

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica (NMO) oraz choroby ze spektrum NMO

Krystyna Gospodarczyk-Szot, Monika Nojszewska, Aleksandra Podlecka-Piętowska, Beata Zakrzewska-Pniewska

Katedra i Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia Devica jest autoimmunologicznym, zapalno-demielinizacyjnym schorzeniem ośrodkowego układu nerwowego o poważnym rokowaniu. Należy do chorób rzadkich, a chorobowość wśród rasy białej wynosi około 1/100 000. Od czasu pierwszego opisu tej jednostki chorobowej w XIX wieku prowadzono liczne badania dotyczące jej patogenezy oraz typowej symptomatologii. Początkowo obraz kliniczny sprowadzono jedynie do objawów zajęcia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, a choroba była traktowana jako jeden z wariantów stwardnienia rozsianego. Przełomowe znaczenie w wyodrębnieniu tej jednostki chorobowej oraz zrozumieniu jej etiopatogenezy miało odkrycie swoistych przeciwciał przeciwko antygenom kanału wodnego akwaporyny 4. W ostatnim czasie zmieniło się również spojrzenie na symptomatologię choroby. Obecnie wiadomo, że obraz kliniczny może obejmować, poza objawami osiowymi, również kliniczne cechy zajęcia pnia mózgu, podwzgórza, zaburzenia funkcji poznawczych i wiele innych. Ponadto zmiany demielinizacyjne w obrazie rezonansu magnetycznego mózgowia nie wykluczają rozpoznania choroby Devica. W ostatnich latach wprowadzono także nowe metody immunoterapii. W 2015 roku opublikowano nowe kryteria diagnostyczne, w których usystematyzowano standardy rozpoznania zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia, co jest kluczowe w przypadku włączania leczenia. Terapia choroby Devica jest odmienna niż w stwardnieniu rozsianym,

dlatego konieczna jest prawidłowa diagnostyka różnicowa tych dwóch schorzeń.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 196–205

Słowa kluczowe: zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia, choroba Devica, NMO, *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD

Wprowadzenie

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*) jest autoimmunologiczną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym. Po raz pierwszy zostało opisane przez francuskiego neurologa Eugene'a Devica w 1874 roku, choroba otrzymała wówczas nazwę *neuromyelite optique* i sugerowano jej związek ze stwardnieniem rozsianym (MS, *multiple sclerosis*) [1, 2]. Dopiero w latach 90. XX wieku wyniki przeprowadzonych badań immunohistopatologicznych pozwoliły zakwalifikować NMO do chorób immunologicznych układu nerwowego. Początkowo kryteria diagnostyczne zakładały jednofazowy przebieg choroby, obejmujący zapalenie nerwów wzrokowych z jednoczesowym poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego. Przez wiele lat choroba Devica była traktowana jako wariant MS [3, 4]. Kolejnym punktem przełomowym było odkrycie w 2004 roku przez Lennona i wsp. [5] przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (*antiAQP4 Abs*, *anti-aquaporin 4 antibodies*), kompleksowi białkowemu tworzącemu występujący w OUN ka-

Adres do korespondencji:

lek. Krystyna Gospodarczyk-Szot
Katedra i Klinika Neurologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel. 22 599 28 58, faks 22 599 12 57
e-mail: krysiaszot@wp.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (4): 196–205
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2016 Via Medica

nał wodny. Obecność tych przeciwciał potwierdza autoimmunologiczną etiologię NMO, a zarazem podkreśla odrębność choroby Devica i MS, co ma również konsekwencje terapeutyczne. W obrazie histopatologicznym, który różnicuje obydwie jednostki chorobowe w NMO, stwierdza się takie charakterystyczne zmiany, takie jak dominujące uszkodzenie astrocytów, znacznego stopnia zmiany martwicze, w mniejszym stopniu — demielinizację i ubytek neuronów [6].

Obraz kliniczny NMO obejmuje przede wszystkim objawy zajęcia nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego, chociaż u ponad połowy pacjentów występują również inne objawy ośrodkowe. W 2015 roku na spotkaniu międzynarodowej grupy ekspertów (IPND, *International Panel for NMO Diagnosis*) wprowadzono określenie chorób ze spektrum NMO (NMOSD *neuromyelitis optica spectrum disorders*). Są to zespoły objawów związane lub niezwiązane z obecnością przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4), które jednak nie spełniają klasycznych kryteriów rozpoznania NMO. Zalicza się do nich: podłużne rozległe zapalenie rdzenia (LETM, *longitudinally extensive transverse myelitis*), nawrotowe zapalenie nerwów wzrokowych (RION, *relapsing isolated optic neuritis*) czy obustronne zapalenie nerwów wzrokowych (BON, *bilateral optic neuritis*) (tab. 1). Zespoły te leczy się według tych samych schematów terapeutycznych, co typowe NMO, dlatego wymagały usystematyzowania diagnostycznego [4, 7–9]. W 2015 roku Wingerchuk i wsp. [10] opublikowali aktualne wytyczne rozpoznania NMOSD.

Epidemiologia i przebieg naturalny

Częstość występowania choroby Devica waha się między 0,5–4,4/100 000 zależnie od szerokości geograficznej i jest najwyższa w populacji Dalekiego Wschodu [11]. W Europie częstość występowania NMO wśród osób rasy białej jest znacznie niższa niż MS. Natomiast w krajach Dalekiego Wschodu oraz Ameryki Południowej

NMO należy do najczęstszych chorób zapalno-demielinizacyjnych. Różnice te mogą wskazywać wpływ czynników genetycznych na występowanie choroby.

