

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Martinović N. Vanja

**KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA  
DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI**

Doktorska disertacija

U Beogradu, 2020. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Martinović N. Vanja

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDY  
OF DEVIC'S DISEASE IN CENTRAL SERBIA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2020

Mentor:

Prof. dr Jelena Drulović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Dragoslav Sokić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Šarlota Mesaroš, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Evica Dinčić, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije u Beogradu

## *Zahvalnica*

*Ova doktorska disertacija je urađena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu.*

*Istraživanja predstavljena u ovoj doktorskoj disertaciji su realizovana u okviru projekta "Epidemiološka istraživanja neuroloških poremećaja: sveobuhvatna procena efekata bolesti" (broj projekta 175087, Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja), pod rukovodstvom Prof. dr Tatjane Pekmezović.*

*Zahvaljujem se (prema vremenskoj hronologiji upoznavanja) dragima:*

*Članovima moje porodice tati Nikoli, mami Slavici i sestri Nataši, na SVEMU.*

*Ass. dr Ireni Dujmović, mom prvom neurološkom mentoru, koja mi je u studentskim danima obelodanila postojanje Devikove bolesti.*

*Svom mentoru i najvećem učitelju, Prof. dr Jeleni Drulović, na dugogodišnjem, pre svega strpljenju, poštovanju i uvažavanju, uz istovremeno prenošenje kliničkih, naučnih i životnih lekcija.*

*Svom komentoru, Prof. dr Tatjani Pekmezović, na svim trenucima podrške i vođenja kroz izradu ove disertacije i bezbrojnim, momentalnim savetima i rešenjima problema na koje sam nailazila.*

*Prof. dr Šarloti Mesaroš na njenom talentu i nepresušnoj volji za edukacijom mladih, neuroloških amatera, i satima provedenim u ponavljanju, usavršavanju i kaljenju mojih kliničkih veština.*

*Šefu komisije, Prof. dr Dragoslavu Sokiću, na celokupnoj, dragocenoj podršci u cilju profesionalnog prosperiteta.*

*Prof. dr Evici Dinčić na osmehu, prijatnosti i dostupnosti.*

*Svojim kolegama i prijateljima – Dr Jovani Ivanović i Dr Marku Andabaki, na svakom zajednički provedenom trenutku i bezgraničnoj pomoći.*

*Svim bolesnicima Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije koji su učestvovali u ovom istraživanju.*

*I onom ko se poslednji pojavio u mom životu – Dekiju.*

## Kliničko-epidemiološka studija Devikove bolesti u centralnoj Srbiji

### Sažetak

Uvod: Neuromijelitis optika spektra bolesti (NMOSB), odnosno Devikova bolest, je akvaporin-4 autoantitelom-posredovano demijelinizaciono oboljenje centralnog nervnog sistema, koje dovodi do teškog stepena neurološke onesposobljenosti, vezane najčešće za vizuelni i motorni sistem, ali i do značajnog letaliteta.

Ciljevi: Analiza demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika bolesnika sa NMOSB u Centralnoj Srbiji i procena njihovog uticaja na dugotrajni ishod bolesti. Osim toga, procenjavana je prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji.

Bolesnici i metode: U istraživanje uticaja različitih demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika na dugotrajni ishod bolesti je uključeno 74 bolesnika koji ispunjavaju nove kriterijume iz 2015. godine za NMOSB iz hospitalnog registra obolelih Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS). Svi relevantni podaci prikupljeni su iz bolničke dokumentacije. Neurološka onesposobljenost je kvantifikovana primenom proširene skale stepena neurološke onesposobljenosti (*engl.* Expanded disability status scale, EDSS) i Optikospinalnom skalom onesposobljenosti (*engl.* Opticospinal impairment scale, OSIS), sa vizuelnim i motornim subskorovima. Prevalencija NMOSB je izračunata primenom standardnih procedura na osnovu podataka iz Populacionog NMOSB registra Centralne Srbije.

Rezultati: Relapsno remitentni tok bolesti je imalo 82,4% obolelih. Seropozitivnost AQP4-IgG je ustanovljena kod 89,2% obolelih. Četrdeset pet od 74 bolesnika su lečeni imunosupresivnom terapijom (40 – azatioprin, 3 – mikofenolat mofetil, 1 - ciklofosamid, 1 - mitoksantron, i 2 - rituksimab). Srednje vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS skora 4.0 bilo je 6.5 godina, do EDSS 6.0 bilo je 11.9 godina, i do EDSS 7.0 bilo je 22.0 godine. Faktor za koji je pokazano da povećava rizik za dostizanje EDSS 4.0, 6.0 i 7.0 je inicijalno veći EDSS. Takođe, kraći prvi inter-relapsni interval je povećavao rizik za dostizanje EDSS 4.0 i 6.0, a duže vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja, rizik za dostizanje EDSS 7.0. Veći stepen onesposobljenosti koji se odnosi na vidnu funkciju na početku bolesti bio je prediktor bržeg dostizanja OSIS VA = 6 i VA = 8 (*engl.* Visual acuity, VA). Teška vidna onesposobljenost (OSIS VA 6) je ranije dostignuta, ukoliko je bolest počela sa optičkim neuritisom (medijana, 10,0 godina) ili optikospinalnim sindromom (medijana, 11,4 godina), nego posle početka

bolesti mijelitisom (medijana, 18,0 godina) ( $p=0,002$ ). Procenjena prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji je 1,03/100 000.

Zaključci: Rezultati ovog istraživanja ukazuju da rano postavljanje dijagnoze i započinjanje sa efektivnim tretmanom, što pre posle prvih manifestacija NMOSB, smanjuju razvoj dugotrajne onesposobljenosti. OSIS VA, kao potencijalno senzitivniji test od EDSS-a, bi trebalo razmotriti u budućim istraživanjima za procenu ishoda kod osoba sa NMOSB. Prevalencija bolesti je u skladu sa drugim, prethodno objavljenim prevalencijama u jugoistočnoj Evropi.

Ključne reči: Devikova bolest, Neuromijelitis optika spektar bolesti, akvaporin-4 antitela, epidemiologija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

## **Clinical and epidemiological study of Devic's disease in Central Serbia**

Abstract:

**Introduction:** Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), or Devic's disease, is an anti-aquaporin-4 autoantibody mediated, demyelinating disease of the central nervous system, which leads to severe visual and motor disability, and significant case fatality.

**Aim:** Analysis of demographic, clinical and paraclinical characteristics of patients with NMOSD in the Central Serbia and assessment of their impact on the long-term outcome of the disease. Assessment of this disease prevalence, in the same region.

**Patients and methods:** This study included 74 patients who met the latest 2015 NMOSD diagnostic criteria, from the hospital registry based at the Neurology clinic, Clinical Center of Serbia (CCS). All relevant demographic, clinical and paraclinical data were collected from hospital records. Neurological disability was assessed using the Extended Disability Status Scale (EDSS) score and the Opticospinal Impairment Scale (OSIS), with visual and motor sub scores. The NMOSD prevalence was calculated by standard procedures based on the data from the Central Serbia Registry for NMOSD.

**Results:** 82.4% of patients had a relapsing-remitting course of the disease. Seropositivity of AQP4-IgG was found in 89.2% of patients. 45 out of 74 patients were treated with immunosuppressive therapy (40 - azathioprine, 3 - mycophenolate mofetil, 1 - cyclophosphamide, 1 - mitoxantrone, and 2 rituximab). The median time from disease onset to EDSS score 4.0 was 6.5 years, EDSS 6.0 11.9 years, and EDSS 7.0 22.0 years. Higher baseline EDSS was associated with higher risk of attaining EDSS 4.0, 6.0 and 7.0; a shorter first inter-attack interval increased the risk for reaching EDSS 4.0 and 6.0; longer time from the disease onset to the start of treatment administration increased the risk for reaching EDSS 7.0. Worse visual acuity at the disease onset predicted faster assignment of OSIS VA = 6 and VA = 8. Severe visual deficit (OSIS VA 6) was reached earlier after optic neuritis (median time, 10.0 years) or combined opticospinal onset (median time, 11.4 years) than after myelitis onset (median time, 18.0 years) ( $p=0.002$ ). Estimated prevalence of NMOSD in Central Serbia is 1.03/100 000.

**Conclusion:** Early diagnosis and effective treatment short time after the onset of NMOSD reduce development of long-term disability. In our study, baseline OSIS VA, was a more sensitive test compared with EDSS, for the assessment of long-term disability. Therefore, further investigations are warranted to confirm these findings, and if so OSIS should be considered as a potentially useful tool in further studies

for NMOSD patients. The prevalence of the disease in the Central Serbia is in line with previously published disease prevalences in the regions of Southeast Europe.

Key words: Devic's disease, Neuromyelitis optica spectrum disease, aquaporin-4 antibodies, epidemiology

Scientific field: Medicine

Specialized scientific field: Epidemiology



# SADRŽAJ

## 1. UVOD

1.1 Istorijat Devikove bolesti, Neuromijelitis optika spektra bolesti.....	1
1.2 Epidemiologija.....	2
1.3 Etiologija Neuromijelitis optika spektra bolesti.....	6
1.4 Patofiziologija Neuromijelitis optika spektra bolesti.....	6
1.4.1 IL-6 i B ćelije imunskog Sistema.....	7
1.4.2 Antitelom-posredovano oštećenje.....	7
1.4.3 Komplementom-indukovano oštećenje.....	7
1.4.4 T ćelijama-posredovano oštećenje.....	8
1.4.5 Ostali mehanizmi oštećenja.....	8
1.5 Demografske karakteristike, simptomi i kliničke manifestacije bolesti.....	8
1.6 Parakliničke karakteristike.....	11
1.6.1 AQP4-IgG i anti-MOG antitela.....	11
1.6.2 Cerebrospinalna tečnost.....	12
1.6.3 MR mozga i kičmene moždine.....	12
1.7 Dijagnostički kriterijumi.....	16
1.8 Progresija onesposobljenosti i faktori rizika.....	17
1.8.1 Demografske karakteristike.....	17
1.8.2 Kliničke karakteristike.....	18
1.8.3 Parakliničke karakteristike.....	19
1.8.4 Ishod bolesti.....	19
1.9 Autoimune bolesti kao komorbiditeti.....	20
1.10 Terapija.....	21

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....26

## 3. BOLESNICI I METODE.....27

3.1 Tip studije, mesto i period istraživanja, selekcija obolelih.....	27
3.2 Statistička analiza.....	29

## 4. REZULTATI.....30

4.1 Kohorta bolesnika sa NMOSB.....	30
4.2 Onesposobljenost bolesnika sa NMOSB.....	36

4.3 Preživljavanje u kohorti NMOSB.....	39
4.4 Prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji.....	41
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>53</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>55</b>

## 1. UVOD

### 1.1. Istorijat Devikove bolesti, Neuromijelitis optika spektra bolesti

Prvi, i možda najznačajniji korak kojim je skrenuta pažnja na Neuromijelitis optika (NMO), kao individualnu bolest napravio je Eugen Devik (1858-1930.) na svom predavanju 1894. godine, u Lionu, u Francuskoj. On je tada, na Prvom Francuskom medicinskom kongresu, govorio o novom sindromu “akutnom neuromijelitisu optika”. Predavanje je bazirano na jednom sopstvenom i 16 prethodno opisanih sličnih slučajeva. Cilj tadašnjeg izlaganja bila je distinkcija ovog sindroma i multiple skleroze (MS). Utemeljenju njegovih tvrdnji doprineo je histopatološki nalaz nađen kod bolesnice koju je lečio, a koja je mesec dana od razvoja paraplegije i bilateralne amauroze preminula. Zajedničkim radom sa svojim doktorantom Fernandom Gaultom (1873–1936.), zaključili su da se u opisanom sindromu, lezije razlikuju od onih kod “sclerose en plaque” u njihovoj strukturi i lokalizaciji (lezije kod NMO su prevashodno uočene u kičmenoj moždini (KM) i optičkom nervu (ONr), a u pojedinim slučajevima i u moždanom stablu) [1, 2]. U godinama pre Devikovog predavanja, opisano je još 7 slučajeva koji bi takođe mogli da pripadaju ovom entitetu [1, 2].

