

# Reetina periflebiit ja selle patogeneetilised seosed hulgiskleroosiga

Kaarel Kree<sup>1</sup>, Reili Rebane<sup>2</sup>, Kalev Nõupuu<sup>1</sup>, Kuldar Kaljurand<sup>1</sup>, Helene Kohv<sup>3</sup>, Kadi Lukats<sup>3</sup>, Jüri Hirmo<sup>4</sup>, Malle Alilender<sup>5</sup>, Janek Vilisaar<sup>6</sup>

Artiklis on antud ülevaade reetina periflebiidist (RP) hulgiskleroosi ehk multiipelskleroosi (MS) korral. Kuigi RP esinemist osal MSi-haigetel on täheldatud aastakümneid, on nende seisundite patogeneetiline seos kirjanduses vähe kajastamist leidnud. Siiani ei ole suuresti teada, millised põletikulised mehhanismid põhjustavad RPd. MS on heterogeense immuunmehhanismiga kesknärvisüsteemi demüeliniseeriv haigus, mille kolded arenevad tüüpiliselt veenide ümber. MSi korral esinev põletikuline protsess on vahendatud nii rakulise kui ka humoraalse immuunsuse poolt, mis erinevatel haigetel võivad olla erineva osakaaluga. Arvestades uuemaid teadmisi, võib RP osutada kliiniliseks markeriks, mis kirjeldab MSi-patsientide ühe alarühma immuunpatoloogilist fenotüüpi ning võib tulevikus abistada ravivalikute tegemisel.

## REETINA PERIFLEBIIDI OLEMUS JA ESINEMINE

Reetina periflebiit (RP) on reetina vaskuliidi alavorm, mis on ägenemistega kulgev reetina veene ja nende ümber olevat kude haarav krooniline põletik. RP võib progresseeruda oklusiivseks vaskuliidiks, põhjustades ulatuslikku reetina isheemiat, reetina neovaskularisatsiooni ja reetina irdumist (1).

Kliiniliselt on oluline vahet teha, kas vaskuliit haarab peamiselt artereid või veene, sest see aitab vaskuliidi tekkepõhjuseid paremini mõista. Nii väljendub süsteemsetest sidekoehaigustest tingitud reetina vaskuliit eelkõige arterite/arterioolide põletikuna, samas kui näiteks MSi, tuberkuloosi ja sarkoidoosi korral väljendub vaskuliit pigem veenide ja veeniümbruse põletikuna. RP võib esineda veel idiopaatilise parsplaniidi, Behceti tõve, Ealesi tõve ning HIV-infektsiooni korral (1).

Kirjanduses kohtab erinevaid termineid RP kirjeldamisel, kusjuures vahel arvatakse see uveiidi osaks. MSi kontekstis räägitakse RPst sageli koos soonkesta põletiku ehk uveiidiga, sest sellega kaasnevad võivad esineda perivenoossed eksudaadid (*retinal perivenous sheathing*) (2). Uveiidi esinemisageduseks MSi-patsientidel hinnatakse 0,65–36,7% (suuri uuringuid arvestades on vahemik 0,9–1,7%) (3).

MSi korral esineb valdavalt intermediaarne uveiid (3, 4). 2017. aastal tehtud retrospektiivses uuringus hindasid Ness jt (5) intermediaarse uveiidi tekkepõhjuseid ja kliinilist pilti ning leiti, et suuresti oli tegemist idiopaatilise etioloogiaga, kuid samas esines 19,5%-l intermediaarse uveiidiga patsientidel MS. Statistiliselt korreleerus nii RP kui ka nägemisnärvide neuroidiid esinemine MSi-patsientidel intermediaarse uveiidi esinemisega (5).

RP esinemissagedus MSi korral jääb vahemikku 5–36% (6–8). Mõned autorid selgitavad MSi korral esineva RP väiksemat esinemisagedust immuunsüsteemile toimiva MSi kulgu moduleeriva raviga, mis võib kliinilist pilti mõjutada ning põletikku vähendada (7, 9).