W znacznej większości przypadków przebieg choroby jest nawrotowy (80–90%), tylko u 10–20% pacjentów NMO przebiega jednofazowo, najczęściej pod postacią izolowanego zapalenia nerwu wzrokowego (ON, *optic neuritis*) bądź poprzecznego zapalenia rdzenia (LETM, *longitudinally extensive transverse myelitis*) [12, 13]. W tych przypadkach kobiety chorują równie często jak mężczyźni, podczas gdy w nawracających postaciach choroby kobiety zapadają na nią nawet 5–10-krotnie częściej.

Średni wiek zachorowania to 39 lat, jest on o około 10 lat wyższy niż w przypadku MS, gdzie średnia wieku w momencie rozpoznania wynosi około 29 lat [14, 15]. Naturalny przebieg choroby jest zazwyczaj ciężki, od początku choroby remisje nie są całkowite i po każdym rzucie pozostają objawy rezydualne — z tego powodu szybko dochodzi do narastania niesprawności. Typowa dla NMO dynamika rzutu polega na powolnym narastaniu objawów aż do fazy *plateau*, a następnie na stopniowym (i zazwyczaj tylko częściowym) wycofywaniu się objawów. Stopniowe narastanie objawów rezydualnych utrzymujących się po każdym rzucie powoduje progresję w zakresie zaburzeń widzenia, objawów ruchowych, czuciowych, zaburzeń funkcji zwieraczy, dlatego bardzo istotne są wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia hamującego progresję choroby.

Obraz kliniczny

Podstawowe objawy, uznane już w pierwszych opisach choroby za wiodące, to zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Obecnie wiadomo, że symptomatologia choroby Devica jest jednak o wiele bardziej zróżnicowana, co coraz częściej podkreśla się w piśmiennictwie.

Tabela 1. Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*)

Podłużne rozległe zapalenie rdzenia	<i>Longitudinally extensive transverse myelitis</i> (LETM)
Nawrotowe izolowane zapalenie nerwu wzrokowego	<i>Relapsing isolated optic neuritis</i> (RION)
Obustronne zapalenie nerwów wzrokowych	<i>Bilateral optic neuritis</i> (BON)
Nietypowy obraz NMO z klinicznym lub podklinicznym (MRI) zajęciem OUN	–
NMO w przebiegu chorób układowych	–
Oczno-rdzeniowa postać stwardnienia rozsianego	<i>Opticospinal multiple sclerosis</i> (OS MS)

MRI (*magnetic resonance imaging*) — badanie rezonansu magnetycznego; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

Zapalenie nerwu wzrokowego

Zapalenie nerwu wzrokowego w NMO/NMOSD cechuje się często znacznie cięższym przebiegiem niż w MS [16]. Zmiany mogą być obustronne lub jednostronne, pojawiające się w krótkich odstępach czasu. Schorzenie może obejmować również skrzyżowanie nerwów wzrokowych, objawiające się niedowidzeniem połowicznym dwuskroniowym. Typowe objawy kliniczne to ból, ubytki w polu widzenia, błyski nasilające się przy ruchach gałką oczną. W badaniu dna oka obserwuje się zmiany świadczące o zaniku nerwu wzrokowego; odszkronione zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego jest zwykle bardziej wyrażone niż u chorych z MS [17, 18]. Nielezione zapalenia nerwów wzrokowych szybko doprowadzają do trwałej utraty wzroku. Ślepotą co najmniej jednego oka może stanowić powikłanie nawrotowego NMO w około 60%, natomiast przy przebiegu jednofazowym ryzyko to nie przekracza 22%.

Poprzeczne zapalenie rdzenia

Zajęcie rdzenia kręgowego w przebiegu choroby Devica przybiera zazwyczaj formę podłużnego rozległego LETM. Objawia się ono spastycznym niedowładem kończyn dolnych lub niedowładem czterokończynowym z zaznaczonym poziomem czucia. Często współistnieją również zaburzenia funkcji zwieraczy. Typowe objawy kliniczne w postaci nawracającej NMO to bóle korzeniowe, napadowe skurcze toniczne, objaw Lhermitte'a oraz uporczywy świąd.

Objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego

Wbrew pierwszym klasycznym opisom NMO zmiany w obrębie mózgowia stwierdza się u ponad połowy pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał przeciwko AQP4, natomiast u około 10% pacjentów obraz badania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) mózgowia przypomina MS [19]. Zmiany demielinizacyjno-zapalne w przebiegu NMO lokalizują się najczęściej w obrębie pnia mózgu i podwzgórza, ale często również okołowodociągowo oraz okołokomorowo. Związane jest to ze zwiększoną ekspresją AQP4 w tych regionach OUN [7]. Charakterystyczne objawy zajęcia pnia mózgu to czkawka, wymioty, nudności, zawroty głowy, a także neuralgia nerwu trójdzielnego, porażenie nerwu twarzowego czy niedosłuch [20]. W rzadkich przypadkach może dochodzić nawet do porażenia ośrodków oddechowych i niewydolności oddechowej pochodzenia neurogennego,

wymagającej zastosowania metod wspomaganego oddechu. Zmiany w okolicy trzeciej i czwartej komory oraz zmiany okołowodociągowe objawiają się wymiotami, zawrotami głowy, ataksją mózdzkową oraz dysfagią. W przebiegu NMO może się również rozwinąć zespół odwracalnej encefalopatii tylnej (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*). Zespół ten jest związany z naczyniopochodnym, odwracalnym obrzękiem mózgu na skutek wiązania przeciwciał przeciwko AQP4 z kanałami jonowymi, a objawia się zaburzeniami świadomości, bólami głowy, zaburzeniami widzenia i zaburzeniami gałkoruchowymi. Stwierdzano go nawet u 7% pacjentów hospitalizowanych z powodu NMO [21].