Na predlog turskog lekara Peppo Acchiote (1870-1916.), koji je 4. jula 1907. godine ispred *Société Neurologique de Paris* prikazao još jedan slučaj istovremenog javljanja bilateralnog optičkog neuritisa (BON), paraplegije i disfunkcije uretralnog sfinktera, prihvaćeno je da sindrom ON i ekstenzivnog mijelitisa bude sinonim za Devikovu bolest. Ovaj, kao i upotreba drugih termina koji su opisivali udruženost oštećenja ONr i KM, zadržali su se do 1933.godine. Walter Russell Brain (1895-1966.), renomirani britanski neurolog u svojoj knjizi “Bolesti centralnog nervnog sistema”, Devikovu bolest klasifikuje kao formu multiple skleroze [1, 2]. Zatišje u istraživanjima, perzistira do 1999. godine, kada grupa autora sa Mayo klinike, opisuje seriju od 71 slučaja sa Devikovom bolešću. U ovom istraživanju je napravljena prva jasna distinkciju između NMO i MS, na osnovu kliničkog toka bolesti i parakliničkih nalaza (nalaza na magnetnoj rezonanci (MR) i pregleda likvora). Kao rezultat istraživanja, predloženi su prvi savremeni dijagnostički kriterijume za NMO [3].

Novo doba u istraživanju, do tada devastirajuće forme MS, pokrenuto je posle slučajnog, ali neskromno rečeno, revolucionarnog otkrića specifičnog serumskog biomarkera – autoantitela za NMO (NMO-IgG) [4]. NMO-IgG su prva otkrivena bolest-specifična autoantitela demijelinizacionog oboljenja

centralnog nervnog sistema (CNS), koja pokazuju afinitet ka vodenim kanalima akvaporina tipa 4 (AQP4) [5].

Prethodno predloženi kriterijumi [3] otkrićem AQP4-IgG nisu se mogli smatrati arbitrima za uspešno postavljanje dijagnoze. Analizom nove kohorte bolesnika sa kliničkim postavljenom dijagnozom NMO, i detaljnom reevaluacijom parakliničkih podataka, 2006.g. su predloženi novi dijagnostički kriterijumi [6]. Prvi put su u dijagnostičke kriterijume uključena AQP4-IgG, i napušteni stavovi o isključivoj zahvaćenosti ONr i KM [6].

Inauguralno uključenje oštećenja drugih delova CNS, van ON i KM, značajno je doprinelo razmišljanju o drugim sindromima kao mogućim elementima kliničke slike NMO. Objavljivanjem novih, pojedinačnih i serija slučajeva, kod kojih su detektovana AQP4-IgG diktirala su dalje tokove, koji su vodili ponovnoj, poslednjoj reevaluaciji dijagnostičkih kriterijuma [7]. Pozitivni nalazi AQP4-IgG nisu upućivali samo na klinički već i novi, neuroradiološki spektar nalaza kod obolelih od NMO [7]. Internacionalni panel, od 18 članova, je nakon dvogodišnje detaljne analize kliničkih, neuroradioloških i laboratorijskih (seroloških) parametara, analize pedijatrijskih slučajeva, sistemskih autoimunskih bolesti i optikospinalne forme MS, doneo aktuelni konsenzus o najnovijim stavovima i dijagnostičkim kriterijumima [7]. Od ovog momenta, prvi postulat podrazumeva da se sva stanja nazivaju NMO spektar bolesti (NMOSB). Oboleli sa NMO se ne razlikuju značajno od NMOSB, i većina će u svom toku bolesti ispuniti kriterijume za NMOSB, a ovim terminom su obuhvaćene kliničke prezentacije van ON i KM. Druga bitna promena, podrazumevala je mogućnost da se dijagnoza bolesti postavi i kod obolelih sa negativnim AQP4-IgG ili kada njihova analiza nije moguća/dostupna [7].

## 1.2 Epidemiologija

Demijelinizaciona oboljenja CNS, a na prvom mestu MS, su najvažniji uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti u populaciji mladih odraslih osoba [8]. Do pre nekoliko godina, prevalencija i incidencija NMO su se uglavnom izvodile na opisima serija slučajeva, što je bila situacija u SAD [9], Evropi [10], Africi [11] i Aziji [12].

Prve populacione studije su sprovedene na Martiniku (prevalencija od 3,1 na 100 000 (95% CI 1,5 - 5,5)) [13] i u Japanu (prevalencija 0,32 na 100 000 (95 % CI 0,26 -0,40)) [12].

Povećanje svesti o NMOSB, dostupnost metoda za detekciju AQP4-IgG, kao i poslednja revizija dijagnostičkih kriterijuma za NMOSB [7] glavni su razlozi koji su doveli do porasta broja populacionih studija incidencije i prevalencije ovog oboljenja (Tabela 1).

Tabela 1. Prevalencija i incidencija NMO/NMOSB u različitim regionima i državama

Region/ država	Dijagnostički kriterijumi	Vremenski period/ tačka prevalencije	Incidencija	Prevalencija	Referenca
Severni Japan	NMO 2015	2016	Nije određivana	4,1/100 000 (95% CI 2,2– 6,9)	Houzen H <sup>14</sup>
Koreja	NMO 2006, NMOSB 2015	2010-2016	0,50/1 000 000 (95% CI 0,44– 0,56)	2,56/100 000 (95% CI 2,43- 2,7)	Kim JE <sup>15</sup>
Mangalore, Južna Indija	NMO 2006	Januar 2011 – Jun 2013	Nije određivana	2,6/100 000 (nije naveden 95% CI)	Pandit L <sup>16</sup>
Ishafan (Iran)	NMO 2006	5.4.2007 - 31.8.2013.	Nije određivana	1,9/100 000 (95% CI 1,6– 2,3)	Etemadifar M <sup>17</sup>
Kuzestan (Iran)	NMO 2006, NMOSB 2015	2013-2014	Nije određivana	1,1/100 000 (95% CI 1,04 – 1,16)	Kashipazha D <sup>18</sup>
USA (Olmsted) i Martinik	NMO 2006, NMOSB (AQP4-IgG + ≥ 1 od: monofazni ili rekurentni TM/ON, sindrom moždano stabla, cerebralni sindrom	1.1.2003 – 31.12.2011.	Martinik 7,3/1 000 000 (95% CI 4,5- 10,1)  Olmsted 0,7/1 000 000 (95% CI 0,0-2,1)	31.12.2011. god.: Martinik 10/100 000 (95% CI 6,8- 13,2)  Olmsted 3,9/100 000 (95% CI 0,8-7,1)	Flanagan EP <sup>19</sup>
Meksiko	NMO 1999	1993–2005	Nije određivana	1,3/100 000 (95 % CI 0,9– 1,8)	Rivera JF <sup>20</sup>

Kuba	NMO 1999	1.10.2003 – 30.11.2004.	0,053/100 000 (95% CI 0,040–0,068)	0,52/100 000 (95% CI 0,39–0,67)	Cabrera-Gómez JA <sup>21</sup>
Danska	NMO 2006	1998 - 2008	0,4/1 00 000 (95% CI 0,30–0,5)	4,4/100 000 (95% CI 3,1–5,7)	Asgari N <sup>22</sup>
Mađarska	NMOSB 2015	1.1.2006 – 31.12.2016.	1,32/1 000 000 (95% CI 1,08–1,61)	1,91/100 000 (95% CI 1,52–2,28)	Papp V <sup>23</sup>
Norveška	NMOSD (AQP4-IgG pozitivna)	Maj 2009 - Maj 2015	0,12/100 000 (nije naveden 95% CI)	Nije određivana	Danie 'lle van Pelt E <sup>24</sup>
South East Wales	NMO 2006	1.5.2010.	Nije određivana	19,6/1 000 000	Cossburn M <sup>25</sup>
Švedska	NMO 2006	1987-2013	1987 – 2006: 0,30/1 000 000 (95% CI 0,19–0,41) 2007 –2013: 0,79/1 000 000 (95% CI 0,55–1,30)	10,4/1 000 000 (95% CI 8,5–12,6) na kraju 2013. godine	Jonsson DI <sup>26</sup>
Mersejsajd, Ujedinjeno Kraljevstvo	NMO 2006, NMOSD (ON+LETM+ AQP4-IgG)	2003–2010	0,8/1 000 000 (95% CI 0,3–1,6)	31.12.2010.god.: 7,2/1 000 000 (95 % CI 3,1–14,2)	Jacob A <sup>27</sup>
Australija i Novi Zeland	NMOSB 2015	1.1.2011 – 31.12.2013.	0,37/1 000 000 (95% CI 0,35-0,39)	0,70/100 000 (95% CI 0,61-0,78)	Bukhari W <sup>28</sup>
Srbija	NMOSB 2015	31.12.2017.	U pripremi	1,03/100 000	U pripremi

AQP4 – akvaporin 4; CI – 95% interval poverenja, IgG – imunoglobulin G; LETM – longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis; MR – magnetna rezonanca; MS – multipla skleroza; NMO – Neuromijelitis optika, NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti; ON – optički neuritis; TM – transverzalni mijelitis,

Danas znamo da je bolest najčešća u Aziji, i Indiji, gde predstavlja 15-57% svih demijelinizacionih oboljenja CNS [29].

Najveća dokumentovana zastupljenost ove bolesti, koja se na tom području naziva još optiko-spinalna MS, je u Aziji. Prevalencija NMO je 2006. godine iznosila 0,9/100 000, a pet godina kasnije 2,1 na 100 000 osoba ukupne populacije. Treba uzeti u obzir da su ove vrednosti publikovane pre usvajanja najnovijih kriterijuma za NMOSB, koji su naknadno doprineli udvostručavanju broja prepoznatih slučajeva. Shodno tome, poslednji podaci sa primenom najnovijih dijagnostičkih kriterijuma, potvrđuju navedenu činjenicu i prevalenciju u Japanu od 4,1 na 100 000 (95% CI 2,2 - 6,9) [14]. Nedaleko, u Koreji je zabeležena prevalencija od 2,56 obolelih na 100 000 (95% CI 2,43 – 2,7) osoba ukupne populacije [15]. Koristeći različite, odnosno važeće NMOSB i modifikovane kriterijume za NMO, u studijama prevalencije, podaci su i dalje varijabilni, ali ono što je poznato jeste da su ove vrednosti na evropskom i australijskom kontinentu manje i međusobno sličnije (Tabela 1).

U Južnoj Americi, NMO predstavlja 11.8% svih inflamatornih idiopatskih oboljenja, sa najvećom zastupljenošću u Brazilu [30]. Prevalencija bolesti u ovom regionu, prema dostupnim studijama, je varijabilna. Najstarija studija prevalencije, na ovom kontinentu, iz Meksika, objavila je vrednost prevalencije 1,3 na 100 000 (95 % CI 0.9–1.8) [20]. Dve godine kasnije, koristeći identične NMO kriterijume iz 1999. godine, uz uključenje i relapsnih formi transverzalnog mijelitisa (TM) i optičkog neuritisa (ON), Kubanski neurolozi su publikovali prevalenciju od 0,52 na 100 000 (95 % CI 0.39–0.67) [21]. Najnoviji podaci, iz nekoliko centara Južne Amerike, govore u prilog nekonzistentne prevalencije, od 0,37 do 4,2 na 100 000 stanovnika. Zastupljenost NMO među MS u ovim centrima je iznosila 14%, s tim da je uočen opadajući gradijent od severa ka jugu koji je koincidirao sa porastom procenta bele rase [30].

Podaci sa najmanjeg kontinenta, Australije, procenjeni su korišćenjem najnovijih kriterijuma za NMOSB i laboratorijske potvrde. Njihova prevalencija od 0,70 na 100 000 (95% CI 0.61 - 0.78), najuporedivija je sa onom evropskog porekla [28].