## REETINA PERIFLEBIIDI KLIINILINE LEID JA DIAGNOOSIMINE

Reetina periflebiidi sümptomid on varieeruvad. Sõltuvalt põletiku raskusest võivad haiged kaevata hõljumite, halvenenud nägemisteravuse ja vaatevälja ahenemise üle, mis võivad olla üheks silmaarsti poole pöördumise põhjuseks. Samas ei pruugi kerge põletiku korral kaebusi esineda või on need niivõrd vähesed, et patsient ei pöördu silmaarsti vastuvõtule (10).

RP diagnoosimine toimub kliiniliselt silmapõhja vaatlusel, kus põletikuliste

Eesti Arst 2021;  
100(11):615–619

Saabunud toimetusse:  
25.03.2021  
Avaldamiseks vastu võetud:  
18.08.2021  
Avaldatud internetis:  
26.11.2021

<sup>1</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi silmakliinik,

<sup>2</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla silmakliinik,

<sup>3</sup> Tartu Ülikooli arstiteadusüliõpilane,

<sup>4</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi radioloogiakliinik,

<sup>5</sup> Ida-Tallinna Keskhaigla neuroloogiakeskus,

<sup>6</sup> Tartu Ülikooli Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:  
Kaarel Kree  
kaarel.kree@kliinikum.ee

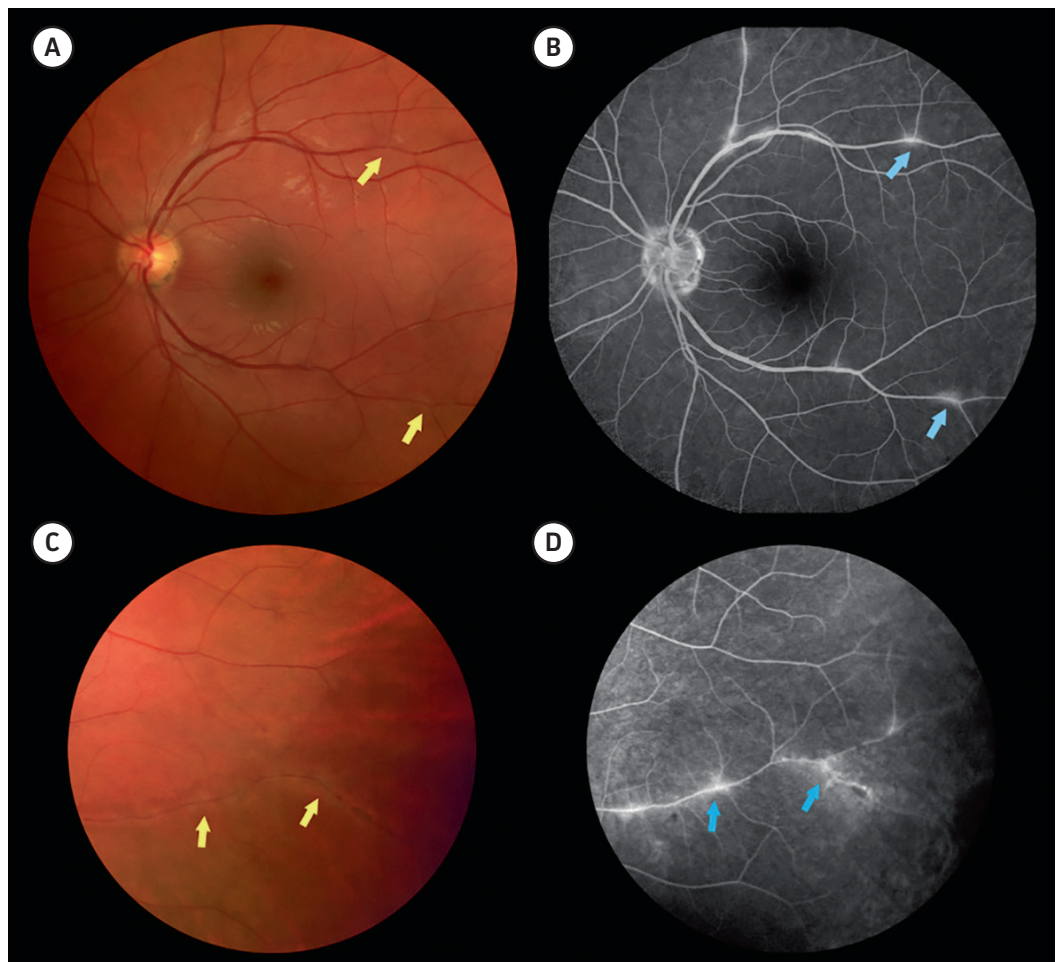
Võtmesõnad:  
reetina periflebiit,  
reetina vaskuliit, uveiid,  
hulgiskleroos, sclerosis multiplex