Zaburzenia hormonalne

Zajęcie podwzgórza może objawiać się zaburzeniami hormonalnymi, takimi jak niedoczynność tarczycy, zaburzenia miesiączkowania, mlekotok i moczówka prosta. Występują także zaburzenia termoregulacji, zachowania i narkolepsja. Pacjenci z objawami narkolepsji lub innych zaburzeń funkcji podwzgórza oraz ON lub LETM powinni być diagnozowani w kierunku NMO [22].

Zaburzenia funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu NMO występują z częstością porównywalną do MS (40–50%) [23]. Charakterystyczne jest częstsze upośledzenie pamięci długotrwałej (30%) w porównaniu z krótkotrwałą. Przyczyny tych zaburzeń upatruje się nie tylko w procesie zapalnej demielinizacji, ale także w stopniowym zaniku neuronów podkorowych [24]. Obserwowane w badaniach neuropatologicznych zmiany będące ich podłożem to zanik neuronów korowych (warstwy II, III i IV), masywna aktywacja mikrogleju oraz zmiany zapalne opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu [6, 17].

Ból

Ból jest częstym objawem NMO. Dotyczy on nawet ponad 80% chorych i występuje znacznie częściej niż w MS (50%) [25]. Podkreśla się związek bólu neuropatycznego z rozkładem zmian demielinizacyjnych w rdzeniu, które dotyczą głównie istoty szarej. Najbardziej nasilone dolegliwości bólowe lokalizują się w zakresie tułowia oraz kończyn dolnych, w odcinku proksymalnym. W badaniach nie zaobserwowano zależności między nasileniem bólu a czasem trwania choroby ani liczbą rzutów [25].

Kolejnym objawem w istotny sposób upośledzającym jakość życia pacjentów oraz negatywnie wpływającym na proces rehabilitacji są bolesne skurcze toniczne (PTS, *painful tonic spasms*). Są to bolesne, krótkotrwałe, zlokalizowane skurcze mięśni. Występują one u 25% pacjentów z NMO i są ściśle związane ze zmianami zapalnymi w obrębie rdzenia. W 80% przypadków PTS ujawniają się po pierwszym epizodzie zapalenia rdzenia, chociaż nie łączy się ich z objawami rzutu, pojawiają się średnio 48 dni po pierwszych objawach LETM. Sugeruje to, że podłożem zaburzeń jest nie tyle aktywna demielinizacja, ile proces powolnej remielinizacji [26].

Przebieg naturalny i rokowanie

Naturalny przebieg choroby jest zwykle ciężki, a śmiertelność po 5 latach od rozpoznania choroby wynosi średnio 25–30%. Nasilenie objawów jest zwykle większe w postaci jednofazowej niż nawrotowej NMO, jednak niepełne remisje po kolejnych rzutach choroby również prowadzą do narastania niesprawności i pogarszają rokowanie [27]. Około połowa pacjentów po 7 latach trwania choroby cierpi na istotne zaburzenia funkcji ruchowych, większość chorych jest zmuszona do korzystania z wózka inwalidzkiego. Również zaburzenia widzenia w NMO cechują się szybką progresją. Po 5 latach trwania choroby u 60–70% pacjentów występuje ślepotą przynajmniej jednego oka [28]. Naturalny przebieg choroby jest obecnie coraz skuteczniej modyfikowany przez dostępne terapie, stąd też rokowanie stale się poprawia. Dlatego bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie choroby i włączenie leczenia modyfikującego jej przebieg.

Diagnostyka

Badania obrazowe

Badanie MRI mózgowia oraz rdzenia kręgowego z równoczesnym podaniem kontrastu jest podstawowym badaniem w przypadku podejrzenia NMO (ryc. 1, 2). Obraz rdzenia kręgowego cechuje się obecnością hiperintensywnych ognisk w obrazach T2-zależnych, które ulegają wzmocnieniu kontrastowemu i obejmują co najmniej 3 segmenty rdzenia kręgowego [29]. W obrębie rdzenia kręgowego dochodzi do zajęcia istoty szarej oraz istoty białej, pojawiają się obrzęk i zmiany martwicze, co stopniowo prowadzi do zmian zanikowych rdzenia. Obraz MRI mózgowia może być całkowicie prawidłowy, jednak w około 60% przypadków można zaobserwować niewielkie ogniska

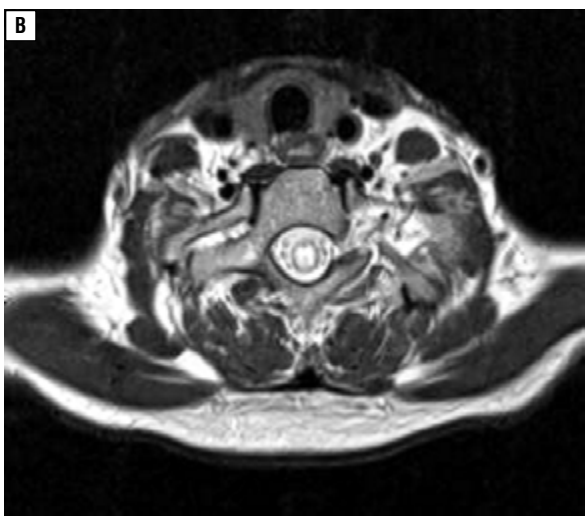


Rycina 1A, B. Pacjent z zapaleniem nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*) — zapalenie pozagalkowe nerwu wzrokowego. Obrazy T2- (A) i T1-zależne (B) po podaniu środka kontrastującego, przekroje poprzeczne. Wzmocnienie sygnału T2 i wzmocnienie pokontrastowe początkowej części pozagalkowego odcinka lewego nerwu wzrokowego (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Marka Gołębiowskiego z I Zakładu Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

hiperintensywne w obrazach T2-zależnych [29]. Zmiany te są zwykle bezobjawowe. Lokalizacja zmian w mózgowiu ściśle wiąże się z poziomem ekspresji akwaporyny 4 (okolica okołowysiółkowa, okolice podwzgórza, pnia mózgu). U około 10% pacjentów zmiany w mózgowiu w badaniu MRI przypominają MS.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego

Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, *cerebrospinal fluid*) u chorych z NMO wykazuje często pleocytozę monocytarną lub limfocy-



Rycina 2A, B. Pacjent z zapaleniem rdzenia (LETM, *longitudinally extensive transverse myelitis*). Badanie rezonansu magnetycznego odcinka szyjnego rdzenia kręgowego, obrazy T2-zależne, przekroje strzałkowy (A) i poprzeczny (B). Cechy zajęcia 6 segmentów rdzenia ze współistniejącym obrzękiem rdzenia (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Marka Gołębiowskiego z I Zakładu Radiologii Klinicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

tarą. Wzrost liczby komórek w CSF stwierdza się częściej u pacjentów z objawami zapalenia rdzenia w porównaniu z chorymi z zapaleniem nerwu wzrokowego. W 46–75% przypadków obserwuje się również podwyższone stężenie białka. Prążki oligoklonalne stwierdza się w chorobie Devica znacznie rzadziej (< 37%) niż w MS, a w badaniach kontrolnych mogą one być nieobecne [27, 30–32].

Badania elektrofizjologiczne

U chorych z NMO wykonuje się przede wszystkim badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW), które ma na celu ocenę zajęcia nerwów wzrokowych. Zauważono częstsze występowanie nieprawidłowych wyników WPW u pacjentów z chorobą Devica w porównaniu z MS [33]. Według danych z piśmiennictwa nieprawidłowe wyniki WPW oraz somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SSPW) stwierdza się nawet u 80% chorych. Rzadziej, bo w około 37% przypadków, obserwuje się patologię w zakresie słuchowych potencjałów wywołanych pnia mózgu (SPWPM) [34].

Przeciwciała przeciwko akwaporynie 4

Akwaporyna 4 to kompleks białkowy związany z kanałem wodnym. W obrębie OUN występuje ona głównie w wypustkach astrocytów w sąsiedztwie błony podstawnej komórek tworzących nerw wzrokowy, wyściółkę oraz jądra podwzgórza [35, 36].

Przeciwciała przeciwko AQP4 klasy immunoglobuliny G (IgG), powstające intratekalnie, wywołują martwicę astrocytów. Stwierdzenie obecności przeciwciał ma bardzo istotne znaczenie diagnostyczne, pozwala bowiem różnicować chorobę Devica z innymi chorobami o podobnym obrazie klinicznym. Niewykrycie przeciwciał w surowicy nie wyklucza jednak rozpoznania choroby, co jest ujęte w kryteriach diagnostycznych, natomiast obecność przeciwciał potwierdza rozpoznanie (tzw. seropozytywne NMO/NMOSD).

Kryteria diagnostyczne NMO

Pierwsze kryteria rozpoznania choroby Devica zostały przedstawione przez Wingerchuka i wsp. w 1999 roku [30]. Opierały się one na objawach klinicznych i wynikach badań obrazowych. Obecność zmian demielinizacyjnych w obrębie mózgowia wykluczała rozpoznanie NMO. Nie były wówczas znane przeciwciała

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*) oraz choroby ze spektrum NMO (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorders*) (na podstawie [10])

NMOSD AQP4 IgG (+)	NMOSD AQP4 IgG (-)	Podstawowe objawy kliniczne	Kryteria MRI wymagane dla postaci NMO IgG(-)
Co najmniej jeden podstawowy objaw kliniczny Dodatnie miano przeciwciał NMO-IgG Wykluczenie innych jednostek chorobowych przebiegających z podobnymi objawami klinicznymi	Co najmniej 2 podstawowe objawy kliniczne (a-f), ≥ 1 rzut spełniający następujące kryteria: Co najmniej 1 z 3: 1) zapalenie nerwu II (ON) 2) zapalenie rdzenia (LETM) 3) objawy z <i>area postrema</i> Rozsianie w przestrzeni, co najmniej 2 główne objawy kliniczne Potwierdzenie w badaniu MRI Negatywny wynik oznaczenia przeciwciał NMO-IgG lub brak możliwości oznaczenia Wykluczenie innych jednostek chorobowych przebiegających z podobnymi objawami klinicznymi	Zapalenie nerwu wzrokowego Ostre poprzeczne zapalenie rdzenia Objawy zajęcia <i>area postrema</i> (czkawka, nudności, wymioty) Ostre objawy pniowe Objawowa narkolepsja lub ostre objawy podwzgórzowe z typowymi dla NMOSD zmianami w MRI w podwzgórz Objawy uszkodzenia mózgu z typowymi zmianami dla NMOSD w MRI mózgowia	ON: wymagany (a) prawidłowy obraz MRI mózgu lub niespecyficzne zmiany w istocie białej lub (b) hiperintensywne w T2 zmiany w obrębie nerwów wzrokowych lub w T1 ulegające wzmocnieniu kontrastowemu, obejmujące co najmniej długość nerwu wzrokowego lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych Ostre zapalenie rdzenia: wymagane zmiany wewnątrzrdzeniowe zajmujące ≥ 3 segmenty rdzenia (LETM) lub ≥ 3 sąsiadujące segmenty z ogniskową atrofią rdzenia u pacjentów po przebytym zapaleniu rdzenia Objawy z <i>area postrema</i> : wymagane zmiany na powierzchni grzbietowej rdzenia (<i>area postrema</i>) Ostre objawy pniowe: wymagane odpowiadające objawom zmiany w pniu mózgu

AQP4 (*aquaporin 4*) — akwaporyna 4; IgG — immunoglobulina G; ON (*optic neuritis*) — zapalenie nerwu; LETM (*longitudinally extensive transverse myelitis*) — podłużne rozległe zapalenie rdzenia

przeciwno AQP4. Po przełomowym odkryciu patomechanizmu choroby związanego z obecnością przeciwciał AQP4-IgG w 2006 roku opublikowano zmodyfikowane kryteria rozpoznania NMO [37]. Obecnie obowiązują kryteria opublikowane przez Wingerchuka i wsp. w 1999 roku [30]. Zawierają one nową ujednoliczoną klasyfikację zespołów z kręgu NMO (NMOSD). Aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne wymagają spełnienia głównych kryteriów klinicznych oraz potwierdzenia obecności przeciwciał AQP4-IgG w surowicy (tab. 2) [10].

