfalvi BI. The dynamics of post-spinal headache. *Headache*. 1983;23(2):66–9.
- Tung CE. Residents' attitudes and use of the atraumatic lumbar puncture needle. *Neurology*. 2013;80(17):e180–e182.
- Dakka Y, Warra N, Albadareen RJ, Jankowski M, Silver B. Headache rate after diagnostic lumbar puncture at a single tertiary care hospital. *Neurology*. 2011;77(1):71–4.
- Sandoval M, Shestak W, Sturmman K, Hsu C. Optimal patient position for lumbar puncture, measured by ultrasonography. *Emerg Radiol*. 2004;10(4):179–81.
- Corbett JJ, Mehta MP. Cerebrospinal fluid pressure in normal obese subjects and patients with pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1983;33(10):1386–8.
- Strupp M, Brandt T, Müller A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: prospective study of 600 patients. *J. Neurol*. 1998;245(9):589–92.
- Siddiqi TS, Buchheit WA. Herniated nerve root as a complication of spinal tap: case report. *J. Neurosurg*. 1982;56(4):565–6.
- Shaikh F, Brzezinski J, Alexander S, et al. Ultrasound imaging for lumbar punctures and epidural catheterisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f1720.
- Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Muñoz L, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013;(7):CD009199.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):9–160.
- Levine DN, Rapalino O. The pathophysiology of lumbar puncture headache. *J. Neurol. Sci*. 2001;192(1–2):1–8.
- Thomke F, Mika-Grüttner A, Visbeck A, Brühl K. Risk of abducens palsy after diagnostic lumbar puncture. *Neurology*. 2000;54(3):768–9.
- Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth*. 2003;91(5):718–29.
- Bezov D, Ashina S, Lipton R. Post-dural puncture headache: Part II—prevention, management, and prognosis. *Headache*. 2010;50(9):1482–98.
- Boonmak P, Boonmak S. Epidural blood patching for preventing and treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010;(1):CD001791.
- Laverse E, Cader S, de Silva R, et al. Subdural hygroma after post-dural puncture headache treated with an epidural blood patch. *Case Rep. Med*. 2013;2013:701264.
- Schievink WJ, Maya MM, Chow W, Louy C. Reversible cerebral vasoconstriction in spontaneous intracranial hypotension. *Headache*. 2007;47(2):284–7.
- Fisher CM. Brain herniation: a revision of classical concepts. *Can. J. Neurol. Sci*. 1995;22(2):83–91.
- British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br. J. Haematol*. 2003;122(1):10–23.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth. Analg*. 1995;80(2):303–9.
- Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT. Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 2006;27(3):468–70.

OGLAS

Er-Kim



Er-Kim je globalna farmaceutska i biotehnološka kompanija sa sedištem u Istanbulu, u Turskoj, osnovana 1981. godine, čiji je cilj da zemljama u razvoju EMEA regiona omogućiti dostupnost i ubrzano uvođenje savremenih terapijskih opcija putem ključnih partnerstava sa najinovativnijim globalnim farmaceutskim i biotehnološkim kompanijama. U želji da pacijentima u EMEA regionu obezbedi pristup inovacijama istovremeno kada i pacijentima u Sjedinjenim Američkim Državama i Zapadnoj Evropi, Er-Kim usko sarađuje sa lokalnim medicinskim stručnim udruženjima, regulatornim telima i fondovima kako bi podržao dugoročno održivi razvoj lokalnih sistema dijagnostike i terapije.

Do sada, Er-Kim ima iza sebe preko 40 strateških partnerstava sa globalnim farmaceutskim i biotehnološkim kompanijama i više od 70 uspešno lansiranih terapijskih opcija.



Er-Kim i neurologija

U fokusu Er-Kima je i rešavanje značajnih nezadovoljenih potreba u oblasti neurologije, zbog čega kompanijski portfolio obuhvata terapije za niz neuroloških i neuro-metaboličkih bolesti, uključujući: multiplu sklerozu, retke epilepsije, narkolepsiju i poremećaje spavanja, metahromatsku leukodistrofiju, cerebralnu paralizu i druge složene neurološke poremećaje.

Er-Kim u Srbiji

Prisustvo u Srbiji je integralni deo korporativne misije – borbe protiv globalnih nejednakosti u pristupu savremenim terapijama.

Er-Kim je u Srbiji prisutan preko registrovane kompanije koja posluje kao posvećeni komercijalni predstavnik svojih međunarodnih partnera, sa ciljem da postane jedan od ključnih aktera na domaćem farmaceutskom tržištu.

Er-Kim upravlja celokupnim procesom komercijalizacije – od inicijalnih regulatornih odobrenja do pristupa tržištu – čime olakšava ulazak specijalizovanih terapija na srpsko tržište. Na taj način je pacijentima u Srbiji omogućen pristup najsavremenijim terapijskim opcijama koje im inače ne bi bile dostupne.

NAJAVA

Beograd u epicentru novih neuroimunoloških saznanja

Datum: 6–7. novembar 2025.

Mesto održavanja: Beograd, Srbija



Beograd će u novembru 2025. godine biti domaćin dva izuzetno važna događaja u oblasti neuroimunologije. Tokom dva uzastopna dana, 6. i 7. novembra, u Sava centru biće održani ParadigMS regionalni MS simpozijum i Treća godišnja konferencija Udruženja neuroimunologa Srbije.