veenide ümber on näha valkjaid eksudaate. Veresoone seina leket aitab kinnitada silmapõhja fluorestsiiangiograafia (FAG), kus on näha veenisiseselt süstitava fluorestsiiini leket ning signaali fokaalset või difuusset kogunemist kahjustunud veresoone ümber (1) (vt joonis 1). FAG on oluliselt tundlikum uuring vaskuliidi diagnoosimisel kui kliiniline silmapõhja vaatlus, mistõttu vähimagi kliinilise kahtluse korral tuleks patsiendile teha FAG-uuring.

Histoloogiliselt on kirjeldatud MSi-patsientidel esineva RP korral segmentaarset perivenoosset lümfoplasmaatsütaarset infiltraati. Ühes vähestest silmade *post mortem* uuringutest, kus hinnati 47 MSiga patsiendi silmi, leiti 4 juhul (7 silmal) reetina periflebiit, nendest 3 juhul esines samal ajal

ka kesknärvisüsteemi (KNS) periflebiit ja ühel juhul KNSi leptomeningiit, mis võib viidata RP ja MSi seosele (11). Greeni jt 2010. aastal (12) avaldatud uuringus, kus hinnati MSi-puhuseid reetina muutusi ja histoloogilist leidu, on näidatud, et reetina veenide ümber olevat rakulist infiltraati esines ägenemistega kulgeva ja sekundaarselt progresseeruva kuluga MSi vormide korral 29%-l juhtudest. Samas primaarselt progresseeruva MSi korral esines RP-le iseloomulikku infiltraati 5%-l juhtudest.

Perivaskulaarselt esinevad põletikurakud olid peamiselt mononukleaarsed, neist valdav osa olid lümfotsütaarsed. Mononukleaarseid rakke kirjeldati MSi korral hajusalt reetina närvikiudude kihis (RNFL – *retinal nerve fibre layer*) ja ganglionirakkude kihis



**Joonis 1.** Silmapõhja värvifotod (A ja C) ja vastava piirkonna fluorestsiiangiograafia (FAG) uuringu fotod (B ja D) 33aastasel naispatsiendil, kellel on diagnoositud hulgiskleroosi ägenemistega vorm 9 aastat tagasi. Värvifotol on reetina veresoone ümber nähtavad valkjad eksudaadid (kollase noolega märgitud). Värvifotole vastavas piirkonnas esineb FAG-uuringul värvaine leke veresoone ümber (sinise noolega märgitud). Selline silmapõhja leid esines asümptomaatilisesena mõlemas silmas.

