

Lina Savšek¹

Prepoznavna prognostičnih dejavnikov bolezni v spektru optičnega nevromielitisa

Recognizing Prognostic Factors in the Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bolezni v spektru optičnega nevromielitisa, protitelesa proti akvaporinu, biološki označevalci, transverzni mielitis, optični nevritis

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa predstavljajo skupino redkih avtoimunih obolenj osrednjega živčevja, ki večinoma potekajo v zagonih in povzročajo visoko invalidnost. Najpogosteje so povezane s prisotnostjo serumskih protiteles tipa IgG, usmerjenih proti akvaporinu 4 na astrocitih. V klinični sliki najpogosteje vidimo ponavljajoče se ali sočasne optične nevrítése ter transverzni mielitis, lahko pa tudi prizadetost velikih možganov in možganskega debla. Zaradi slabega okrevanja po zagonih nevrološka prizadetost hitro napreduje, zato je zgodnja ocena prognoze še toliko pomembnejša, saj omogoči ustrezno izbiro terapije. Namen prispevka je predstaviti doslej poznane skupine dejavnikov tveganja za ponovne zagone in invalidnost, med katere spadajo demografski podatki, klinična slika, laboratorijski in slikovni biološki označevalci ter bolnikove pridružene bolezni.

ABSTRACT

KEY WORDS: neuromyelitis optica spectrum disorder, aquaporin-4 antibody, biomarkers, transverse myelitis, optic neuritis

The neuromyelitis optica spectrum disorder is a rare autoimmune disease of the central nervous system with a relapsing clinical course and rapid disability accumulation. It is mainly associated with aquaporin-4 antibodies in astrocytes. Although recurrent or bilateral optic neuritis and transverse myelitis are the most common clinical presentations, several brain or brainstem syndromes can also occur. Due to incomplete recovery from relapses, neurological impairment rapidly accumulates, which highlights the importance of early prognosis assessment and adequate treatment. This article summarizes the reported risk factors for relapses and disability accumulation, such as the demographic factors, clinical manifestation, laboratory and imaging biomarkers, and the patient's comorbidities.

¹ Asist. dr. Lina Savšek, dr. med., Nevrološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; lina.savsek@sb-celje.si

UVOD

Bolezni v spektru optičnega nevromielitisa (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) zajemajo avtoimuna obolenja osrednjega živčevja, ki se najpogosteje pokažejo s klinično sliko optičnega nevritisa (ON) ali transverznega mielitisa (TM), redkeje pa z drugimi oblikami, na primer s sindromom aree postreme, prizadetostjo možganskega debla ali simptomatsko narokolesijo (1). Gre za relativno redka obolenja z letno pojavnostjo 0,5–0,8/milijon prebivalcev in prevalenco 0,5–4/100 000 prebivalcev, ki jih pogosteje vidimo pri osebah vzhodnoazijskega in afriškega porekla (2). Podobno kot multipla skleroza (MS) NMOSD pogosteje prizadene ženske (razmerje ženske:moški je 9–11:1), pojavlja pa se v vseh življenjskih obdobjih, najpogosteje okoli 40. leta starosti (2, 3).

Prvi opisi značilnega optičnega nevromielitisa, enofaznega obolenja v obliki istočasnega obojestranskega ON in TM, segajo sicer že v leto 1894. Pravi razmah na področju raziskovanja in poznavanja obolenja se je pričel v zadnjih dveh desetletjih, po odkritju visoko specifičnih patogenih serumskih protiteles razreda IgG, usmerjenih proti akvaporinu 4 (angl. *aquaporin-4 immunoglobulin G*, AQP4-IgG) na astrocitih, prisotnih pri večini bolnikov s tem obolenjem (70–90 %) (1, 3). Vezava tega protitelesa na antigen sproži kaskado vnetnega dogajanja, vključno z aktivacijo komplementa, kar povzroči hudo okvaro astrocitov, sekundarno demielinizacijo in okvaro nevronov (2). Ker je takšna škoda nepovratna, lahko torej že prvi zagon NMOSD povzroči trajno invalidnost, tveganje za naraščanje invalidnosti pa se z nadaljnimi zagoni še povečuje (4). Pri večini (90 %) bolnikov bolezen poteka z več zagoni, pri čemer 60 % bolnikov ponoven zagon doživi že v prvem letu, 90 % pa v obdobju treh let (2, 4). Vseeno pa je dolgoročna invalidnost le v 25 % povezana s prvim zagonom, zaradi česar sta še bolj ključna ustrezno prepoznavanje tve-