Diagnostyka różnicowa NMO

Choroba Devica wymaga różnicowania przede wszystkim z MS. W tabeli 3 zamieszczono podstawowe dane pomocne w różnicowaniu tych jednostek chorobowych. Wczesne ustalenie rozpoznania jest istotne ze względu na inny schemat leczenia NMO i MS, a włączenie odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego w NMO może w istotny sposób wpłynąć na rokowanie. Leczenie stosowane z dobrym efektem u pacjentów z MS (np. octan glatirameru) nie jest skuteczne w chorobie Devica, a niektóre leki (interferony beta oraz fingolimod) mogą doprowadzić do progresji objawów u chorych z NMO.

Zespoły ze spektrum NMO mogą być wywoływane również przez wiele innych czynników. Wśród nich można wymienić: czynniki zakaźne, szczypienia oraz choroby układowe (tab. 4) [38].

Pacjenci z NMO mają również zwiększoną predyspozycję do zachorowania na inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym [22].

W związku z możliwością współistnienia miastonii z NMOSD u pacjentów z miastenią oraz objawami zajęcia nerwów wzrokowych lub rdzenia należy rozważyć możliwość NMO. Według danych z piśmiennictwa rozpoznanie miastonii wyprzedza zwykle pierwsze objawy NMO o 4–16 lat [39]. U 11% badanych pacjentów z NMO wykazano obecność przeciwciał przeciwko receptorom dla acetylocholiny (przeciwciała AChR). Kliniczne oraz elektrofizjologiczne objawy miastonii stwierdzano u 2% pacjentów z NMO [40].

Objawy neurologiczne występują u 10–22,5% chorych celiakią, natomiast u 2% pacjentów z celiakią opisywano zapalenie rdzenia. Możliwość współwystępowania tych dwóch jednostek chorobowych najprawdopodobniej wiąże się z ekspresją akwaporyny 4 w śluzówce żołądka i jelit. Dlatego też u pacjentów z celiakią oraz objawami zapalenia rdzenia lub zapalenia nerwu wzrokowego należy wykonać oznaczenie przeciwciał przeciwko AQP4 w surowicy krwi [22].

Postępowanie w NMO/NMOSD

Leczenie rzutu choroby

Postępowaniem po rozpoznaniu pierwszego rzutu lub zaostrzenia choroby jest podanie metyloprednizolonu we wlewie dożylnym, w dawce

Tabela 3. Diagnostyka różnicowa zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*) według Wingerchuka i wsp. (na podstawie [12])

Parametr	Stwardnienie rozsiane	Choroba Devica (NMO)
Objawy	Objawy wynikające z uszkodzenia istoty białej OUN, rozsiane w czasie i przestrzeni	Objawy poprzecznego zapalenia rdzenia i zapalenia nerwów wzrokowych, obecne przeciwciała NMO-IgG
Przebieg choroby	W 85% rzutowo-remisyjny W 15% pierwotnie postępujący, nie przebiega jednofazowo	Początek zwykle z nawrotami: • 80–90% przebieg nawrotowy • 10–20% przebieg jednofazowy
Średni wiek zachorowania (lata)	29	39
Płeć (K:M)	2:1	9:1
Przebieg wtórnie postępujący	Często	Rzadko
MRI mózgowia	Zmiany okołokomorowe w istocie białej	Zwykle obraz prawidłowy lub niespecyficzne zmiany w istocie białej; 10% — zmiany w okolicy podwzgórza, ciała modzelowatego, pnia mózgu
MRI rdzenia szyjnego	Zmiany umiejscowione obwodowo, niewielkie odcinki rdzenia (< 3 segmentów)	Zmiany centralnie umiejscowione obejmujące ≥ 3 segmenty rdzenia
Płyn mózgowo-rdzeniowy	Niewielka pleocytoza, komórki jednojądrzaste	Rzadko pleocytoza, komórki jedno- i wielojądrzaste
Prążki oligoklonalne	85%	15–30%

IgG — immunoglobulina G; OUN — ośrodkowy układ nerwowy; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

Tabela 4. Przyczyny chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (na podstawie [38])

Rodzaje przyczyn	Czynniki ryzyka
Szczepienia	Szczepienie przeciwko różyczce Szczepienie przeciwko ospie prawdziwej
Choroby zakaźne	Ospa wietrzna Mononukleozą zakaźną Grypa typu A Angina streptokokowa Zespół HIV/AIDS Zakażenie wirusem opryszczki typu 6 i 8 Zakażenie <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Zakażenie <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
Inne choroby	Toczeń rumieniowaty układowy Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy Zespół Sjögrena Niedokrwistość Addisona-Biermera Choroba Behçeta Mieszana choroba tkanki łącznej Choroba Crohna Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Idiopatyczna plamica małopłytkowa

AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) — zespół nabytego niedoboru odporności; HIV (*human immunodeficiency virus*) — ludzki wirus niedoboru odporności