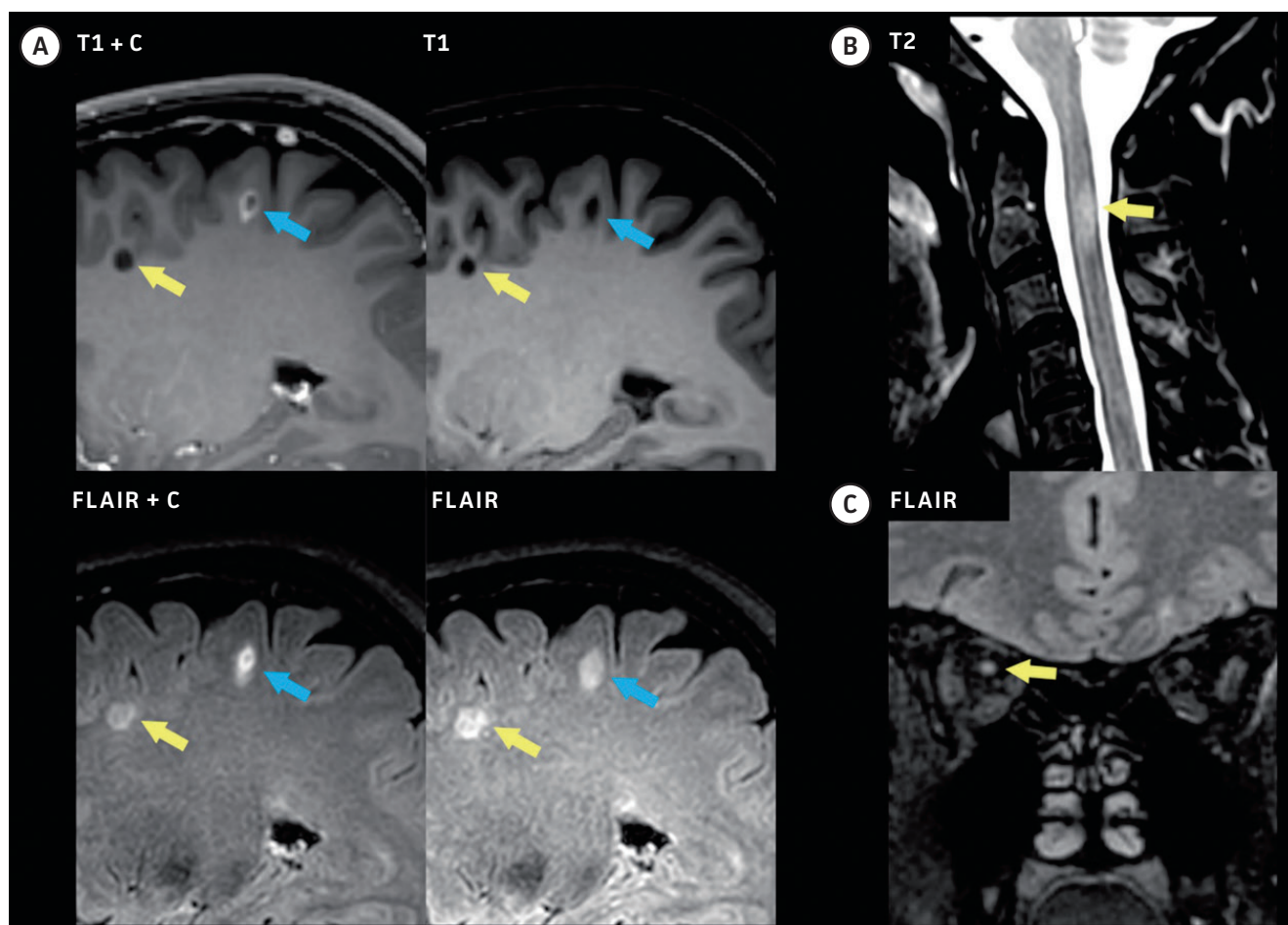
(GCL – *ganglion cell layer*) 12%-l juhtudest (12). Viidatud uuringus näidati, et 79% MSi-patsientide silmades esines reetina atroofia (RNFLi ja GCLi õhenemine).

### REETINA PERIFLEBIIDI SEOSD HULGISKLEROOSIGA

MS on kesknärvisüsteemi krooniline demüeliniseeriv haigus, mille korral arenevad nii pea- kui ka seljaajus eri ajal ja paikmetes põletikulised kolded (13) (vt joonis 2). MS ei ole pelgalt aju valgeainet haarav haigus, nagu on aastakümneid arvatud, vaid MSi kolded tekivad ka aju hallaines, sh ajukooses. Kollete teke aju veenide/veenulite ümber on

üheks tunnuseks, mis muu hulgas eristab MSi teistest KNSi demüeliniseerivatest haigustest.

MSi kliiniline pilt ja ägenemiste tekkimine varieerub suuresti ja sõltub muu hulgas kollete asukohast ajus. Haigusprotsessi haaratust ja aktiivsust aitab täpsustada aju magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring, kus aktiivsed kolded kontrasteeruvad, mis näitab vere-aju barjääri läbilaskvuse häiret neis piirkondades. Samas puuduvad praegu kliinilised markerid, mis võimaldaks hinnata iga patsiendi immuunvastuse eripära, et seda arvestada näiteks MSi ravis kasutatavate erinevate ravivalikute seisukohast.