ganja za ponoven zagon in uvedba ustreznega zdravljenja, s čimer poskušamo zmanjšati tovrstno tveganje (4).

DIAGNOZA BOLEZNI V SPEKTU OPTIČNEGA NEVROMIEELITISA

Diagnozo NMOSD postavimo na podlagi značilne klinične slike in rezultatov testiranja na prisotnost AQP4-IgG s pomočjo mednarodnih diagnostičnih kriterijev iz leta 2015 (tabela 1), pri čemer je vedno treba izključiti morebitne posnemovalce (1). Med slednje spadajo predvsem MS, sarkoidoza, pomanjkanje bakra ali vitamina B12, žilna obolenja (infarkt hrbtenjače, vaskulitisi, na steroide odzivno kronično vnetje z limfociti in pontinim perivaskularnim obarvanjem, možganska avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo, Susacov sindrom, Behcetova bolezen, duralna arteriovenska fistula), maligna obolenja, kronične okužbe (HIV, sifilis) in bolezni, povezane s protitelesi proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (MOG) (1, 3, 5, 6).

BOLEZNI, POVEZANE S PROTITELESI PROTI MIELINSKEMU OLIGODENDROCITNEMU GLIKOPROTEINU

S testiranjem na prisotnost protiteles proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu lahko danes NMOSD razlikujemo od bolezni, povezane s protitelesi proti MOG (angl. *myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease*, MOGAD). Tudi MOGAD je redko obolenje, ki pa se pogosteje kot pri odraslih pojavlja pri otrocih, z le blagim prevladovanjem pri ženskem spolu in brez rasnih razlik (3, 5, 6). Imunski odziv pri MOGAD je za razliko od NMOSD usmerjen proti mielinu in oligodendrocitom ter povzroči demielinizacijo (5). Klinični fenotip MOGAD se razlikuje glede na starost: pri otrocih, mlajših od devet let, vidimo predvsem akutni diseminirani encefalo-

Tabela 1. Diagnostični kriteriji za NMOSD. NMOSD – boleznj v spektru optičnega nevromielitisa (angl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*), AQP4-IgG – protitelesa, usmerjena proti akvaporinu 4 (angl. *aquaporin-4 immunoglobulin G*), LETM – dolgosegmentni transverzni mielitis (angl. *longitudinally extensive transverse myelitis*).

Diagnostični kriteriji za NMOSD s pozitivnimi AQP4-IgG:

- pojav najmanj ene značilne klinične slike,
- pozitiven test na AQP4-IgG z najboljšo možno metodo^a in
- izključene alternativne diagnoze.

Diagnostični kriteriji za NMOSD z negativnimi AQP4-IgG ali nejasnim AQP4-IgG statusom:

- pojav najmanj dveh značilnih kliničnih slik v enofaznem poteku ali v več zagonih, ki izpolnjujejo naslednje pogoje:
 - najmanj ena klinična slika mora zajemati optični nevritis, akutni mielitis z LETM ali sindrom aree postreme,
 - razsoj v prostoru (dve ali več kliničnih značilnosti) in
 - izpolnjeni kriteriji MR,
- negativen test na AQP4-IgG z najboljšo možno metodo^a ali nezmožnost testiranja in
- izključene alternativne diagnoze.