Ovi skupovi predstavljaju jedinstvenu priliku da se na jednom mestu okupe vodeći domaći i međunarodni stručnjaci, razmene najnovija znanja i iskustva, ali i da se kroz interaktivne diskusije i prikaze iz prakse obezbede smernice za unapređenje svakodnevne kliničke prakse. Poseban akcenat biće stavljen na **multiplu sklerozu, neuromijelitis optika** i **spektar bolesti**



(NMOSD) i bolest povezanu sa antitela na mijelinski oligodendrocitni glikoprotein (MOGAD), kao i na izazove sa kojima se kliničari svakodnevno susreću u dijagnostici i lečenju ovih pacijenata.

Organizacija ovih događaja svedoči o kontinuiranoj posvećenosti stručne zajednice razvoju neuroimunologije u Srbiji i regionu. Na ovaj način želimo da podstaknemo saradnju, edukaciju i inovativan pristup, sa krajnjim ciljem da naši pacijenti imaju koristi od najnovijih naučnih saznanja i standarda terapije.

Broj mesta na oba skupa je ograničen, te se učesnici pozivaju da se registruju na vreme i na taj način obezbede svoje učešće u ovim važnim stručnim događajima. Sve informacije o prijavi i registraciji dostupne su na sajtu: www.neuroims.org.

Nikola Momčilović,
Klinika za neurologiju UKCS, Beograd

NAJAVA

XXI kongres Društva neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem**Datum:** 11–14. decembar 2025.**Mesto održavanja:** Novi Sad, Srbija

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

Zadovoljstvo nam je da vas pozdravimo i pozovemo na XXI Nacionalni kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, koji će se održati u periodu od 11. do 14. decembra 2025. godine u Novom Sadu. Ovogodišnji skup biće mesto razmene znanja, iskustva i zajedničke posvećenosti unapređenju neurološke službe u našoj zemlji i šire. Nastao kao rezultat dugotrajnih i pažljivo vođenih priprema, predstavlja logičan nastavak bogate tradicije prethod-

nih dvadeset kongresa, sa ciljem da okupi stručnjake iz Srbije i inostranstva, kao i da pruži savremenu platformu za interaktivnu diskusiju o aktuelnim novinama i dostignućima iz oblasti neurologije, graničnih i interdisciplinarnih područja. U izazovnom vremenu ubrzanog razvoja neuroloških nauka, kontinuirana edukacija i profesionalno umrežavanje čine ključne temelje kvalitetnog i savremenog kliničkog rada, a kongres nam pruža priliku da zajednički razmotrimo savremene dijagnostičke i terapijske pristupe, predstavimo rezultate najnovijih istraživanja i učvrstimo saradnju unutar naše struke.

Ovogodišnji program osmišljen je sa ciljem da ponudi ravnotežu između najaktuelnijih tema iz neurologije, uz osvrt na pojedine interdisciplinarnosti oblasti. Tokom trajanja kongresa, u okviru devet edukativnih kurseva, akcenat će biti na lečenju hroničnih neuroloških stanja, dok će glavne teme dvostruko većeg broja mini-simpozijuma obuhvatiti aktuelnosti u dijagnostičkim kriterijumima i terapijskom pristupu određenim neurološkim bolestima, uz interdisciplinarnu saradnju i aktivno učešće neurohirurga, radiologa, kardiologa i drugih neurologiji bliskih specijalističkih grana. Predavanja u okviru plenarne sesije posvećena su tajnama krvnih sudova mozga, predsednički simpozijum će obuhvatiti savremene teme iz domena tumora mozga, dok će se trećeg dana kongresa u okviru plenarne sesije čuti novine u oblasti neurologije u zemljama regiona Zapadnog Balkana.

Posebno nas raduje što ovaj kongres postaje prostor afirmacije kolega na početku karijere kroz Turnir mladih neurologa, koji već prerasta u novu tradiciju i koji zasluhuje da se razvija i traje. Novina od ove godine jeste mini-simpozijum u formi panel diskusije o izazovima zbrinjavanja neuroloških

pacijenata u sekundarnim zdravstvenim ustanovama, kao i praktični *hands-on* kursevi iz neurosonologije, neurofiziologije i palijativnog zbrinjavanja neuroloških bolesnika. Nezamenjiv deo skupa čini i saradnja sa farmaceutskom industrijom, koja će kroz prateći program i satelitske simpozijume podeliti sa nama svoja najnovija dostignuća i inovacije u terapijskim pristupima.

Mesto održavanja ovogodišnjeg skupa je Kongresni centar „Master” u Novom Sadu, a u tehničkoj organizaciji Klinike za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine i pod pokroviteljstvom Društva neurologa Srbije. Zvanični jezici kongresa su srpski i engleski.

Kongres je akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije (broj akreditacije: A-1-1145/25). Prijava za Kongres i slanje sažetka se može izvršiti preko veb-sajta www.drustvoneurologasrbije.org, gde se mogu pronaći i sve detaljnije informacije.

U ime Klinike za neurologiju UKCV i Društva neurologa Srbije, svim delegatima želim uspešno učešće na Kongresu i prijatan boravak u Novom Sadu. Dobro došli!

Željko Živanović,
Predsednik Organizacionog odbora Kongresa

Više informacija možete pročitati na:
www.drustvoneurologasrbije.org
www.neuroKME.org

 **Pronađi nas na Facebook-u**

<http://www.facebook.com/drustvoneurologasrbije.dns>