1000 mg/dobę przez 5 kolejnych dni [7, 41]. W razie braku poprawy można stosować zabiegi plazmaferezy — typowo 5 zabiegów [42]. Stosowanie dożylnych

wlewów immunoglobulin (IVIg, *intravenous immune globulin*) okazało się skuteczną alternatywną metodą leczenia w okresie rzutu NMO; zaleca się je w przypadkach niepełnej skuteczności plazmaferezy lub też przeciwwskazań do ich zastosowania [43]. Dożylnie wlewy immunoglobulin znalazły również zastosowanie jako leczenie przewlekłe przy przeciwwskazaniach do leków immunosupresyjnych. Z powodu znacznego ryzyka wczesnego nawrotu objawów neurologicznych leczenie rzutu kontynuuje się przez 2–6 miesięcy, podając doustnie prednizolon w początkowej dawce 1 mg/kg mc. Dawka ta jest stopniowo redukowana w zależności od stanu klinicznego. Wielu pacjentów osiąga jednak tak zwaną steroidozależność i wymaga przewlekłego stosowania niewielkich dawek prednizolonu. Podaje się wówczas dawki 10–20 mg/dobę, co jest zwykle dość dobrze tolerowane [44].

Przewlekłe leczenie immunosupresyjne

Pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, czyli z dodatkimi przeciwciałami przeciwko AQP4 oraz spełniający kryteria rozpoznania NMO, wymagają włączenia przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Ze względu na duże ryzyko progresji choroby oraz szybko postępującej niesprawności również pacjenci seronegatywni z izolowanym zespołem objawów na przykład z ON lub LETM mogą wymagać szybkiego zastosowania leczenia przewlekłego. Do leków immunosupresyjnych pierwszego rzutu należą azatiopryna (AZT), my-

Tabela 5. Schemat działania i dawkowanie leków immunosupresyjnych (zmodyfikowano za [49])

Immunoterapia	Mechanizm działania	Dawkowanie
Azatiopryna (AZA)	Inhibitor syntezy zasad purynowych	2–3 mg/kg mc./d. p.o.
Rytuksymab (RTX)	Anty-CD20	1 g i.v. w dniach 1. i 14., co 6 miesięcy
Mykofenolan mofetilu (MMF)	Hamuje dehydrogenazę monofosforanu inozyny	1,0–3,0 g/d. p.o.
Metotreksat (MTX)	Antymetabolit kwasu foliowego	10–25 mg p.o./tydzień + substytucja kwasu foliowego
Mitoksantron	Inhibitor topoizomerazy II	12 mg/m ² i.v. co 3 miesiące, do maksymalnej dawki skumulowanej 100–120 mg/m ²
Cyklofosamid	Związek alkilujący DNA	7–25 mg/kg mc. raz/miesiąc, przez 6 miesięcy

i.v. (intravenous) — dożylnie; p.o. (per os) — doustnie

kofenolan mofetilu oraz rytuksymab. Azatioprynę podaje się zazwyczaj początkowo w połączeniu z prednizolonem, co umożliwi stopniową redukcję dawki prednizolonu. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od niskich dawek (2,5–3,0 mg/kg mc./d.), następnie należy powoli zwiększać dawkę aż do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego. Według ostatnich doniesień wczesne rozpoczęcie leczenia azatiopryną, jeszcze przed zmniejszeniem dawki prednizolonu znacząco wydłuża okres remisji choroby [45]. W trakcie leczenia AZT należy regularnie kontrolować morfologię krwi oraz stężenie enzymów wątrobowych.

Alternatywnym rozwiązaniem w stosunku do stosowania azatiopryny, mimo że jest to agresywniejsze leczenie hamujące postęp choroby, może być podawanie rytuksymabu. To przeciwciało monoklonalne prowadzi do wybiórczej deplecji subpopulacji limfocytów CD20. Lek podaje się najczęściej według schematu: 1000 mg dożylnie w dniach 1. i 14. a następne dawki powtarza się co 6–12 miesięcy (w zależności od stopnia rekonstrukcji subpopulacji limfocytów CD 20). Według wyników badań wielośrodkowych (2014 r.) rytuksymab redukuje liczbę rzutów choroby o 88,2%, natomiast azatiopryna o 72,1% [46]. Poza działaniami niepożądanymi związanymi bezpośrednio z wlewem leku, którym zapobiega się przez podanie metyloprednizolonu, rytuksymab rzadko wywołuje istotne klinicznie powikłania. Do tej pory nie opisano przypadku postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) w trakcie leczenia rytuksymabem z powodu NMO czy MS [47]. W ostatnich latach rytuksymab jest coraz powszechniej stosowany w NMO ze względu na jego relatywnie szybkie efekty oraz wysoką skuteczność w zakresie redukcji rzutów choroby [48].

Wśród innych metod leczenia NMO/NMOSD

wymienia się stosowanie leków immunosupresyjnych, takich jak cyklofosamid, mitoksantron czy metotreksat. Mechanizm działania i dawkowanie poszczególnych leków przedstawiono w tabeli 5 [49] i na rycinie 3 [50].