Bolest se, može se reći, ređe javlja na evropskom kontinentu [31]. Collongues i sar. su 2010. godine objavili multicentričnu studiju na teritoriji Francuske, koja je obuhvatala 125 ispitanika [32], koji su ispunjavali dijagnostičke kriterijume iz 2006. godine [6]. Grupa autora iz Južne Danske, obavila je istraživanje na 163 adultna bolesnika iz spektra NMO i utvrdila prevalenciju od 4,4 na 100 000 (95% CI 3,1-5,7) [22]. U Velikoj Britaniji je ustanovljena viša prevalencija, nego što je to na početku studije očekivano, pa je za NMO i bolesti iz spektra NMO u regiji SouthWeast East iznosila 19,6/1 000 000 (95% CI 12,2-29,7) [25], a 7,2/1 000 000 (95% CI 3,1-14,2) u okrugu Merseyside [27]. Na teritoriji

Mađarske, u 23 MS centra, do 1. januara 2016. godine, identifikovane su 123 osobe obolele od NMOSB, na osnovu čega je izračunata prevalencija od 1,91 na 100 000 (95% CI 1.52–2.28) zdravih osoba [23]. Studija sa najdužim evaluacionim periodom na evropskom kontinentu bazirana je na švedskom nacionalnom registru obolelih. Zahvaljujući ovakvoj bazi podataka, jasno je potvrđeno udvostručenje prevalencije, između 1987 – 2006. kada je iznosila 0,30, u odnosu na period do 2007 – 2013, kada je iznosila 0,79 na 100 000 (CI 95% 0.55–1.03) zdravih osoba [26]. Prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji, izračunata je na bazi podataka iz Populacionog registra Centralne Srbije obolelih za NMOSB, u koji su uključeni bolesnici koji ispunjavaju kriterijume za dijagnozu ovog oboljenja iz 2015. godine. Prevalencija 1.03/100 000 je najuporedivija sa prethodno publikovanim podacima iz susedne Mađarske.

Uzimajući u obzir da su dosadašnje epidemiološke studije NMO i NMOSB koristile različitu metodologiju i dijagnostičke kriterijume, teško je uporediti ove vrednosti međusobno, te su s tim u vezi ovakva istraživanja i dalje neophodna.

### 1.3 Etiologija Neuromijelitis optika spektra bolesti

Etiologija NMOSB nije u potpunosti razjašnjena. Sadejstvo genetskih i sredinskih faktora povećava rizik za razvoj ovog oboljenja.

Faktori sredine koji doprinose nastanku NMO, nisu u potpunosti definisani. U različitim publikacijama, crevna mikrobiota obolelih od NMOSB u Japanu i Americi, značajno češće je imala pozitivan nalaz na *H. Pylori*, *Chlamydia pneumoniae* i *Clostridium perfringens* [33, 34]. Slična struktura građe bakterija i AQP4, obrazložila je njihov doprinos u patogenezi bolesti [33, 34]. Za razliku od MS, istraživanja o uticaju ultravioletnog (UV) zračenja i nivoa vitamina D kod NMOSB nisu u saglasnosti, te se kao takvi ne smatraju potvrđenim sredinskim faktorima koji povećavaju rizik za nastanak bolesti [35, 36, 37].

### 1.4 Patofiziologija Neuromijelitis optika spektra bolesti

NMOSB je autoimunsko oboljenje CNS, u čijoj osnovi nastanka stoje poznati biomarkeri. Autoantitela na AQP4 (AQP4-IgG) i mijelin oligodendrocitni glikoprotein (MOG), su dokazani



biomarkeri ovog oboljenja, koji započinju kaskadu aktivacije komponenti imunskog sistema (komplement, T ćelije).

#### *1.4.1 IL-6 i B ćelije imunskog Sistema*

Odavno je poznato da je jedna od funkcija interleukina-6 (IL-6) diferencijacija B ćelija u plazmoblaste. Svojim prisustvom u serumu i likvoru IL-6 produžava preživljavanje B ćelija, koje proizvode AQP4-IgG, i time dovodi do prolongirane tkivne destrukcije [38]. Pokazano je i da je nivo IL-6 u in-vitro uslovima u direktnoj korelaciji sa stepenom neurološke onesposobljenosti u NMO, čak i tokom faze remisije [39].

#### *1.4.2 Antitelom posredovano oštećenje*

AQP4-IgG posredovano oštećenje nastaje njegovim vezivanjem za vodene kanale AQP4 u astrocitima mozga, ONr i KM. Kompleks humanih fetalnih astrocita i AQP4-IgG, dovodi do aktivacije zapaljenskog procesa, poremećaja permeabilnosti krvno – moždane barijere, komplementom i antitelom posredovane citotoksičnosti [5, 40]. Fiziološka funkcija AQP4 u lezijama NMO je redukovana usled citotoksičnosti astrocita. Obzirom na to kao i na prethodno opisani mehanizam destrukcije tkiva, aktivne lezije u NMO se karakterišu prisustvom edema, makrofaga, aktiviranih mikroglija, demijelinizacijom, gubitkom aksona, nekrozom i promenjivom perivaskularnom inflamacijom, uz prisustvo eozinofila i produkata njihove egzocitoze. Obrnuto, u hroničnim lezijama se može videti gliozna, cistična degeneracija, kavitacija i atrofija [5].

#### *1.4.3 Komplementom indukovano oštećenje*

Kod seropozitivnih NMO bolesnika, u tkivima koja ekspimiraju AQP4, CD59 je inhibitor nastanka membranskog kompleksa (MK) [41]. CD59 i CD55, proteini koji regulišu funkcionisanje sistema komplementa, u mozgu se ne sintetišu u dovoljnoj količini što onemogućuje potpunu regulaciju funkcije komplementa i dovodi do geneze NMO lezija [42]. Ovaj proces je dokazan i u eksperimentalnim modelima. Pacovima koji nisu imali CD59 intratekalno je ubrizgavan AQP4-IgG koji je uzrokovao pokretanje inflamatornog procesa, taloženje aktiviranog komplementa, oštećenje astrocita i demijelinizaciju. Nasuprot tome, nakon identičnog tretmana pacova koji su imali CD59, pokazano je minimalno taloženje komplementa i gubitak AQP4 [43].

#### 1.4.4 T ćelijama posredovano oštećenje

T-ćelijama posredovana oštećenja takođe igraju važnu ulogu. TH 17 ćelije specifične za MOG oštećuju ćelije gangliona retine i aksone KM. Ovo ne samo da pokazuje ulogu T-ćelija u mehanizmu nastanka NMOSB, već sugeriše i ulogu timusa u uklanjanju autoreaktivnih T-ćelija (o čemu svedoči veća učestalost reaktivnih T-ćelija kod obolelih od NMOSB) [44].

#### 1.4.5 Ostali mehanizmi oštećenja

Ostali patofiziološki mehanizmi podrazumevaju prisustvo MOG-IgG koji imaju afinitet za površne antigene oligodendrocita i mijelinskog omotača [45]. Nasuprot AQP4-IgG, ova antitela ne indukuju oštećenje astrocita, već demijelinizaciju sa ograničenom infiltracijom ćelija imunskog sistema [46].

### 1.5 Demografske karakteristike, simptomi i kliničke manifestacije bolesti

NMOSB, odlikuje relativno heterogena klinička slika. Manifestacije bolesti su najčešće posledica oštećenja struktura CNS u kojima je najveći afinitet AQP4 (KM, moždano stablo, cerebelum), kao i oštećenja ONr (Tabela 2) [47].

Tabela 2: Kliničke manifestacije NMOSB u odnosu na anatomsku lokalizaciju lezija<sup>1</sup>

Anatomska lokalizacija	Klinički simptomi i znaci
Optički nerv/optička hijazma	Bol u oku ili glavobolja Zamagljen vid Poremećaj kolornog vida Amauroza Edem papile Skotomi Drugi ispadi u vidnom polju
Kičmena moždina	Slabost ekstremiteta Spasticitet ekstremiteta Otežan hod Senzitivni ispadi Radikularni bol Svrab Bolni tonični spazmi

	Ataksija trupa i ekstremiteta Sfinkterijalna disfunkcija Respiratorna insuficijencija Lhermit-ov znak Drugi motorni i senzitivni ispadi
Moždano stablo	Mučnina Povraćanje Štucanje Neprestani kašalj Gubitak telesne težine Anoreksija Diplopije/poremećaj pokretljivosti bulbomotora Facijalne dizestezije Slabost facijalnog nerva Trigeminalna neuralgija Disgeuzija Gubitak sluha Tinitus Vrtoglavica Dizartrija/disfagija
Diencefalon	Narkolepsija Hipofizni poremećaji SIADH <sup>3</sup> Presinkopalni simptomi Poremećaj regulacije telesne temperature Anhidroza/hiperhidroza Hiperfagija
Veliki mozak	PRES <sup>4</sup> Poremećaj stanja svesti Krize svesti Afazija Apraksija Kognitivni poremećaj Psihijatrijski simptomi

<sup>1</sup>Preuzeto od Lana-Peixoto MA i sar., Biomedicines, 2019

NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti; SIADH – sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona; PRES – posteriorna reverzibilna encefalopatija

Jedinstven podatak za sve do sada publikacije o NMO i NMOSB jeste češća zastupljenost kod osoba ženskog pola [32, 48]. Bolest, prema usaglašenosti većine serija slučajeva, počinje između 32,6 – 45,7 godine života [49, 50]. Kasni početak NMO/NMOSB bolesti predstavlja onaj u kom se prve

manifestacije bolesti prezentuju nakon 50. godine života. U jednoj od najvećih multicentričnih studija čak 25% bolesnika je ispunjavalo ovaj kriterijum [51]. Pedijatrijska forma bolesti, odnosno početak pre 18. godine života, je značajno ređi i prisutan je kod <5% obolelih [48, 52].

Inicijalni simptomi bolesti, kod najvećeg broja obolelih od NMOSB su posledica monofokalnog oštećenja - ON (32,5%) ili TM (39,7%) [3]. Prema podacima Kitley i sar., koji su poredili britansku i japansku seriju slučajeva, zaključeno je da je u obe populacije ON češće naveden sa ranijim početkom bolesti, dok su kod starijih bolesnika to bili simptomi TM [48]. Lezije koje nastaju u periakveduktalnoj regiji sive mase, hipotalamusu, diencefalonu i arei postremi, su češće prisutne kod AQP4-IgG pozitivnih osoba, u odnosu na MS. Njihova učestalost u kliničkoj slici, sindrom aree postreme (10,6%), sindrom moždanog stabla (5,5%), simptomatska narkolepsija ili akutni diencefalički sindrom (4,1%) i cerebralni sindrom (3,8%), omogućila je preciziranje i neoptikospinalnih oblika NMOSB [3]. Navedeni sindromi, nisu jedini razlozi narušenja kvaliteta života ovih bolesnika. U poređenju sa MS, prevalencija bola kod ovih bolesnika je dva puta češća (86%). Bol je izraženiji i predstavlja teži terapijski izazov [53, 54]. Prema istraživanju u kom su učestvovali samo seropozitivni AQP-IgG i MOG-IgG bolesnici, svi su se izjasnili da im bol utiče na kvalitet života [55]. Tonični mišićni spazmi i neuropatski bol manifestovan prolongiranim parestezijama i dizestezijama, su najčešća deskripcija bola [53, 54]. Neuropatski bol dodatno narušava kvalitet života ovih bolesnika, obzirom da je u direktnoj korelaciji sa težinom depresije [56, 57, 58]. Depresija i suicidalne ideje kod ovih bolesnika imaju nezanemarljivu učestalost. U poređenju sa obolelima od MS, depresija kod ovih bolesnika je težeg stepena i rekurentna [56, 57].

Kognitivni deficit je zastupljen u sličnoj meri kao i kod obolelih od MS [58]. Studija Hea i saradnika, je pokušala da ustanovi koliki je doprinos relapsa bolesti na kognitivne i psihijatrijske probleme ovih bolesnika. Zaključeno je da je prisutno značajno kognitivno oštećenje u nekoliko domena (pamćenje, brzina procesuiranja informacija i pažnja). Step en oštećenja kognitivnih funkcija statistički je značajno korelisao sa prisustvom depresije i zamorljivosti [57].

U većini slučajeva, odnosno >90% obolelih od NMOSB, ima relapsni tok bolesti [32]. Pogoršanje ili relaps bolesti je definisan kao novi neurološki simptom korelis an sa neurološkim nalazom ili objektivno pogoršanje prethodno postojećih tegoba, koje traju u kontinuitetu  $\geq 24$ h (izuzev za sindrom aree postreme kada je neophodno da simptomi traju duže od 48h) [59, 60]. Ovakva definicija objašnjava i klinički razvoj ON i TM koji traje danima a potom se simptomi redukuju tokom narednih nedelja i

meseci. NMOSB pogoršanja bolesti su značajno teža i imaju manji stepen oporavka u poređenju sa pogoršanjima MS [59].