Značilne klinične slike:

- optični nevritis,
- akutni mielitis,
- sindrom aree postreme: nepojasnjene epizode kolcanja ali slabosti ali bruhanja,
- prizadetost možganskega debla,
- simptomatska narkolepsija ali akutna prizadetost diencefalona z značilnimi lezijami na MR in
- simptomatska prizadetost velikih možganov z značilnimi lezijami na MR.

MR-kriteriji:

- akutni optični nevritis: MR je normalen z nespecifičnimi lezijami bele substance ali pa je na T2-poudarjeni sekvenci prisotna hipertenzivna lezija v optičnem živcu, ki zajema najmanj pol dolžine živca ali optično kiazmo,
- akutni mielitis: hrbtnjačna lezija, ki zajema tri ali več segmentov (LETM) ali tri ali več segmentov fokalne atrofije hrbtnjače pri bolnikih z anamnezo akutnega mielitisa,
- sindrom aree postreme: lezije v dorzalni meduli/arei postremi in
- sindrom možganskega debla: periependimalne lezije v možganskem deblu.

^a Priporočeno testiranje na AQP4-IgG na celičnih kulturah.

mielitis in njemu podobna stanja, pri starejših otrocih in odraslih pa optikospinalni fenotip (ON, mielitis in encefalitis možganskega debla) (5, 6). Zlasti slednji se fenotipsko prekriva z NMOSD, a se od njega razlikuje po boljši prognozi. Pri MOGAD vidimo tako enofazna (50 %) kot večfazna obolenja, predvsem ponavljajoče se ON (50–70 %), ki pa načeloma ne povzročajo tako hudih okvar vida kot ON v okviru NMOSD (3, 5, 6). Potreba po zdravljenju z imunosupresivi je pri MOGAD tako pomembno manjša kot pri NMOSD. Četudi v splošnem velja, da so pri MOGAD trajne okvare povezane predvsem s ponovnimi zagoni in veli-

ka večina bolnikov po zagonu dobro okrevava, pa nekatere raziskave kažejo, da ima lahko do 45 % bolnikov trajne posledice, ki so v 70 % povezane s prvim zagonom (5). Vztrajajoča prisotnost protiteles MOG je povezana s tveganjem za ponovni zagon ali slabim popravljanjem okvare, medtem ko prehodna prisotnost načeloma kaže na enofazen potek (5, 9). Da se izognemo nepotrebnemu zdravljenju enofaznih obolenj, vzdrževalno zdravljenje ponudimo bolnikom, ki so utrpeli že dva zagona, le izjemoma pa tistim, ki jim je prvi zagon pustil hude trajne posledice (npr. slepota po ON) (6).

ZDRAVLJENJE BOLEZNI V SPEKTU OPTIČNEGA NEVROMIELITISA

Poleg pravočasne prepoznave sodita v obravnavo NMOSD tako zdravljenje akutnih zagonov kot dolgoročna vzdrževalna terapija, s katero zmanjšujemo tveganje za ponovne zagone in naraščanje invalidnosti. Akutne zagone zdravimo s pulznimi odmerki kortikosteroidov, ki jim, v primeru neuspešnosti zdravljenja, sledi zdravljenje s plazmaferezami (3). Kot vzdrževalna terapija NMOSD se poleg kortikosteroidov uporabljajo imunosupresivi (mikofenolatna kislina, azatioprin, ciklofosamid, metotreksat in mitoksantron) in tarčna zdravila, usmerjena proti antigenoma CD (angl. *cluster of differentiation*) 19 in CD20 na limfocitih B (rituksimab, ublituksimab in inebilizumab) (3, 4). Četudi azatioprin, mikofenolna kislina in rituksimab pomembno zmanjšajo tveganje za relaps NMOSD, podatki raziskav kažejo, da je zdravljenje z rituksimabom pri tem načeloma uspešnejše (3, 7). Poleg tarčnih zdravil, usmerjenih proti limfocitom B, se pri zdravljenju NMOSD uporabljajo oz. proučujejo tudi tarčna zdravila, usmerjena proti interleukinu-6 (IL-6) (tocilizumab, satralizumab) ter komponenti komplemента C5 (ekulizumab, ravulizumab) (3, 4). Mrežna metaanaliza tarčnih zdravil, registriranih za zdravljenje AQP4-IgG seropozitivnega NMOSD v Združenih državah Amerike, je pokazala, da je zdravljenje z ekulizumabom učinkovitejše pri preprečevanju relapsa kot zdravljenje s satralizumabom ali inebilizumabom. To nakazuje, da je usmerjeno zdravljenje z zaviranjem komponente komplemента C5 učinkovitejše kot delovanje zdravil širšega spektra, usmerjenih proti IL-6 ali CD19 (8).