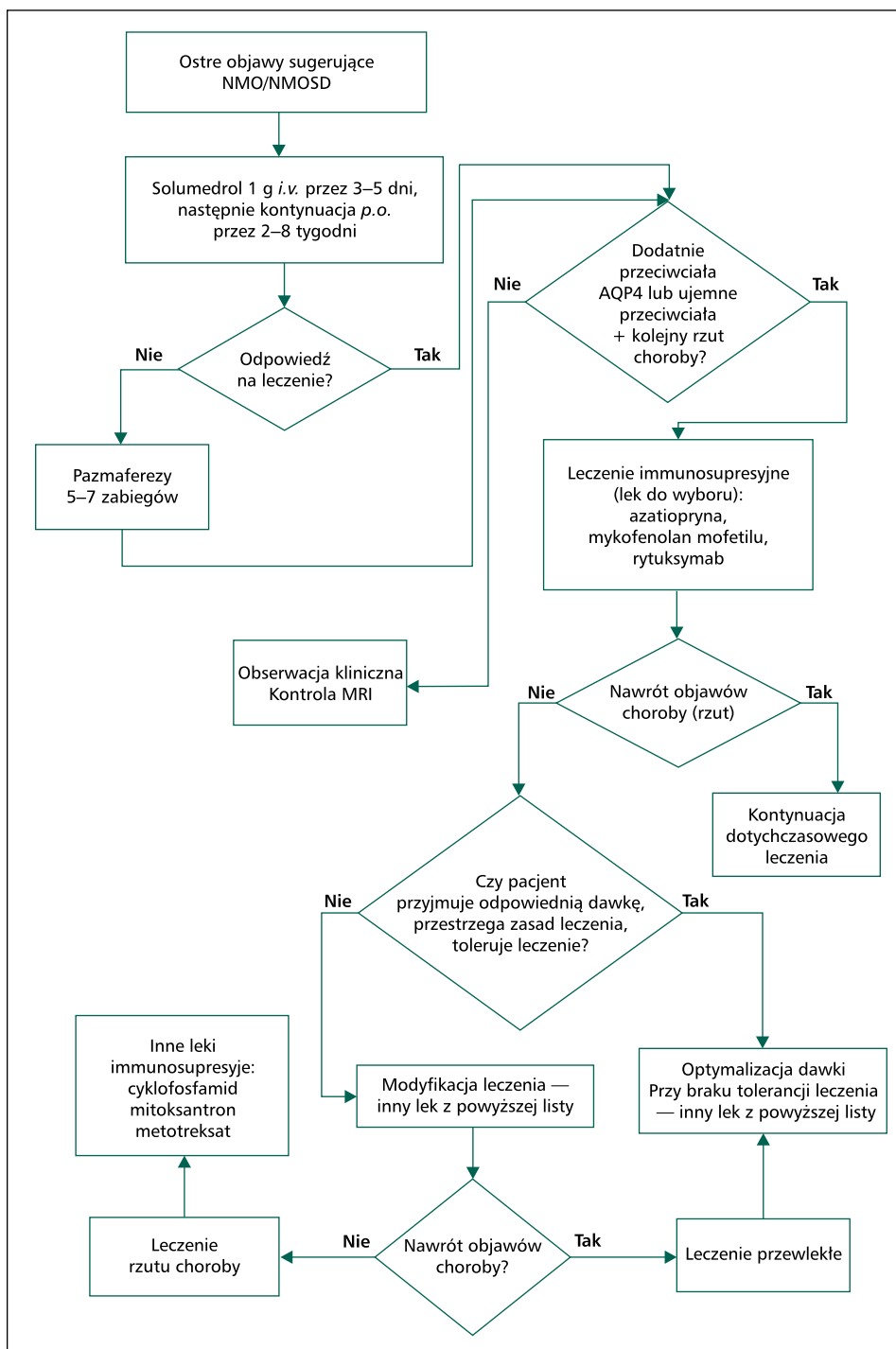
Obecnie nadal trwają badania nad nowymi lekami, których mechanizmy działania polegają na blokowaniu receptora dla IL-6 (toklizumab), hamowaniu komponentu dopełniacza (ekulizumab).

Wciąż są prowadzone badania eksperymentalne nad użyciem komplementarnego niepatogennego przeciwciała przeciwko AQP4 (aquaporumab), przeciwciała hamującego subpopulację limfocytów CD19, inhibitorów enzymów neutrofilów czy stabilizatorów funkcji eozynofili [51].

Podsumowanie

Od czasu pierwszych opisów choroby Devica znacznie poszerzyła się wiedza o jej patomechanizmie, obrazie klinicznym, rozwinęły się możliwości diagnostyczne, pojawiły się nowe metody leczenia. Zastosowanie na szeroką skalę metod obrazowania za pomocą MRI zmieniło spojrzenie na symptomatologię i rozpoznawanie zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia. Zmiany demielinizacyjne w obrębie mózgowia nie wykluczają obecnie rozpoznania choroby Devica.

Wprowadzenie nowych algorytmów diagnostycznych dla NMO i NMOSD, istotnie przyspieszyło podjęcie immunoterapii, co wyraźnie poprawiło rokowanie. Jednak mimo że obraz kliniczny schorzenia został już dobrze poznany, nadal spotykamy się z wieloma nietypowymi przypadkami klinicznymi, które mogą powodować znaczne trudności diagnostyczne. Wiele zagadnień pozostaje nadal niewyjaśnionych — przede wszystkim występowanie przypadków seronegatywnych. Trwają badania nad nowymi sposobami leczenia, głównie z użyciem przeciwciał monoklonalnych.



Rycina 3. Schemat leczenia ostrej i przewlekłej fazy zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia (NMO, *neuromyelitis optica*) (zmodyfikowano za [50]); NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*) — choroby ze spektrum NMO; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; AQP4 (*aquaporin 4*) — akwaporyna 4; MRI (*magnetic resonance imaging*) — badanie rezonansu magnetycznego

PIŚMIENNICTWO

1. Devic E. Myélite subaigue compliquée de nevríte optique. Bull. Med. (Paris) 1894; 8: 1033–1034.
2. Gault F. De la neuromyélite optique aigue. These, Lyon 1894.
3. Jarius S., Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. J. Neuro-inflammation 2013; 10: 8.
4. Jarius S., Wildemann B. On the contribution of Thomas Clifford Allbutt, FR.S., to the early history of neuromyelitis optica. J. Neurol. 2013; 260: 100–104.
5. Lennon P.V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. i wsp. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 2004; 364: 2106–2112.