1.6 Parakliničke karakteristike: AQP4-IgG, anti-MOG antitela, cerebrospinalna tečnost, magnetna rezonanca

### 1.6.1 AQP4-IgG i anti-MOG antitela

AQP4 vodeni kanali su široko rasprostranjeni u CNS. Primarna lokalizacija je u ONr i KM, ali su takođe locirani i u supraoptičkom jedru hipotalamusa i periventrikularnim strukturama (area postrema i terminalna lamina). Nekoliko tkiva na periferiji takođe sadrži AQP4: skeletni mišići, pluća, parijetalne ćelije gastrointestinalnog trakta, renalno, unutrašnje uvo, retina, suzne i pljuvačne žlezde [47]. AQP4-IgG sintetišu B ćelije imunskog sistema, i uglavnom pripadaju IgG1 klasi antitela. Mehanizam njihovog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru (KMB) nije u potpunosti razjašnjen, ali je poznato da njihovo prisustvo nije dovoljno za nastanak permeabilnosti KMB [47].

AQP4-IgG je marker distinkcije NMOSB u odnosu na ostala demijelinizaciona oboljenja CNS. Prisustvo AQP4-IgG je dokazano kod 80% bolesnika sa NMOSB [61]. U poređenju sa seronegativnim bolesnicima, oni imaju češće relapse i teži klinički tok bolesti. Takođe, tokom relapsa NMOSB broj AQP4-plazmoblasta raste; dok se dekrement serumske koncentracije AQP4-IgG opisuje tokom remisije i nakon primene specifične terapije [62]. Kod 4–11% AQP4-IgG seronegativnih bolesnika sa NMOSB detektovana su MOG-IgG [63]. Prisustvo ovih antitela nije specifično, iako se pojedini autori zalažu za distinkciju i diferencijaciju ovog oboljenja kao zasebnog [64, 65]. Implementacijom *cell-based assay* metode u rutinsku praksu, u zapadnoj Evropi je procenjena incidencija seropozitivnosti MOG-IgG od 0.16 / 100,000 osoba [66]. U adultnoj populaciji, iako postoje detaljne smernice za određivanje MOG-IgG, svakako se ne smeju izostaviti u indikacijama identičnim za AQP4-IgG (Tabela 3) [65, 67].

Tabela 3. Koji bolesnici treba da se testiraju na AQP4-IgG? <sup>1</sup>

Kada uraditi analizu na AQP4-IgG? <sup>2</sup>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. LETM ili atrofija <math>\geq 3</math> kontinualna segmenta na MR kičmene moždine</li><li>2. Idiopatski akutni transverzalni mijelitis</li><li>3. Težak unilateralni ON sa lošim oporavkom i/ili zahvatanje posteriornih vizuelnih puteva (npr. optičke hijazme)</li><li>4. Bilateralni simultani ili rekurentni ON</li></ol>

5. Dugotrajna mučnina, povraćanje i/ili štucanje bez jasne etiologije
6. Dorzomedularna lezija na MR mozga
7. Diencefalički sindrom
8. Kriptogena leukoencefalopatija
9. MS čiji se tok ne poboljšava ili pogoršava nakon uvođenja imunomodulatorne terapije
10. CNS inflamacija atipična za MS i bez oligoklonalnih traka u CST

<sup>1</sup>Adaptirano prema Huda S i sar., Clinical Medicine, 2019

<sup>2</sup>Testiranje na MOG-IgG se savetuje u istim situacijama kao i AQP4-IgG

AQP4 – akvaporin-4; IgG – immunoglobulin G; LETM – longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis; MR – magnetna rezonanca; ON – optički neuritis; MS – multipla skleroza; CNS – centralni nervni sistem; CST – cerebrospinalna tečnost.

### *1.6.2 Cerebrospinalna tečnost*

Analiza cerebrospinalne tečnosti (CST), je neizostavan korak u diferencijalnoj dijagnozi NMOSB. Citobiohemijskim pregledom CST kod ovih bolesnika očekujemo umerenu ili tešku pleocitozu (do 1000/mm<sup>3</sup>). Neutrofilni granulociti i eozinofili nose najveći udeo [68]. Za razliku od MS, gde su oligoklonalne IgG trake u likvoru jedan od ključnih dijagnostičkih elemenata, kod NMOSB se detektuje u 30% obolelih [7].

Povišeni nivoi glijalnog fibrilarnog kiselog proteina (markera oštećenja astrocita), IL-6 i receptora za IL-6, poslednjih nekoliko godina se razmatraju kao potencijalni biomarkeri u diferencijalnoj dijagnozi NMOSB, u odnosu na druga demijelinizaciona oboljenja [69, 70]. Analiza ovih parametara nije deo rutinske dijagnostike NMOSB.

### *1.6.3 MR mozga i kičmene moždine u NMOSB*

Identifikovanje nalaza na MR mozga koji implikuje NMOSB, ima dijagnostičku i prognostičku vrednost. Nalaz na MR obolelih od NMOSB, doprinosi diferenciranju NMOSB od drugih autoimunih oboljenja CNS, prevashodno MS [71]. AQP4-IgG seropozitivni bolesnici u 51–89% slučajeva imaju patološke lezije na MR glave [72, 73, 74]. Za seronegativne slučajeve lezije na MR mozga su precizno definisane u dijagnostičkim kriterijumima [7]. Na početku bolesti lezije na MR mozga se detektuju kod 43-70% obolelih [72, 75]. Lokalizacija lezija na MR zavisi od distribucije AQP4 u tkivu centralnog nervnog sistema. Na osnovu ove distribucije, odnosno analize zastupljenosti lezija na MR u bolesnika sa NMOSB, grupa eksperata je predložila klasifikaciju lezija u mozgu (Tabela 4) [71].

Tabela 4. Klasifikacija lezija na MR glave kod obolelih od NMOSB

Periependimalne lezije oko komornog sistema Diencefaličke lezije oko treće komore i cerebralnog akvedukta Dorzalne lezije moždanog stabla uz četvrtu komoru Periependimalne lezije oko lateralnih komora
Hemisferne lezije bele mase
Lezije koje zahvataju kortikospinalni trakt
Nespecifične lezije: nisu jedinstvene, najčešće zastupljene
Lezije koje se prebojavaju kontrastom

Najčešća lokalizacija lezija na MR mozga, kod obolelih od NMOSB, opisuje se u moždanom stablu, cerebelumu, areei postremi, talamusu, hipotalamusu, korpusu kalozumu, periependimalno oko treće komore, kortikospinalnom traktu i u hemisferama velikog mozga [76].

Diencefaličke lezije oko treće komore i cerebralnog akvedukta (Slika 1,a) su najčešće asimptomatske. Obzirom da obuhvataju talamus i hipotalamus, u literaturi se najčešće opisuju sa sindromom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona [77], ali i drugim hormonskim poremećajima, poremećajima ponašanja i disregulacijom autonomnog nervnog sistema.

Dorzalne lezije moždanog stabla uz četvrtu komoru, obzirom da obuhvataju emetički centar, najčešći su razlog upornog štucaanja, mučnine i povraćanja (Slika 1,b) [7]. Prisustvo ovih promena se opisuje u 7% do 46% obolelih od NMOSB [73].

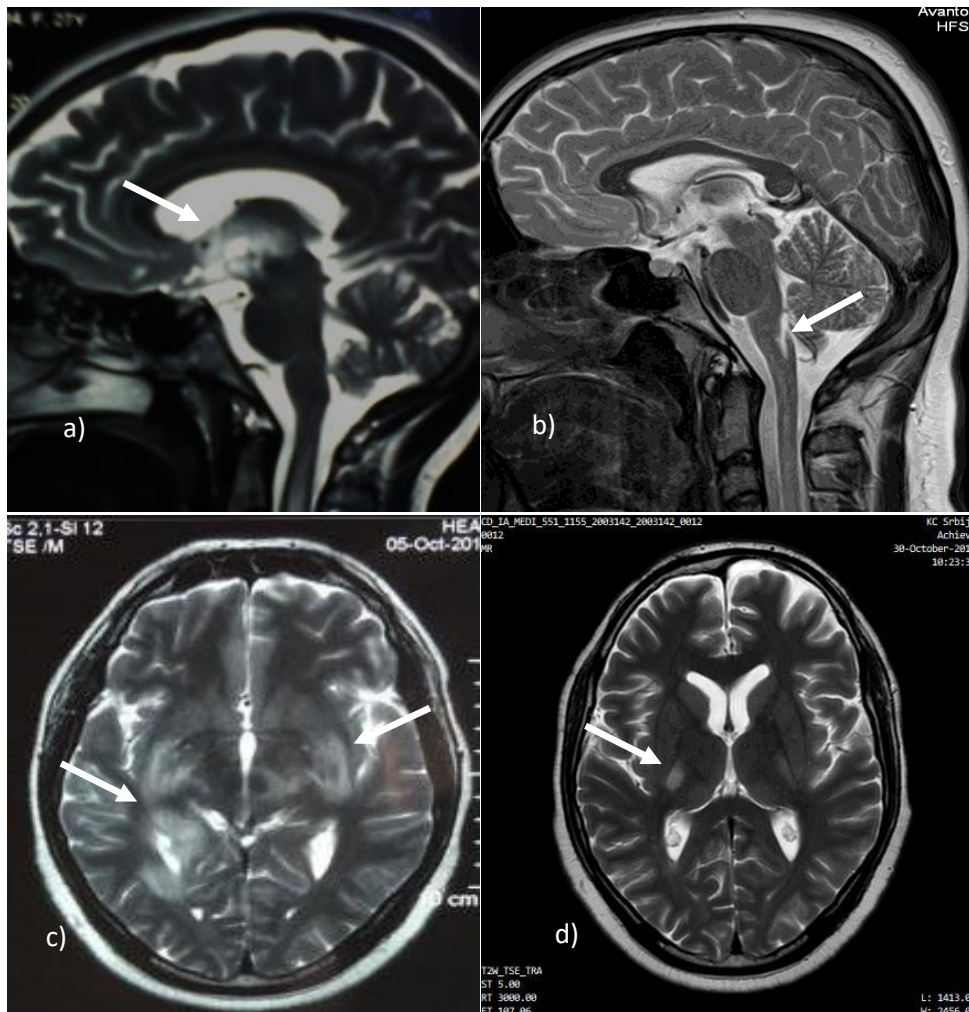
Periependimalne lezije oko lateralnih komora su najčešće lezije korpusa kalozuma, a viđaju se kod 12% do 40% bolesnika sa NMOSB [73].

Hemisferne lezije bele mase su ekstenzivne i konfluentne, neretko tumeaktivne, bez mas efekta (Slika 1,c). U akutnoj fazi se sastoje od edema i inflamacije, dok se u hroničnoj fazi njihov obim smanjuje a opisuje se i potpuni nestanak ili zaostajanje cističnog ožiljka. Zavisno od lokalizacije, u kliničkoj slici se manifestuju encefalopatijom, hemiparezom, ispadom u vidnom polju [71].

Lezije koje zahvataju kortikospinalni trakt (Slika 1,d), se u pojedinim kohortama opisuju kod 23% do 44% obolelih od NMOSB. Pružaju se od duboke bele mase mozga, prateći kortikospinalni put kroz zadnji krak kapsule interne. Neretko se može videti njihova dalja propagacija kroz cerebelarne pedunkule do moždanog stabla i ponsa. Obzirom da u ovoj regiji koncentracija AQP4 nije velika, ova lokalizacija lezija nije u potpunosti razjašnjena [71].

Nespecifične, male, punktiformne lezije (<3mm) u hemisferama mozga i subkortikalno su najčešće opisivane promene (u 35-94% slučajeva) na MR mozga obolelih od NMOSB [78, 73]. Obzirom da je njihovo prisustvo najčešće asimptomatsko, još uvek nije razjašnjeno da li su one posledica NMOSB.

MR mozga kod bolesnika sa akutnim ON koji je posledica NMOSB, može imati relativno specifičan nalaz. Zahvaćenost ONr se opisuje kao hiperintenzitet signala na T2 i/ili postkontrastno prebojavanje ONr na T1 sekvenci. Opisane promene će se videti nakon od prilike dve nedelje od početka tegoba. Pored ONr pojačan i difuzni hiperintenzitet signala može se videti i u predelu optičke hijazme i orbite [7, 79]. Nalaz MR u predelu ONr je zbog značaja uvršten i u dijagnostičke kriterijume za seronegativne AQP4-IgG bolesnike [7].