**Joonis 2.** Joonisel 1 näidatud silmapõhja uuringust 24 tunni jooksul samal patsiendil tehtud tugeva väljaga (3T) pea ja lülisamba kaelaosa magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring. Kuigi kliiniliselt hulgiskleroosi ägenemist haigel ei esinenud, on vasakul frontaalsel subkortikaalsel näha intensiivse T2-signaaliga kolle, mis ringjalt kontrasteerub (märgitud sinise noolega joonisel 2A). See kontrasteerumine on põhjustatud veenisisese manustatud kontrastaine (gadoliiniumi) lekkest läbi hematoentsefaalbarjääri. Teisi kontrasteeruvaid koldeid uuringul ei esine (mitteaktiivsed kolded on märgitud kollase noolega). Hulgaliselt T2-koldeid võis leida mõlemal pool subkortikaalsel, jukstakortikaalsel, üksikuid koldeid leidus kortikaalsel (ei ole näidatud). Üksik mittekontrasteeruv kolle (joonis 2B) on nähtav seljaaju kaelaosas C2-kõrgusel ja paremas nägemisnärvis retrobulbaarsel eelnevalt põetud parema nägemisnärvi neuroidi järel (joonis 2C).



MSi-haigete silmapõhja leid peegeldab mitmest eri aspektist MSi korral esinevaid patoloogilisi muutusi (neuronite kahjustus, perivenulaarne põletik, gliosis, aktiveeritud mikroglia). Üheks oluliseks MSi haigustunnuseks lisaks koldelisele põletikule on neuronite kahjustus ja aksonite degeneratsioon, mille vasteks silmapõhjas on optilise koherentse tomograafi (OCT – *optical coherence tomography*) abil hinnatavad RNFLi ja GCLi õhenemine (14).

Kui kahe kihi – RNFLi ja GCLi – paksuse hindamine MSi korral on jõudnud juba praktikasse, siis silmapõhjas leida võivat põletikulist aktiivsust näiteks RP või uveidi näol praegu patsientide käsitlemisel ei arvestata. Samas on viimaste aastakümnete jooksul kogunenud viiteid, et nii kesknärvisüsteemis kui ka silmapõhjas võib olla tegemist sarnase põletikulise protsessiga. Kuigi reetinas normipuhuselt puuduvad müeliniseerunud närvikiud, on sõltumata müeliini esinemisest silmapõhjas RP korral haigusprotsess sarnane. Samuti nagu MSi korral esineb vere-aju barjääri häire ja põletikurakkude (valdavalt T- ja B-rakud ja monotsütaarse rea rakud) migreerumine ajukoosse, toimub sarnane protsess koos vere-reetina barjääri häirega silmapõhjas. Kuigi müeliinivalkude epitoope on MSi korral peetud peamisteks antigeenseteks sihtmärkideks, võib MSi-puhune immuunvastus olla suunatud ka teiste autoantigeenide vastu (15).

RP korral esinev põletik silmapõhjas võib enam korreleeruda aju hallaines esinevate muutustega, kuna reetina perivaskulaarne ruum vastab koeliselt pigem hallainele. Seetõttu tasuks haigusmehhanismide seisukohast täpsemad paralleele otsida aju hallainet haaravate põletikuliste muutustega ja RP võiks hästi peegeldada aju perivaskulaarses ruumis asetleidvat põletikulist protsessi. RP korral, mille kaudu reetina kahjustus võib olla vahendatud, on näidatud markantsemat närvikiudude kihi õhenemist ja ajuatroofiat (7).

MSi-patsientidel, kel esineb RP, on leitud mitmeid teisi seoseid MSi haigustunnuste ja aktiivsusega. Näiteks olid MSi korral esinev RP ja aksonaalne degeneratsioon seotud MSi ägenemiste suurema arvuga (16). Ka on leitud, et RPga MSi-patsientidel olid lisaks suuremale haiguse aktiivsusele ka suuremad MSi kolded ja nende maht (7). RP esinemist MSi-patsientidel on kirjeldatud enam MSi progresseeruvate vormide korral,

kuid samas MSi remissioonis RP puudus (8). On autoreid, kes pakuvad, et RPd võiks pidada MSiga seotud KNSi nn täiendavaks kahjustuskoldeks ning edasises teadustöös võiks võimalikele seostele enam tähelepanu pöörata (10).