6. Lee D.-H., Metz I., Berthele A. i wsp. Supraspinal demyelinating lesions in neuromyelitis optica display a typical astrocyte pathology. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2010; 36: 685–687.
7. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Lucchinetti C.F., Pittock S.J., Weinshenker B.G. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 805–815.
8. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M., Vukusic S. i wsp. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 566–569.
9. Matiello M., Lennon V.A., Jacob A. i wsp. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197–2200.
10. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. i wsp. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
11. Pandit L., Asgari N., Apiwattanakul M. i wsp. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review. *Mult. Scler.* 2015; 21: 845–853.
12. Wingerchuk D.M., Pittock S.J., Lucchinetti C.F., Lennon V.A., Weinshenker B.G. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 603–605.
13. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848–853.
14. Kantarci O.H., Weinshenker B.G. Natural history of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics* 2005; 23: 17–38.
15. Jarius S., Ruprecht K., Wildemann B. i wsp. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: a multicentre study of 175 patients. *J. Neuroinflammation* 2012; 9: 14.
16. Merle H., Olindo S., Bonnan M. i wsp. Natural History of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *ophthalmology.* 2007; 114: 810–815.
17. Mandler R.N., Davis L.E., Jeffery D.R., Kornfeld M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann. Neurol.* 1993; 34: 162–168.
18. Fardet L., G n re u T., Mikaeloff Y. i wsp. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 193–200.
19. Pittock S.J., Lennon V.A., Krecke K. i wsp. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 390–396.
20. Chan K.H., Tse C.T., Chung C.P. i wsp. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol.* 2011; 68: 1432–1439.
21. Maga a S.M., Matiello M., Pittock S.J. i wsp. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2009; 72: 712–717.
22. Iyer A., Elson L., Appleton R., Jacob A. A review of the current literature and a guide to the early diagnosis of autoimmune disorders associated with neuromyelitis optica. *Autoimmunity* 2014; 47: 154–161.
23. Sajj E., Arakawa M., Yanagawa K. i wsp. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann. Neurol.* 2013; 73: 65–76.
24. Kanbayashi T., Shimohata T., Nakashima I. i wsp. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1563–1566.
25. Kanamori Y., Nakashima I., Takai Y. i wsp. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology* 2011; 77: 652–658.
26. Kim S.-M., Go M.J., Sung J.-J., Park K.S., Lee K.-W. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility, and clinical characteristics. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 1026–1031.
27. Bichuetti D.B., Oliveira E.M.L., Souza N., Rivero R.L.M., Gabbai A.A. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult. Scler.* 2009; 15: 613–619.
28. Biswas A., Mukherjee A. Therapy of NMO spectrum disorders. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2015; 18: 16–23.
29. Trebst C., Jarius S., Berthele A. i wsp. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J. Neurol.* 2014; 261: 1–16.
30. Wingerchuk D.M., Hogancamp W.F., O'Brien P.C., Weinshenker B.G. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107–1114.
31. O'Riordan J.I., Gallagher H.L., Thompson A.J. i wsp. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 382–387.
32. De Seze J., Stojkovic T., Ferriby D. i wsp. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J. Neurol. Sci.* 2002; 197: 57–61.
33. Wu J.-S., Zhang M.-N., Carroll W.M., Kermode G. Characterisation of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2008; 79: 1022–1026.
34. Cabrera-G mez J.A., Kurtzke J.F., González-Quevedo A., Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J. Neurol.* 2009; 256: 35–44.
35. Graber D.J., Levy M., Kerr D., Wade W.F. Neuromyelitis optica pathogenesis and aquaporin 4. *J. Neuroinflammation* 2008; 5: 22.
36. Tait M.J., Saadoun S., Bell B.A., Papadopoulos M.C. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends in Neurosciences* 2008; 31: 37–43.
37. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J., Lucchinetti C.F., Weinshenker B.G. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
38. Wingerchuk D.M., Weinshenker B.G. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult. Scler.* 2012; 18: 5–10.
39. Leite M.I., Coutinho E., Lana-Peixoto M. i wsp. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 2012; 78: 1601–1607.
40. Mckeon A., Lennon V.A., Jacob A. i wsp. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle and Nerve* 2009; 39: 87–90.
41. Wingerchuk D.M. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.) Mult. Scler.* 2010; 16: 105–121.
42. Jacob A., Matiello M., Weinshenker B.G. i wsp. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 1128–1133.
43. Viswanathan S., Wong A.H.Y., Quek A.M.L., Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol.* 2015; 282: 92–96.
44. Palace J., Leite I., Jacob A. A practical guide to the treatment of neuromyelitis optica. *Practical Neurology* 2012; 12: 209–214.
45. Jie L., Binbin X., Zhibo C. i wsp. Effects of early using azathioprine in the acute phase in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Intern. J. Neurosci.* 2016 Jul 4: 1–8 [złożone do druku].
46. Mealy M., Wingerchuk D.M., Palace J., Greenberg B.M., Levy M. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol.* 2014; 71: 1–7.
47. Annovazzi P., Capobianco M., Moiola L. i wsp. Rituximab in the treatment of Neuromyelitis optica: a multicentre Italian observational study. *J. Neurol.* 2016; 263: 1–9.
48. Sand I.K. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2016; 22: 864–896.
49. Sellner J., Boggild M., Clanet M. i wsp. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 1019–1032.
50. Kessler R.A., Mealy M.A., Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. *Curr. Treat. Option Neurol.* 2016; 18: 1–15.
51. Sherman E., Han M.H. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr. Treat. Option Neurol.* 2015; 17: 48.