Slika 1. Najčešće lokalizacije lezija na MR mozga obolelih od NMOSB: a) diencefalična lezija oko treće komore i cerebralnog akvedukta; b) dorzalne lezije moždanog stabla uz četvrtu komoru; c) hemisferne lezije bele mase; d) zahvatanje kortikospinalnog trakta u nivou kapsule interne.



Karakterističan, ali ne i specifičan nalaz na MR KM kod obolelih od NMOSB je longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) [7]. LETM predstavlja hiperintenzitet signala na T2, i hipointenzitet signala na T1 sekvenci, na sagitalnom preseku MR KM, dužine  $\geq 3$  kontinualna vertebralna segmenta (Slika 2) [7, 71, 80].



Slika 2: Longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) na početku bolesti, kod obolelih od NMOSB, koji su lečeni na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije

ž – ženski pol; godina života; EDSS u trenutku snimanja.

Diferencijalno dijagnostički etiologija LETM na prvom mestu pripada NMOSB, s tim da je neophodno misliti i na druge inflamatorne, infektivne i vaskularne bolesti [80]. LETM, kod obolelih od NMOSB, je na aksijalnim i sagitalnim presecima MR predominantno centralno lokalizovan, što je implicirano afinitetom AQP4 za sivu masu KM [71]. Cervikalni i torakalni deo KM su češće zahvaćeni u odnosu na lumbosakralni deo [81]. Lumbosakralni deo je češće oštećen kod bolesnika sa pozitivnim MOG-IgG.

Ponavljanim nalazima MR KM, obolelih od NMOSB, na kojima je prethodno postojao LETM, uočena je rezolucija lezija u vidu skraćenja dužine oštećenja, dok se nakon rekurentnih mijelitisa može videti atrofija KM [82].

### 1.7 Dijagnostički kriterijumi

Internacionalni panel za NMOSB je 2015.g. predložio dijagnostičke kriterijume za NMOSB (Tabela 5) [7].

Tabela 5. Dijagnostički kriterijumi za NMOSB (2015)

<p>Dijagnostički kriterijumi za NMOSB sa pozitivnim AQP4-IgG:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Najmanje 1 ključna klinička karakteristika<sup>1</sup></li> <li>2. Pozitivna AQP4-IgG detektovana najpouzdanijom dostupnom metodom (preporučuje se <i>cell-based assay</i>)</li> <li>3. Isključene su alternativne dijagnoze</li> </ol>
<p>Dijagnostički kriterijumi za NMOSB sa negativnim/nepoznatim AQP4-IgG statusom:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Najmanje 2 ključne kliničke karakteristike u sklopu jednog ili više kliničkih ataka, uz ispunjene sledeće kriterijume: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Najmanje 1 ključna klinička karakteristika mora biti optički neuritis, akutni mijelitis (LETM), ili sindrom aree postrema,</li> <li>b. Diseminacija u prostoru (2 ili više različitih ključnih kliničkih karakteristika)</li> <li>c. Ispunjenost dopunskih MR nalaza<sup>2</sup>, kao što je navedeno</li> </ol> </li> <li>2. Negativna AQP4-IgG korišćenjem najbolje dostupne metode za njihovu detekciju, ili analiza nije moguća</li> <li>3. Isključenje alternativnih dijagnoza</li> </ol>
<p><sup>1</sup>Ključne kliničke karakteristike:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optički neuritis</li> <li>2. Akutni mijelitis</li> <li>3. Sindrom aree postreme: epizoda štućanja ili mućnine i povraćanja neutvrđene etiologije</li> <li>4. Sindrom moždanog stabla</li> <li>5. Simptomatska narkolepsija ili akutni diencefalićki sindrom, sa NMOSB-tipićnim lezijama u diencefalonu</li> <li>6. Simptomatski cerebelarni sindrom sa NMOSB-tipićnim lezijama mozga</li> </ol>

<sup>2</sup>MR kriterijumi za NMOSB sa negativnim/nepoznatim AQP4-IgG statusom:

1. Akutni optički neuritis: nalaz na MR (a) normalan ili postoje samo nespecifične lezije bele mase, ILI (b) zahvaćenost optičkog nerva, na T2-hiperintenzna lezija ili na T1-postkontrastno prebojavanje > ½ dužine optičkog nerva ili zahvatanje optičke hijazme
2. Akutni mijelitis: prisustvo korespondentne intramedularne lezije na MR dužine  $\geq 3$  kontinualna segmenta (LETM) ili  $\geq 3$  kontinualna segmenta fokalne atrofije kičmene moždine, kod bolesnika sa istorijom akutnog mijelitisa
3. Sindrom aree postreme: dorzalna medularna/u arei postremi lezija
4. Akutni sindrom moždanog stabla: asocirana periependimalna lezija moždanog stabla

AQP4 akvaporin-4; IgG imunoglobulin G; LETM – longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis; NMOSB – neuromijelitis optika spektar bolesti.

Pored upotreba termina NMOSB kojim bi se obuhvatile i kliničke prezentacije van optičkog neuritisa i mijelitisa, predloženo je još nekoliko izmena. Mogućnost da se dijagnoza bolesti postavi što pre kod AQP4-IgG negativnih bolesnika ili kada je ovaj nalaz nedostupan verovatno je najvažnija promena (Tabela 5). Takođe, dijagnoza bolesti se kod AQP4-IgG pozitivnih osoba može postaviti odmah nakon prvog ataka bolesti. Aplikacija ovih kriterijuma, u dosadašnjoj kliničkoj praksi doprinela je povećanju dijagnostičke efektivnosti za 63–76% [83, 84]. U poglavlju o epidemiologiji NMOSB spomenuto je da je prevalencija ove bolesti u pojedinim delovima sveta njihovom aplikacijom udvostručena [14]. Koliki je doprinos ovakve revizije dijagnostičkih kriterijuma, potvrđeno je i u studijama prognoze bolesti, a zbog pravovremenog započinjanja lečenja.

## 1.8 Progresija onesposobljenosti i faktori rizika

Pregledom literature, svega nekoliko studija se bavilo analizom prediktivnih faktora na onesposobljenost kod NMOSB i tokom ove bolesti. Zajedničke karakteristike ovih studija je bio mali broj ispitanika (raspon, 34–125 obolelih) i primena dijagnostičkih kriterijuma od pre 2015 [9, 10, 20, 32, 48, 85]. Analiza prediktivnih faktora je diktirana velikim brojem demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika obolelih, kao i njihovom međusobnom interakcijom.

### *1.8.1 Demografske karakteristike*

#### *Uzrast na početku bolesti*

Prognoza NMOSB je implikovana starošću na početku bolesti. U kohortama obolelih sa pozitivnim AQP4-IgG, godine bolesnika su značajno uticale na stepen onesposobljenosti [6]. Početak

NMO pre 30 godine života okarakterisan je kao faktor protekcije, dok je početak bolesti kod starijih od 50 godina nosio veću šansu za razvoj onesposobljenosti [86, 87]. U studiji Sepulveda i sar., stariji bolesnici su imali 1,7 puta veći hazard ratio, u poređenju sa 10 godina mlađim bolesnicima, za lošiji ishod bolesti [88]. U obe kohorte Kitley i sar., britanskoj i japanskoj, starije doba na početku bolesti je bilo značajan prediktor motorne onesposobljenosti [48]. U petogodišnjoj studiji praćenja kineskih bolesnika, starije životno doba je bilo statistički značajan prediktor kasnijeg lošijeg ishoda vidne funkciji ( $p = 0.007$ ) [89].

### *Pol*

Osobe ženskog pola nose devet puta veći rizik da obole od NMO [90], s tim da u komparaciji sa osobama muškog pola raniji početak bolesti pruža bolju prognozu i preživljavanje [9, 86, 88, 90].

### *1.8.2 Kliničke karakteristike*

#### *Relapsi NMOSB*

Oko 80% bolesnika sa NMO ima relapsni tok bolesti [91]. Relaps bolesti u prvih godinu dana će doživeti 60%, a u prve tri godine trajanja bolesti 90% obolelih. [3]. Relapsi NMOSB, u komparaciji sa MS, su značajno ozbiljniji i sa manjim stepenom oporavka. S tim u vezi, unazad dvadeset godina se zna da je onesposobljenost ovih bolesnika direktna posledica relapsa NMOSB [3, 6, 86]. Kvantitativno procenjeno, dva relapsa bolesti u prvih dve godine od početka bolesti ukazuju na lošiju prognozu bolesti [91]. Prema analizi Kitley i sar., relaps ON na početku bolesti nosio je veći rizik za vizuelnu onesposobljenost u daljem toku bolesti [48]. Ovi podaci su potvrđeni i u Francuskoj analizi, pretežno lečenih bolesnika, gde je kod 22% bolesnika koji su imali ON na početku bolesti opservirana teška rezidualna vizuelna onesposobljenost [32]. U južnoj Americi, multivarijantnom analizom, je zaključeno da je veći broj lezija na MR mozga na početku bolesti jedini prediktivni faktor teške (vidna oštrina 1/10) rezidualne vizuelne onesposobljenosti [92].

Motorna onesposobljenost, procenjivana skalom proširene neurološke onesposobljenosti (*eng. Expanded disability status scale, EDSS*), u nekoliko studija je pokazala direktnu vezu između početnog skora i bržeg dostizanja definisanih vrednosti [32]. U Brazilu, nakon 7 godina trajanja bolesti, 12% bolesnika je bilo zavisno od invalidskih kolica, ili je imalo tešku motornu onesposobljenost. Početak bolesti u vidu mijelitisa, kod 37,3% obolelih je momentalno dovodio do dostizanja EDSS 4, odnosno za dostizanje definisanih vrednosti EDSS-a 4, 6 i 7, bilo je neophodno da protekne 7, 10 i 21 godina [92].

Neurodegeneracija kod NMOSB je strogo vezana za relapse i predstavlja dokazanu osnovu progresije bolesti. S tim u vezi, ukupan broj relapsa dovodi do nagomilavanja deficita. U odnosu na MS, kod ovih bolesnika ne postoji progresija bolesti između dva relapsa bolesti. Prisustvo ovakve progresije bolesti u kliničkoj slici NMOSB znak je neophodnosti razmatranja drugih diferencijalnih dijagnoza [93].

### *1.8.3 Parakliničke karakteristike*

#### *AQP4-IgG i MOG-IgG*

Prisustvo AQP4-IgG predstavlja rizik za relaps ON i mijelitisa, kao i za lošiji tok bolesti [94, 95, 96]. Prisustvo AQP4-IgG sa početkom bolesti u vidu izolovanog ON, predstavljalo je prediktor lošijeg oporavak ( $p = 0.033$ ) [89]. Međutim, u dosadašnjim istraživanjima, uticaja AQP4-IgG i MOG-IgG, na progresiju bolesti, jasno je pokazano da tok bolesti i progresija nisu u vezi sa titrom ovih autoantitela [61].

Oboleli sa MOG-IgG imaju blaže relapse bolesti, češće bilateralni ON blažeg stepena, kaudalni mijelitis i bolji oporavak od relapsa, nego seronegativni ili AQP4-IgG pozitivni bolesnici [45, 63].

#### *MR glave i kičmene moždine*

Lokalizacija lezija na MR bolesnika sa NMOSB, u gornjem cervikalnom delu i moždanom stablu, obzirom na funkcionalne sisteme u ovim regionima, predstavljaju rizik za nastanak respiratornog zastoja. Indirektno je procenjeno, da dužina lezije na MR kičmene moždine koreliše sa većim EDSS skorom 6 meseci nakon relapsa bolesti. Takođe, ekstenzivne promene na mozgu, mogu predstavljati rizik za veću stopu relapsa i onesposobljenost tokom perioda praćenja. Za sada je jedino broj lezija na MR mozga potvrđen kao prediktor prognoze vizuelne onesposobljenosti [32].

### *1.8.4 Ishod NMOSB*

NMOSB je u istoriji poznat kao devastirajući sa neizbežnim smrtnim ishodom. Danas su preživljavanje i prognoza nešto povoljniji. Prema prikazu Kessler i sar., od pre par godina, 50% obolelih u prvih 5 godina trajanja bolesti koristi invalidska kolica, a 62% obolelih je funkcionalno slepo [97]. Smrtni ishod u prvih 5 godina trajanja bolesti doživi 32% obolelih, najčešće usled respiratornog zastoja [98].