Uudse leiuna võib MSi-patsientidel kohata põletikulisi koldeid mitte ainult aju parenhüümis, vaid ka ajukestadel ehk meningidel, mida on näidatud tugeva väljaga (3T) tehtud MRT leiu alusel umbes 25%-l MSi-patsientidest (17). Nimetatud kolded kujutavad endast lümfoidrakkude kogumikke, milles on valdavaks B- ja plasmarakud, aga ka T-rakud, stroomarakud jt, moodustades nn tertsiarseid lümfoidorganeid (TLOsid). On alust arvata, et TLOd on seotud humoraalse immuunvastusega ja sealhulgas MSi-puhuse oligoklonaalse aktivatsiooniga. Meningeaalsed kolded võivad vahetult olla seotud MSi koldeliste muutustega ajukooses, eespool mainitud neuronaalse kahjustusega ja seeläbi MSi progresseerumisega.

Huvipakkuva aspektina tekivad meningeaalsed TLOd samuti meningeaalsete veresoonte ümber ja võivad MSi-patsientidel olla peale ajukoe ja silmapõhja seotud veresoonte süsteemse haaratusega. Need tähelepanekud võivad viidata sel MSi-patsientide alarühmal ühistele antigeensetele märklaudadele sooneseinas, mis vajaksid täpsustamist.

## KOKKUVÕTE

Demüeliniseeriva haiguse korral võib silmapõhja hindamine põletikuliste muutuste suhtes (lisaks OCT-leiule) anda täiendavat infot diagnoosi ja haigusmehhanismide kohta. Arvatakse, et RP esinemine võib olla nii MSi põletikulise aktiivsuse marker kui ka prognostiline marker MSi kulu hindamisel. Kuna RP diagnoosimine on suhteliselt odav ja käepärane, võib see osutada üheks MSi subfenotüübi kliiniliseks markeriks, mis kirjeldab veresoonte haaratust ka muudes paikmetes. Vajalikud on edasised uuringud, et hinnata täpsemalt RP esinemist, selle tähtsust haiguse fenotüübi seisukohast ja MSi aktiivsuse markerina. Lisaks on vaja täpsustada immuunmehhanismide aspekte RP kujunemisel ning võimalikku seost MSi-puhuste leptomeningeaalsete kolletega.

---

## AUTORITE VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoritel puudub huvide konflikt. Artikliga seotud uuringu tegemist on toetanud Eesti Teadusagentuur grandiga PSG257.

SUMMARY

**Retinal periphlebitis and its pathogenetic associations with multiple sclerosis**

**Kaarel Kree<sup>1</sup>, Reili Rebane<sup>2</sup>, Kalev Nõupuu<sup>1</sup>, Kuldar Kaljurand<sup>1</sup>, Helene Kohv<sup>3</sup>, Kadi Lukats<sup>3</sup>, Jüri Hirmo<sup>4</sup>, Malle Alilender<sup>5</sup>, Janek Vilisaar<sup>6</sup>**

The article provides a review on retinal periphlebitis (RP) in a subgroup of patients with multiple sclerosis (MS). The concept of RP in MS has not been revisited in the context of recent developments in heterogeneity of MS pathogenesis. RP could represent a clinical marker for the MS endophenotype with particular vascular antigenic targets and implications for future treatment of these patients. The aspects of the immune mechanisms involved in RP and their possible relation to MS leptomeningeal lesions warrant further investigation.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. El-Asrar AM, Herbort CP, Tabbara KF. A clinical approach to the diagnosis of retinal vasculitis. *Int Ophthalmol* 2010;30:149–73.

2. AlBloushi AF, Dheyab AM, Al-Swaina NF, Al-Obailan M, Daif AK, Abu El-Asrar AM. Clinical findings and outcomes of uveitis associated with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol* 2020;1120672120904667.

3. Olsen TG, Frederiksen J. The association between multiple sclerosis and uveitis. *Surv Ophthalmol* 2017;62:89–95.

4. Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F, Suhler E, Becker M, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol* 2015;99:205–9.

5. Ness T, Boehringer D, Heinzlmann S. Intermediate uveitis: pattern of etiology, complications, treatment and outcome in a tertiary academic center. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:81.