DEJAVNIKI TVEGANJA PRI BOLEZNIH V SPEKTU OPTIČNEGA NEVROMIELITISA

S prvim zagonom je povezane le 25 % dolgoročne invalidnosti, zato je za prepreče-

vanje ponovnega zagona bolezní toliko pomembnejše prepoznavanje tveganja za ponovni zagon in njegove resnosti (2). Dejavnike tveganja za ponovni zagon, njegovo jakost in dolgoročno prognozo lahko delimo na naslednje kategorije: demografske podatke, klinično sliko, laboratorijske in slikovne biološke označevalce in bolnikovo zdravstveno zgodovino, vključno s pridruženimi boleznimi (4).

Ker ženske predstavljajo večinsko populacijo bolnikov z NMOSD, raziskave kažejo, da imajo tudi večje tveganje za ponovni zagon od moških, vendar to glede na rezultate nedavne večcentrične raziskave velja le za zagone v obliki TM, ne pa tudi za ON in zagone v področju možganov in možganskega debla (2, 4). Na pogostnost in resnost zagona vpliva tudi starost. Višja starost nosi nižje tveganje za ponovni zagon, je pa povezana z večjim tveganjem za pojav mielitisa. V splošnem so bolniki z ON mlajši od tistih s TM, imajo pa tudi višje tveganje za ponovni ON in se slabše odzovejo na standardno imunosupresivno terapijo, kot sta mikofenolna kislina ali azatioprin (2, 4). Pri mlajših bolnikih prav tako pogosteje pride do prizadetosti velikih možganov in možganskega debla, kar je najverjetneje povezano z različno dostopnostjo AQP4-IgG do tarčnih organov v odvisnosti od starosti bolnika (4). Pri starejših bolnikih zaradi hitrejšega izčrpanja popravljalnih mehanizmov in resnejših zagonov hitreje pride do invalidnosti, predvsem na motoričnem področju, višja pa je tudi smrtnost (4). Bolniki različnih ras se razlikujejo glede na resnost in najpogostejšo lokacijo zagona NMOSD. Medtem ko pri Azijcih vidimo manj pogoste, a resnejše zagone, pri pripadnikih kavkazijske rase kljub večji pogostosti zagonov invalidnost nastopi bistveno počasneje. Tudi pri bolnikih afriške rase opažamo slabšo prognozo in višjo invalidnost, k čemur pa dodatno prispevajo tudi njihovi socioekonomski dejavniki (2, 4).

S pojavom NMOSD so povezana številna avtoimuna in maligna obolenja. V primerjavi z bolniki z MS imajo NMOSD bolniki pogosteje sočasna avtoimuna obolenja, ki lahko tudi vplivajo na potek NMOSD; tako se na primer pri bolnikih s sočasnimi tiroiditisom in pozitivnimi anti-peroksidaznimi protitelesi pojavljajo težji zagoni v obliki mielitisev. Na pojav zagonov vplivajo tudi okužbe in stanje hormonov (4). Ženske v zadnjem trimesečju nosečnosti ali v poporodnem obdobju imajo višje tveganje za zagon (2).