## 1.9 Autoimune bolesti kao komorbiditeti

Prvi komorbiditet NMOSB sa autoimunskim oboljenjem, sistemskim eritemskim lupusom (SLE), opisan je 1976. godine [99]. U narednim dekadama, opisani su i drugi komorbiditeti, sa sistemskim i organ specifičnim autoimunskim oboljenjima, malignitetima i infektivnim bolestima, u čijoj patogenezi se pretpostavlja da učestvuje imunski sistem [100]. Revijijskim prikazom svih slučajeva, komorbiditeta NMOSB i autoimuskog oboljenja, predložena je njihova klasifikacija 2019. godine (Tabela 6) [100].

Tabela 6. Klasifikacija komorbiditeta - autoimunskih i NMOSB

1. Sistemsko autoimunsko oboljenje a) SLE i SS b) ostala (reumatoidni artritis, sarkoidoza, antifosfolipidni sindrom, ankilozirajući spodilitis, sistemska skleroza)
2. Organ-specifično autoimunsko oboljenje a) Neurološko autoimunsko oboljenje (MG, NMDA encefalitis, periferne neuropatije) b) Ne-neurološko autoimunsko oboljenje (autoimuni tireoiditis, celijakija, autoimuni hepatitis, ulcerozni kolitis, primarni sklerozirajući holangitis, Rejnov fenomen, dermatomiozitis, dermatitis herpetiformis, pemfigus, psorijaza, bulozni pemfigoid, gangrenozna pioderma, vitiligo, atopijski dermatitis, alopecija, skleroderma, monoklonska gamopatija, perniciozna anemija, idiopatska trombocitopenijska purpura, autoimuna hemolitička anemija, autoimunska pancitopenija, autoimunski limfoproliferativni sindrom, polimiozitis, membranozna nefropatija)
3. Prisustvo autoantitela, bez ispunjenosi kriterijuma za dijagnozu drugog autoimuskog oboljenje

NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti; NMDA - N-metil-D-aspartat; MG – Mijastenija gravis; SLE – sistemski eritemski lupus; SS – Sjogrenov sindrom.

Ovakva klasifikacija počiva na opštoj klasifikaciji autoimunskih oboljenja, sa naglaskom na učestalosti ovih komorbiditeta u NMOSB. Prema dostupnim podacima Sjogrenov sindrom (SS) i SLE su najčešće sistemske autoimunske bolesti udružene sa NMOSB, dok su među organ-specifičnim oboljenjima najčešći autoimuni tireoiditis (AT) i mijastenija gravis (MG) [100].

Fenomen prisustva drugih autoantitela u NMOSB, bez dijagnoze druge autoimunske bolesti, još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavka autora sa Mayo klinike (SAD) o ovom fenomenu, zasnivala se na faktorima sredine i genetskoj predispoziciji uz oštećenu KMB [101]. Prisustvo autoantitela bez ispunjenosti kriterijuma za dijagnozu autoimuskog oboljenja opisano je kod 38 – 75% obolelih od NMOSB [102]. Najčešće su detektovana antinuklearna antitela (ANA) [103, 104]. Takođe, postoje indicije koje govore da udruženost ANA sa AQP4-IgG povećava senzitivnost za dijagnozu NMO ne redukujući specifičnost [104]. Prisustvo drugog autoimuskog oboljenja je u pojedinim slučajevima uticalo na lošiji tok NMOSB.

### 1.10 Terapija

Terapijski pristup kod obolelih od NMOSB, podrazumeva farmakološku i nefarmakološku terapiju. Primena ovih terapija ima za cilj tretman relapsa, prevenciju relapsa (Tabela 7) i primenu simptomatske terapije. Farmakološka terapija se primenjuje za sva tri cilja dok je dobit nefarmakološke terapije u lečenju ili olakšanju simptoma bolesti.

Tabela 7.<sup>1</sup> Doziranje lekova u terapiji prevencije relapsa NMOSB

Lek	Administracija	Doziranje	Napomena
Pronizon	Per os	≥30mg/dan	Terapija održavanja do postizanja terapijskog efekta azatioprina ili mikofenolata, potom smanjivati tokom 6 meseci
Azatioprin	Per os	2-3 mg/kg/dan, u 2 doze	Prva terapijska linija; pun terapijski odgovor se postiže za 6 meseci; doziranje korigovati prema ALC i MCV; hepatotoksičan
Mikofenolat-mofetil	Per os	1500–3000 mg/dan, u 2 doze	Dozirati u odnosu na ALC i koncentraciju u krvi (1–2 µg/mL)

Rituximab	Intravenski	1000 mg, dva puta, na 14 dana, Potom svakih 6 meseci, u zavisnosti od nivoa CD19 B ćelija	Prva terapijska linija
Metotrexat	Per os	15–25,0 mg nedeljno	Suplementacija folne kiseline 1 mg/dan; hepatotoksičan
Ciklosporin A	Per os	2–5 mg/kg/dan, u 2 doze	Nefrotoksičan; doziranje u odnosu na koncentraciju u krvi (70–100 ng/mL)
Takrolimus	Per os	1–6 mg/dan, u 2 doze	Nefrotoksičan; doziranje u odnosu na koncentraciju u krvi (5–10 ng/mL)
Mitoxantron	Intravenski	12 mg/m <sup>2</sup> , svakog 1–3 meseca	Kardiološki monitoring; doziranje u odnosu na ALC; kumulativna doza 100 mg/m <sup>2</sup>
Tocilizumab	Intravenski	8 mg/kg, svake 4 nedelje	monitoring simptoma/ znakova infekcija

<sup>1</sup>Modifikovano prema Lana-Peixoto MA i sar., Biomedicines, 2019

NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti; ALC – apsolutni broj leukocita; MCV - prosečna zapremina eritrocita;

Terapija relapsa NMOSB, se zasniva na što ranijoj primeni visokih doza kortikosteroida (KS). Intravenska primena 1000 mg metilprednizolona (MP) tokom tri do pet dana, je početni terapijski pristup. Težina kliničke slike i odgovor na primenu KS terapije diktiraju nastavak lečenja, koji ukoliko je to neophodno podrazumeva primenu većih doza KS (2000 mg MP, do pet dana) [105]. U situacijama kada su relapsi bolesti rezistentni na KS terapiju, ili kada postoje apsolutne ili relativne kontraindikacija za njihovu primenu, potrebno je sprovesti terapijske izmene plazme (TIP), obično 5-7 procedura. [106]. Studija koja se bavila kvantifikacijom oporavka nakon relapsa NMOSB, pokazala je da je veći benefit postignut kod obolelih koji su u fazi relapsa lečeni kombinacijom KS terapije i TIP, i da je apsolutno neophodna njena što ranija primena [105, 107].



Ranije je već pomenuto da je progresija bolesti kod obolelih od NMOSB, vezana isključivo za deficit nastao u toku relapsa. S tim u vezi terapija prevencije relapsa je ključna. Njeno što ranije započinjanje, jedan je od prognostičkih faktora za ishod bolesti. Terapija koja ima za cilj prevenciju relapsa, razvija se na podacima o patogenezi bolesti.

Azatioprin (AZA) je lek prve terapijske linije odobren od EFNS (eng. *European Federation of Neurological Societies*) panela u lečenju NMO [31]. Efikasnost AZA je potvrđena u nekoliko kliničkih iskustava, doprinoseći redukciji stope relapsa za 70%, odnosno smanjenjem onesposobljenosti nakon nekoliko godina praćenja [108]. U jednoj od studija sa AQP-IgG pozitivnim bolesnicima redukcija godišnje stope relapsa smanjena je sa 1,5 na 0. Uprkos opisanim pozitivnim efektima AZA, njegovi neželjeni efekti i dugo vreme do uspostavljanja pune terapijske efikasnosti, između 3-6 meseci, predstavljalo je značajne nedostatke [109].

Mikofenolat-mofetil (MMF) je lek slične efikasnosti i nedostataka kao AZA. Dvogodišnja prospektivna studija sa 67 NMOSB seropozitivnih i seronegativnih bolesnika, pokazala je redukciju godišnje stope relapsa za 49%, i stabilan EDSS u 80% bolesnika [110].

Mitoksantron redukuje stopu relapsa kod obolelih od NMO za 75-80%. Maksimalna kumulativna doza je 100-120mg/m<sup>2</sup>. U terapiji NMO se preporučuje kao lek druge terapijske linije, obzirom na neželjene efekte (kardiotoksičnost, akutna leukemija) [111].

Ciklofosfamid, je u NMOSB za razliku od drugih autoimunih oboljenja, pokazao neočekivano lošu efikasnost. Preporučuje se ukoliko drugi imunosupresivi (IS) nisu dostupni ili su neefikasni [111].

Intravenski imunoglobulini (IVIG), su već dokazali svoju efikasnost u drugim imunski posredovanim oboljenjima. U lečenju NMOSB, IVIG su primenjivani u cilju lečenja ili prevencije relapsa. Primena IVIG kod obolelih od NMOSB, u cilju lečenja relapsa bolesti, pored značajnog oporavka bolesnika, prikazanog smanjenjem vrednosti EDSS skora, dovela je i do redukcije stope relapsa tokom perioda praćenja, u odnosu na prethodnih godinu pre započinjanja lečenja [112]. U rezultatima studije, koja je imala za cilj prevenciju relapsa NMOSB, IVIG su pored značajne redukcije broja relapsa, održavali stabilnu, nepromenjenu vrednost EDSS skora tokom perioda praćenja [113].

Rituksimab (RT) je najduže primenjivano antitelo u lečenju NMOSB. Rezultati metaanalize, 26 studija, u kojima je lečeno ukupno 577 bolesnika, svrstala je RT u efikasne lekove za lečenje obolelih od NMOSB. Srednja vrednosti godišnje stope relapsa, nakon terapije RT smanjena je za 1,56 (95% CI 1,82

-1,29). Varijable, odnosno karakteristike bolesnika (godine na početku bolesti, trajanje bolesti, period praćenja, serološki status AQP4-IgG) kao ni broj ordiniranih infuzija, nisu uticali na srednju vrednost godišnje stope relapsa. Rezultati ove metaanalize, pokazali su i smanjenje vrednosti EDSS skora za 1,16 (95% CI 1,36 – 0,96), kao i da je 62,9% obolelih bilo bez relapsa tokom terapije RT. Tolerabilnost RT je bila prihvatljiva za obolele, i nisu prijavljeni ozbiljni neželjeni događaji [114]. Poslednjih godina, napredak u razumevanju patoloških mehanizama NMOSB doveo je do istraživanja i razvoja novih lekova za NMOSB. Pojavile su se nove terapijske strategije koje ciljano deluju na molekule za koje se veruje da su deo patofiziološkog mehanizma NMOSB. Strategija ovih terapija se zasniva na prevenciji aktivacije komplementa, interferiranje sa signalnim receptorom IL-6, kao i apoptozi ćelija koje proizvode AQP4-IgG i MOG-IgG. Ispitivanje novih strategija testirano je po prvi put u randomizovanim, dvostruko-slepim, i placebo kontrolisanim studijama, II i III faze. Konačni i preliminarni rezultati, donose nadu u borbi protiv ove devastirajuće bolesti.

Eculizumab, je monoklonsko antitelo koje inhibira C5 komponentu komplementa, koja aktivirana AQP4-IgG dovodi do stvaranja membranskih kompleksa i destrukcije astrocita. Nedavno objavljeni rezultati, III faze, randomizovane, duplo-slepe, placebom-kontrolisane, PREVENT studije, pokazali su da Eculizumab značajno suprimira aktivnost bolesti kod 143 AQP4-IgG pozitivna bolesnika, sa umerenim i teškim tokom bolesti [115]. Eculizumab (Soliris) je odobren od strane Američke agencije za lekova (FDA) u lečenju obolelih od NMOSB u junu 2019. godine, a od Evropske agencije za lekova (EMA) za AQP4-IgG pozitivne bolesnike, sa relapsnim tokom bolesti, u avgustu 2019. godine.

Tocilizumab i satralizumab su monoklonska antitela usmerena na IL-6, koji je značajno povišen u serumu i likvoru obolelih od NMOSB, čime indukuje plazmoblaste u sintezi AQP4-IgG [116]. Tocilizumab koji je monoklonsko antitelo za IL-6, je kod visoko aktivnih AQP4-IgG pozitivnih bolesnika (n=6) i obolelih koji su već primali neki od B ćelijskih depletora (n=2), pokazao značajnu efikasnost. Tokom tretmana ovim lekom, postignuta je statistički značajna redukcija srednje godišnje stope relapsa sa 4,0 (u godini pre početka lečenja), na 0,4 (p = 0,008), kao i značajno smanjenje srednje vrednosti EDSS skora, sa 7,3 na 5,5 (p = 0,03). Od 8 bolesnika koji su primali lek, samo je kod jednog na poslednjoj MR opisano prisustvo aktivne lezije [117].