6. Tola M, Granieri E, Casetta I, et al. Retinal periphlebitis in multiple sclerosis: a marker of disease activity? *Eur Neurol* 1993;33:93–6.

7. Ortiz-Perez S, Martinez-Lapiscina E, Gabilondo I, et al. Retinal periphlebitis is associated with multiple sclerosis severity. *Neurology* 2013;81:877–81.

8. Stamenkovic M, Obradovic D. Retinal periphlebitis in patients with multiple sclerosis. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:544–9.

9. Forooghian F, Sproule M, Westall C, et al. Electroretinographic abnormalities in multiple sclerosis: possible role for retinal autoantibodies. *Documenta Ophthalmologica* 2006;113:123–32.

10. Forooghian F. Uveitis and the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2017;44:334–5.

11. Arnold A, Pepose J, Hepler R, Foos R. Retinal periphlebitis and retinitis in multiple sclerosis. I. Pathologic characteristics. *Ophthalmology* 1984;91:255–62.

12. Green A, McQuaid S, Hauser S, Allen I, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain* 2010;133:1591–601.

13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–73.

14. Rebane R, Harak K. Optiline koherentne tomograafia – tee silmast aiju. *Eesti Arst* 2014;93:633–8.

15. Calabresi PA, Balcer LJ, Frohman EM. Retinal pathology in multiple sclerosis: insight into the mechanisms of neuronal pathology. *Brain* 2010;133:1575–7.

16. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology* 2007;68:1488–94.

17. Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:18–28.

<sup>1</sup> Eye Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, <sup>2</sup> Eye Clinic, East Tallinn, Central Hospital, Tallinn, Estonia, <sup>3</sup> medical student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia, <sup>4</sup> Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia, <sup>5</sup> Centre of Neurology, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia, <sup>6</sup> Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

**Correspondence to:**  
Kaarel Kree  
kaarel.kree@kliinikum.ee

**Keywords:**  
retinal periphlebitis, retinal vasculitis, uveitis, multiple sclerosis

**Antidepressant fluvoksamiin leevendab ka COVID-19 kulgu**

Brasiilia ja Kanada teadlaste koostöös korraldatud kliinilises juhuslikustatud uuringus TOGETHER selgitati selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) fluvoksamiini mõju COVID-19 kulule.

Uuringus osales 1497 PCR-testiga kinnitatud vaktsineerimata COVID-19-patsienti Brasiilia 11 raviasutusest. Kõik patsiendid olid vanemad kui 50 eluaastat, neil esinesid erinevad sagedased riskitegurid: arteriaalne hüpertensioon, diabeet, rasvumine, suitsetamine. Samuti olid osal neist kaasuvad rasked haigused:

vähk, kopsu-, neeru- või kardiovaskulaarsed haigused. Ravirühma kuulus 741 patsienti, kellele kohe diagnoosi kinnitamisel määrati fluvoksamiini 100 mg 2 korral päevas 10 päeva vältel. Ülejäänud 756 patsienti kuulusid platseeborühma.

Patsiente jälgiti 28 päeva vältel, ravi tulemuseks hinnati patsientide hospitaliseerimise (kauem kui 6 tundi viibimine erakorralise meditsiini osakonnas või suunamine statsionaarsele ravile) vajadust. Ravirühma patsientidest hospitaliseeriti 11%, platseeborühma patsientidest 16%. Suri 17 ravi- ja 25 platseeborühma haiget. Seega vähendas kohe alustatud ravi fluvoksamiiniga võrreldes platseeboga vaktsineerimata

COVID-19-patsientide hospitaliseerimise vajadust ja suremust umbes ühe kolmandiku võrra.

Fluvoksamiini COVID-19 kulgu leevendava toime mehhanism ei ole lõplikult selge. Oletatakse, et ravim vähendab rakkude põletikulist reaktsiooni ja pidurdab tsütokiinide produktsiooni, samuti on ravimil antiagregantne toime. Ei ole kindlaid andmeid, kas teised SSRI-klassi kuuluvad ravimid on samuti tõhusad kui fluvoksamiin COVID-19 korral.

REFEREERITUD

Reis G, Moreira-Silva EADS, Silva DCM, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2021;S2214-109X:00448–4.

LÜHIDALT