Nedaven zagon povečuje tveganje za ponovni zagon. Srednji čas do ponovnega zagona je na vzorcu večje kitajske kohorte bolnikov znašal sedem mesecev. Dve tretjini (59,3 %) teh bolnikov je zagon doživel v prvih 12 mesecih, 70,3 % v dveh letih in 81,3 % v petih letih od zadnjega zagona. Zagon, ki ga bolnik doživi v času zdravljenja, poviša tveganje za ponovni zagon boleznici za 1,5-krat. Simptomi prvega zagona lahko napovedo časovni interval, pogostnost in simptome prihodnjih zagonov. Pri bolnikih z ON se tako izrazita dva časovna vrha, ob katerih je tveganje ponovnega ON najvišje: v prvem letu (47,9 %) in po petih letih (24 %). Pri bolnikih s TM ali sindromom aree postreme je tveganje zgodnjega ponovnega zagona boleznici veliko višje kot pri ON, in sicer znaša 61,3 % za TM in 76,9 % za sindrom aree postreme. Jakost prvega zagona je neodvisen dejavnik tveganja za slabo prognozo, prav tako pa so ti bolniki manj odzivni na klasično imunosupresivno terapijo (mikofenolna kislina, azatioprin). Nekateri klinični simptomi lahko napovedo zagon. Tako se kot prvi simptom NMOSD pogosto pojavlja srbež v področju kože vratu ali inervacijskega področja trigeminalnega živca. Nepojasnen srbež tako lahko napove bodočo epizodo mielitisa pri bolnikih z NMOSD (4).

Prepoznavanje AQP4-IgG v serumu je zanesljivejše v primerjavi s preiskavo likvorja. Več raziskav je pokazalo, da imajo

AQP4-IgG-seropozitivni bolniki višje tveganje za ponovni zagon boleznici od seronegativnih ali bolniki z antiMOG-protitelesi ter krajši čas do naslednjega zagona (4). V splošnem imajo AQP4-IgG-seropozitivni bolniki višje tveganje za ponavljajočo se obliko boleznici (92,3 %) od seronegativnih (76,3 %) (4, 9). Kljub bolj izraženim simptomom ob zagonu pa med seropozitivnimi in seronegativnimi bolniki ni razlik v dolgoročni prognozi (4). Titer protiteles je višji ob težjih zagonih (TM ali sindrom aree postreme), vendar v času pisanja raziskave ne kažejo nobene povezave med titrom protiteles in dolgoročno prognozo (2, 4).

Bolezniški proces NMOSD povzroči smrt astrocitov in posledično okvaro aksonov, zato so lahke verige neurofilamentov (angl. *neurofilament light chain*, NfL) in glialna fibrilarna kislina beljakovina (angl. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) obetavni biološki označevalci za ocenjevanje te boleznici. Pri bolnikih z NMOSD sta ravni NfL in GFAP pomembno višji kot pri zdravi populaciji ali bolnikih z MS, zlasti pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih (4). Visoko razmerje med GFAP in NfL v serumu lahko pomaga pri ločevanju NMOSD od MS, vendar to velja predvsem za vzorce, pridobljene v času zagona (4, 9). Kot prognostični biološki označevalec je obetaven zlasti serumski GFAP, saj raziskave kažejo, da so povišane izhodiščne vrednosti povezane z višjim tveganjem za ponoven zagon in z njegovo resnostjo. Tako ravni GFAP kot NfL se v serumu zvišata ob akutnem zagonu in nato postopoma upadeta, raven GFAP pa lahko pomaga pri ločevanju med stabilno in aktivno boleznijo (9). Od vnetnih citokinov najdemo pri NMOSD predvsem povišane vrednosti serumskega IL-6, ki so povezane z invalidnostjo in lahko napovejo ponoven zagon, medtem ko kljub povišanim vrednostim beljakovin komplementa raziskave ne kažejo povezanosti le-teh s tveganjem za zagone (4).