Satralizumab, je modifikovano, humanizovano, monoklonsko antitelo, sa afinitetom za IgG2 subjedinicu IL-6. Efikasnost Satralizumaba je procenjivana kod 83 bolesnika u randomizovanoj, duplo-slepoj studiji III faze (SAkuraSky). Lek je primenjivan kao dodatna terapija, na već primenjivani

terapijski režim kod obolelih. Poređenjem rezultata, pokazano je da je vreme do pojave prvog relapsa bolesti (definisano protokolom studije) kod AQP4-IgG pozitivnih bolesnika redukovano za 79% (HR, 0,21; 95% CI 0,06 - 0,75) u poređenju sa placebo grupom. U grupi AQP4-IgG negativnih bolesnika, u poređenju sa rezultatima AQP4-IgG pozitivnih bolesnika, ovo vreme je značajno manje redukovano, i to za 34% u odnosu na placebo grupu (HR, 0,66; 95% CI 0,20 – 2,23) [118]. Satralizumab je ispitivan i u dvostruko-slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, III faze, koja je imala za cilj procenu efikasnosti u prevenciji relapsa NMOSB (SAkuraStar). 95 bolesnika je dobijalo Satralizumab ili placebo. Monoterapija satralizumabom značajno je smanjila rizik za dostizanje prvog relapsa (definisano protokolom studije), za 55% u poređenju sa placebo grupom (HR 0,45; 95% CI 0,23 – 0,89; p = 0,018). U 48. nedelji procenat bolesnika bez relapsa u grupi sa satralizumabom bio je 76,1%, i u grupi sa placeboom 61,9%. U 96. nedelji ove vrednosti su bile 72,1%, odnosno 51,2%, retrospektivno. Slično kao i u studiji SAKuraSki, i u grupi bolesnika bez AQP4-IgG satralizumab je pokazao značajno manji efekat na vreme bez relapsa, u poređenju sa seropozitivnim bolesnicima. Razlika vrednosti između AQP4-IgG negativne i placebo grupe nije bila statistički značajna [119].

Inebilizumab je humanizovano monoklonsko antitelo IgG1 podtipa, usmeren protiv ekstracelularnog B ćelijskog receptora CD19, što dovodi do apoptoze širokog spektra B ćelija, uključujući plazmoplaste koji stvaraju autoantitela i plazma ćelije koje eksprimiraju CD19 [120]. Inebilizumab se ispituje u III fazi, duplo-slepe, randomizovane, placebo kontrolisane, studije N-MOMentum. Uključen je 231 bolesnik, od toga 91% sa AQP4-IgG i 9% sa seronegativnim statusom. Inebilizumab je ispunio primarni cilj, smanjenjem rizika za razvoja relapsa za 77% u poređenju sa placeboom, kod bolesnika sa pozitivnim AQP4-IgG nakon 28 nedelja lečenja (HR: 0,227; p <0,0001). Efekat na prevenciju relapsa u ukupnoj populaciji bolesnika (uključujući i seronegativne AQP-IgG ispitanike) bio je skoro identičan, sa smanjenjem ovog rizika za 73% (HR: 0,272; p <0,0001). Na kraju randomizovanog kontrolisanog perioda, odnosno 28 nedelje, 89% seropozitivnih bolesnika koji su primali inebilizumab nisu imali relaps, nasuprot 58% u placebo grupi. Inebilizumab je takođe zadovoljio većinu sekundarnih ciljeva. Smanjenje pogoršanja stepena invaliditeta procenjivano EDSS-om, kod bolesnika koji su primali Inebilizumab bilo je značajno niže, 15,5%, u odnosu na grupu koja je primala placebo, gde je iznosilo 33,9% (p = 0,0049) [121]. Imajući u vidu ove preliminarne rezultate, FDA je dodelio oznaku probojne terapije za razvoj inebilizumaba u lečenju NMOSB.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Analiza demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika bolesnika Centralne Srbije sa NMOSB
2. Utvrđivanje prognostičkog značaja kliničkih i parakliničkih nalaza, vremena postavljanja dijagnoze, kao i primenjene terapije, na dostizanje vrednosti EDSS skora od 4.0, 6.0 i 7.0
3. Utvrđivanje prognostičkog značaja kliničkih i parakliničkih nalaza, vremena postavljanja dijagnoze, kao i primenjene terapije na ishod bolesti
4. Procena prevalencije NMOSB u Centralnoj Srbiji

### 3. BOLESNICI I METODE

#### 3.1 Tip studije, mesto i period istraživanja, selekcija obolelih

U istraživanje je uključeno 74 bolesnika iz hospitalnog registra obolelih od NMOSB, Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS), koji su ispunjavali kriterijume za dijagnozu NMOSB iz 2015. godine [7]. Bolesnici su praćeni od početka bolesti do marta 2017.g. Srednje vreme praćenja iznosilo je 6,9 godina (raspon, 6 meseci – 34,5 godina). Neurološki pregled je obavljan u intervalima od 3-6 meseci za sve bolesnike (u zavisnosti od aktivnosti bolesti i neophodnosti praćenja efekata primenjivane terapije). Dodatne neurološke evaluacije su sprovedene pri sumnji na pogoršanje bolesti. Svi smrtni ishodi i uzroci smrti dobijeni su od članova porodice ili iz dostupne medicinske dokumentacije (za bolesnike koji su preminuli tokom lečenja u nekoj od ustanova KCS).

Svi relevantni demografski, klinički i paraklinički podaci prikupljeni su iz bolničke dokumentacije. Zbog nepotpune i neadekvatne medicinske dokumentacije, iz istraživanja nije isključen nijedan bolesnik.

Demografski, klinički i paraklinički podaci su evaluirani kao potencijalni prediktori dugotrajnog ishoda (Tabela 8).

Tabela 8. Varijable analizirane u predikciji ishoda NMOSB

Demografske
- Starost
- Pol
- Uzrast na početku bolesti
- Tok bolesti (monofazni/relapsno-remitentni)
- Vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze
- Vreme od početka bolesti do započinjanja primene terapije održavanja
- Terapija održavanja: kortikosteroidi, imunosupresivi, TIP
- Ključna klinička karakteristika na početku bolesti <sup>1</sup>
- EDSS na početku bolesti
- OSIS VA skor na početku bolesti
- OSIS motorne funkcije na početku bolesti
- Početak bolesti: monofokalni/multifokalni
- Vreme između prva dva relapsa bolesti
- Ukupan broj relapsa i godišnja stopa relapsa, u prvoj, drugoj i pet godini od početka bolesti
- Ukupan broj relapsa do dostizanja EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0
- Vreme do dostizanja EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0
- Vreme do dostizanja OSIS VA 6 i 8

- Vreme do dostizanja motorne onesposobljenosti 5 i 7
- Ishod (živ/smrti ishod)

#### Parakliničke

- AQP4-IgG status i titar
- Lezije na MR mozga: prisutne/odsutne
- Lokalizacija lezija na MR mozga<sup>2</sup>
- Lezija na MR kičmene moždine, cervikalna/torakalna: prisutne/odsutne
- Lezija na MR kičmene moždine, cervikalna/torakalna: karakteristike (T1-hipointenzitet, T2 hiperintenzitet, T1-postkontrastno prebojavanje)
- Lezija na MR kičmene moždine, cervikalna/torakalna: > 70% površine kičmene moždine na aksijalnom preseku
- Lezija na MR kičmene moždine, cervikalna/torakalna: ukupna dužina lezije
- Analiza CST (proteini, broj i tip ćelija, prisustvo oligoklonalnih IgG traka)

<sup>1</sup>Optički neuritis, akutni mijelitis, sindrom aree postreme, akutni diencefalički sindrom, akutni sindrom moždanog stabla, simptomatski cerebelarni sindrom;

<sup>2</sup>Optički nerv, area postrema, periependimalno u moždanom stablu, diencefalon, nespecifične supratentorijalno/infratentorijalno

NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti; TIP – terapijska izmena plazme; EDSS – proširena skala neurološke onesposobljenosti; OSIS - skala optikospinalne onesposobljenosti; VA – vidna oštrina / vizuelni skor; AQP4 – akvaporin-4; IgG – imunoglobulin G; MR – magnetna rezonanca; CST – cerebros spinalna tečnost;

Determinisan je broj bolesnika koji ispunjavaju dijagnostičke kriterijume iz 2015 godine [7]. Ključne kliničke karakteristike NMOSB su klasifikovane prema kriterijuma za NMOSB iz 2015 [7]. Neurološka onesposobljenost je kvantifikovana primenom EDSS skora [122], i Optikospinalnom skalom onesposobljenosti (OSIS), sa vizuelnim i motornim subskorovima [59]. Pogoršanje NMOSB definisano je kao novi neurološki simptom udružen sa odgovarajućom promenom u neurološkom statusu ili objektivno kliničko pogoršanje postojećih simptoma/znakova u trajanju  $\geq 24$ h (sem za manifestacije sa nivoa aree postreme gde je kriterijum za njihovo trajanje bio  $\geq 48$ h) [59, 60]. Detekcija AQP4-IgG je analizirana u Neuroimunološkoj laboratoriji, KCS, u Beogradu, Srbiji, metodom komercijalne ćelijske kulture indirektno imunofluorescencije (IIF, Euroimmun AG) [123]. Pozitivnim nalazom se smatrao titar 1:10 ili veći. MOG-IgG u serumu, su testirana u populaciji od 47 NMOSB bolesnika. Uzorci seruma ovih bolesnika bili su dostupni, za analizu MOG-IgG na Feinstein Institutu za Medicinska istraživanja, Manhaset, u Njujorku, korišćenjem živih ćelijskih kultura [124]. CST je analizirana (proteini, broj i tip ćelija, oligoklonalne IgG trake) standardnom metodom kod 66 bolesnika. MR mozga, cervikalne i torakalne KM je obavljena kod svih bolesnika koji nisu imali kontraindikacije (n=71). Kod 3 bolesnika

kod kojih nije obavljena MR zbog prisustva apsolutnih kontraindikacija (mozak i KM, n=1; KM, n=2), dijagnoza NMOSB je postavljena na osnovu kliničke slike i pozitivnog nalaza AQP4-IgG u serumu [7]. LETM je definisan kao kontinualna lezija kičmene moždine na MR, dužine  $\geq 3$  vertebralna segmenta na sagitalnom preseku T2- sekvence [6, 7].

Procena prevalencije NMOSB u Centralnoj Srbiji, određena je retrospektivnim istraživanjem u populaciji. Svi oboleli, koji ispunjavaju kriterijume iz 2015. godine za NMOSB, su uključeni u Nacionalni registar za NMOSB, u Centralnoj Srbiji. Registar je osnovan na Klinici za neurologiju KCS 2014. godine. Podaci o obolelima su prikupljeni iz tercijarnih medicinskih centara: Klinika za neurologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, Klinika za neurologiju Kliničkog centra u Kragujevcu, Klinika za neurologiju Kliničkog centra u Nišu, i sa Odeljenja neurologije opštih bolnica koje se nalaze na teritoriji Centralne Srbije. Prevalencija je određena dana 31. decembra 2017. godine. Korišćena je projekcija broja stanovnika u Centralnoj Srbiji od dana 30. juna 2016.godine: 7 058 322, od toga 3 437 630 muškaraca i 3 620 692 žena.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici su potpisali informisani pristanak. Za potrebe testiranja na Feinstein Institutu za Medicinska istraživanja, Manhaset, u Njujorku, bolesnici su potpisali dodatni informisani pristanak.

### 3.2 Statistička analiza

Hi kvadrat test i ANOVA su korišćeni za poređenje među grupama. Metod *The life table* korišćen je u proceni vremenskog perioda neophodnog za dostizanje EDSS-a 4.0, 6.0, i 7.0. U ovom istraživanju je analizirano i postojanje razlika u simptomima na početku bolesti u odnosu na godine početka bolesti. Procena preživljavanja je analizirana Kaplan–Majerovim krivama. Log-rank test je korišćen u analizi razlika u preživljavanju. Prediktivne vrednosti svih varijabli prikazanih u Tabeli 8, analizirane su korišćenjem univarijantnog i multivarijantnog Cox-ovog regresionog modela. Signifikantna vrednost univarijantne analize od 0,05 je dalje analizirana u multivarijantnom Cox-ovom proporcionalnom regresionom modelu i definisana kao značajna ukoliko je  $p < 0,05$ .