S slikovno diagnostiko z MR si pomembno pomagamo pri diagnozi NMOSD, zlasti

pri seronegativnih oblikah in izključevanju posnemovalcev. Poleg tega nam MR pomaga tudi pri nadzoru bolezní in ocenjevanju prognoze. Dolgosegmentni transverzni mielitis (angl. *longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM) je ena najpomembnejših kliničnih slik NMOSD in navadno zajame centralno sivino cervikalnih in/ali zgornjih torakalnih hrbtenjačnih segmentov. Dolžina hrbtenjačne lezije je povezana tako s ponovnimi zagoni NMOSD kot s stopnjo invalidnosti (4, 10). Lezije, daljše od šestih segmentov, so pogostejše pri AQP4-IgG-seropozitivnih bolnikih, medtem ko se bolniki s krajšimi lezijami (manj kot tri segmente) bolje odzovejo na terapijo in imajo boljšo prognozo (4). Z dolgoročno invalidnostjo so povezane tudi simptomatske lezije v možganih in možganskem deblu, na slabo prognozo pa kaže še vztrajajoče obarvanje lezij s kontrastom (10, 11). Bolniki z lezijami v torakalnih predelih hrbtenjače imajo v primerjavi s tistimi v cervikalnem predelu višje tveganje za pojav kronične nevropatske bolečine (10). Posledica vnetja in temu sledeče neurodegeneracije je pojav atrofije možganov in hrbtenjače.

V primerjavi z bolniki z MS imajo bolniki z NMOSD manj izraženo možgansko atrofijo in bolj izraženo atrofijo hrbtenjače (10). Slednja je povezana s številom prebolelih mielitisov in dolžino lezij ter sovпада z motorično in senzorno prizadetostjo, napredovanje hrbtenjačne atrofije pa je povezano z naraščanjem invalidnosti (10, 11).

Prizadetost mrežnice je pogosta najdba pri NMOSD in se kaže kot stanjšana plast retinalnih vlaken, izmerjena z optično koherentno tomografijo. Nastane predvsem kot posledica ON in je v primerjavi z MS bolniki mnogo bolj izražena. Kljub temu pa trenutno jasnega podatka o morebitni prognostični vrednosti tovrstnih najdb ni (4, 10).

ZAKLJUČEK

NMOSD kljub svoji redkosti posamezniku pusti hude posledice v obliki invalidnosti. Ustrezno prepoznavanje NMOSD in prognostičnih dejavnikov za težji potek bolezní že v zgodnji fazi obolenja omogoči prilagoditev terapije potrebam bolnika, s čimer zmanjšamo tveganje za dolgoročno naraščanje invalidnosti in bolnikom omogočimo boljšo kakovost življenja.

LITERATURA

1. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85 (2): 177–89.
2. Ma X, Kermodé AG, Hu X, et al. NMOSD acute attack: Understanding, treatment and innovative treatment prospect. *J Neuroimmunol*. 2020; 348 (600): 577387.
3. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol Sci*. 2021; 420: 117225.
4. Ma X, Kermodé AG, Hu X, et al. Risk of relapse in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: Recognition and preventive strategy. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 46: 102522.
5. Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15 (2): 89–102.
6. Sechi E, Cacciaguerra L, Chen JJ, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): A review of clinical and MRI features, diagnosis, and management. *Front Neurol*. 2022; 13.
7. Zhang L, Tian J, Dong X, et al. Efficacy of azathioprine, mycophenolate mofetil, and rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder and analysis of prognostic factors. *Neurol Sci*. 2022; 43 (4): 2651–8.
8. Wingerchuk DM, Zhang I, Kielhorn A, et al. Network meta-analysis of food and drug administration-approved treatment options for adults with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Ther*. 2022; 11 (1): 123–35.
9. Dinoto A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Serum and cerebrospinal fluid biomarkers in neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disease. *Front Neurol*. 2022; 13: 1–13.
10. Cortese R, Giorgio A, Severa G, et al. MRI prognostic factors in multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte antibody disease. *Front Neurol*. 2021; 12: 1–14.
11. Solomon JM, Paul F, Chien C, et al. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 1–18.