Sve statističke analize su obavljene korišćenjem softvera SPSS, verzije 17.0 za Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.).

## 4. REZULTATI

### 4.1 Kohorta bolesnika sa NMOSB

U ovo istraživanje je uključeno 74 bolesnika iz hospitalnog registra obolelih od NMOSB, Klinike za neurologiju, KCS. Svi bolesnici su ispunjavali kriterijume za NMOSB iz 2015.g. Kod dva bolesnika, kojima zbog kontraindikacija nije obavljena MR mozga, dijagnoza bolesti je postavljena na osnovu kliničke slike i pozitivnog nalaza AQP4-IgG u serumu. Prosečno vreme praćenja kohorte bilo je 7 godina (srednja vrednost 6,9, raspon 0,5–34,5).

Odnos polova je bio u korist žena, 5,7:1. Prosečna starost bolesnika, u trenutku analize podataka, bila je 49,9 godina (raspon 10,0–76,0). U studiju su uključena i dva pedijatrijska bolesnika, čija dijagnoza bolesti je postavljena nakon konsultativnih pregleda na Klinici za neurologiju KCS. Bolest je prosečno počinjala u 40. godini života (raspon 7–68). Vreme potrebno za postavljanje dijagnoze NMOSB, iznosilo je skoro 3 godine (preciznije, raspon 0,4–256 meseci), a neznatno više je bilo potrebno do uvođenje prve terapije održavanja, kortikosteroidima ili imunosupresivima, 40 meseci (raspon, 0,3–383).

Najčešće inicijalni simptomi NMOSB, bili su posledica TM 41 (55,4%) i ON 33 (44,6%). Prema zastupljenosti su ih sledili sindrom aree postreme 12 (16,2%), akutni sindrom moždanog stabla 19 (25,7%), akutni diencefalički sindrom 7 (9,5%) i simptomatski cerebelarni sindrom 3 (4,1%). U najvećem broju slučajeva ključne kliničke karakteristike su se javljale izolovano, kod 51 (68,9%) bolesnika, dok je trećina 23 (31,1%) bolesnika imala multifokalni početak.

Prosečno vreme do pojave drugog relapsa bolesti je bilo dve godine, preciznije 21 mesec (raspon, 0,8–200). Ukupno 13 (17,6%) bolesnika, koji su praćeni  $2,7 \pm 1,4$  godina, su imali monofazni tok bolesti. Bolesnici sa relapsno remitentnim (RR) tokom bolesti, kojih je 61 (82,4%), prosečno su praćeni  $9,3 \pm 6,2$  godine, značajno duže u odnosu na one, gore prikazane, sa monofaznom bolešću ( $p=0,001$ ). Niko od bolesnika nije imao progresivni tok bolesti.

Stratifikacijom uzrasta na početku bolesti, u 3 grupe: <30 godina; 31–50 godina;  $\geq 51$  godina, nije uočena razlika među bolesnicima čiji se početak manifestovao kao ON ili mijelitis ( $p=0,110$ ). Takođe, nisu zabeležene ni razlike u prosečnom uzrastu na početku bolesti između ove dve grupe bolesnike, kod kojih je bolest počela mijelitisom ( $40,1 \pm 15,5$  godine) ili ON-om ( $35,2 \pm 14,3$  godine) ( $p=0,728$ ).

U prvoj i tokom prve dve godine trajanja bolesti, učestalost relapsa je prosečno bila identična, oko 1 relaps godišnje (raspon, 1-5). Daljim praćenjem, u prvih pet godina bolesti, ova cifra je udvostručena i

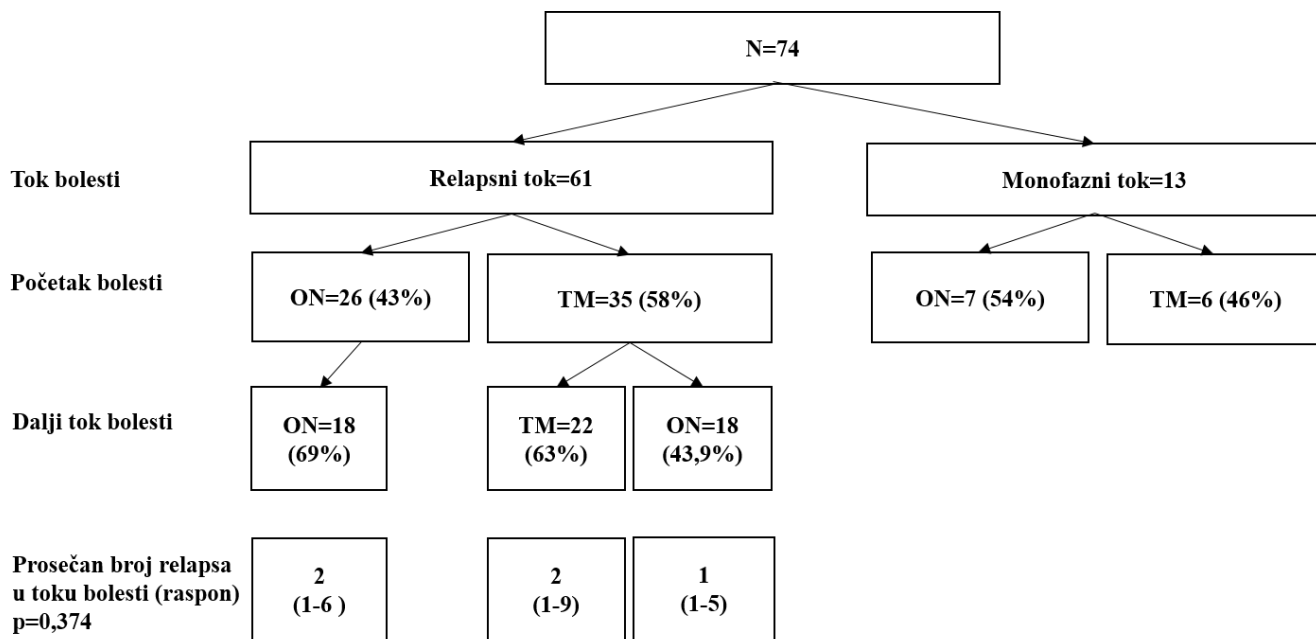


iznosila je prosečno 2 relapsa (raspon, 1–14). Računajući odnos između godina trajanja bolesti i ukupnog broja relapsa, određena je godišnja stopa relapsa u kohorti, koja je iznosila 0,57 (raspon, 0,06–7,45).

Pozitivan nalaz AQP4-IgG u serumu je imalo 89,2% bolesnika, srednje vrednosti titra 1:640. Dva, od preostalih sedam AQP4-IgG negativnih bolesnika, imalo je pozitivan nalaz MOG-IgG.

Klinički podaci bolesnika su dalje analizirani, stratifikacijom u dve grupe: prema najčešćoj inicijalnoj ključnoj kliničkoj karakteristici i toku bolesti (Grafikon 1).

Grafikon 1. Stratifikacija obolelih u odnosu na formu bolesti i inicijalne ključne kliničke karakteristike



ON – optički neuritis; TM – transverzalni mijelitis;

ON je bio prva klinička manifestacija kod 26 od 61 bolesnika (43%) sa RR tokom bolesti, i kod 7 od 13 bolesnika (54%) koji su imali monofaznu bolest ( $p=0,460$ ). U RR grupi bolesnika sa početkom u vidu ON, 69% obolelih je ponovo doživelo ON (što je više od očekivanog prema celokupnoj distribuciji relapsa,  $p=0,001$ ); i u proseku su imali po 2 relapsa (raspon, 1–6). Nasuprot tome, u grupi sa RR tokom bolesti, mijelitis je bio manifestacija na početku bolesti kod 35 od 61 (58%) bolesnika. U grupi bolesnika sa monofaznom bolešću, njih 6 od 13 (46%) je na početku bolesti imalo simptome mijelitisa ( $p=0,460$ ). RR tok bolesti, koji je počeo mijelitisom, u 22 od 35 (63%) obolelih se ponovio (što je više od očekivanog

prema celokupnoj distribuciji relapsa,  $p=0,001$ ); bolesnici iz ove podgrupe su u proseku imali po 2 relapsa (raspon, 1–9).

Kod 69% obolelih sa RR tokom bolesti, čija je bolest počela ON, doživeli su ON ponovo. U ovoj podgrupi bolesnici su imali prosečno po 2 relapsa (raspon, 1–6); od ukupno 41 bolesnika čija je bolest počela mijelitisom, 18 (43,9%) je imalo relapse ON (prosečno 1 relaps po bolesniku, raspon 1–5). Sedamnaest od 33 (21,2%) bolesnika čija je bolest počela ON su oslepeli, kao i 2 od 41 (4,9%) bolesnika čija je bolest počela mijelitisom. Prosečan broj ON u grupi gde je bolest počela njegovim manifestacijama, ON se ponovio  $1,9 \pm 1,2$  puta, dok je u grupi gde je bolest počela mijelitisom, svaki bolesnik imao jedan ON koji je momentalno dovodio do slepila. U prikazanoj kohorti bolesnika nije ustanovljena statistički značajna razlika u broju relapsa između grupa sa ON i mijelitisom na početku bolesti ( $p=0,374$ ).

U grupi bolesnika sa monofaznim tokom bolesti (koji su imali samo jedan relaps) 5 je imalo izolovani LETM (sa zahvatanjem 5 – 19 vertebralnih segmenata KM); 2 su imala istoriju izolovanog unilateralnog ON; po jedan bolesnik je imao bilateralni (BON), BON + akutni diencefalički sindrom, BON + LETM, BON + LETM + sindrom aree postreme, LETM + akutni sindrom moždanog stabla + sindrom aree postreme + encefalopatija, i BON + LETM + akutni sindrom moždanog stabla + sindrom aree postreme + encefalopatija. Na kraju praćenja, kod dvanaest obolelih bolest je trajala kraće od pet godina, dok je kod preostalih trajala kraće od 10 godina. Svi bolesnici su počeli da primaju terapiju održavanja nakon opisanog događaja. U 12 slučajeva sa monofaznim tokom bolesti potvrđeno je prisustvo AQP4-IgG (92,3%). Preostali, jedan bolesnik imao je pozitivan nalaz MOG-IgG (titar, 1:1280) u serumu. Kod bolesnika sa kliničkom slikom BON i LETM, ispunjeni su dijagnostički kriterijumi za dijagnozu NMOSB kod seronegativnih AQP4-IgG bolesnika [7].

Prvi ikada nalazi MR, kod 44 od 73 (60,3%) bolesnika upućivali su na oštećenje ONr i KM, dok su neoptikospinalna oštećenja bila prisutna kod 29 (39,7%) bolesnika (Tabela 9).

Tabela 9. Patološki nalazi na prvoj ikada urađenoj MR mozga i kičmene moždine kod bolesnika sa NMOSB

Lezije mozga, n (%)	
da	29/73 (39,7)
ne	44/73 (60,3)

Lokalizacija lezija na mozgu, n (%)	
Optički nerv	12/44 (27,3)
Diencefalon	2/44 (4,5)
Area postrema	7/44 (15,9)
Periependimalna lezija moždanog stabla	7/44 (15,9)
Supratentorijalno	37/44 (84,1)
Infratentorijalno	16/44 (36,4)
Lezije kičmene moždine, n (%)	
da	64/71 (90,1)
ne	7/71 (9,9)
Lokalizacija lezija kičmene moždine <sup>1</sup> , n (%)	
Cervikalna, T2 <sup>2</sup>	27/64 (42,2)
Cervikalna, T2 ≥ 3 vertebralna segmenta <sup>2</sup>	22/64 (34,4)
Cervikalna, T1 gadolinijum+C <sup>3</sup>	11/27 (40,7)
Torakalna, T2 <sup>2</sup>	14/64 (21,9)
Torakalna, T2 ≥ 3 vertebralna segmenta <sup>2</sup>	13/ 64 (20,3)
Torakalna, T1 gadolinijum+C <sup>3</sup>	3/14 (21,4)
Cervikalna i torakalna, T2 ≥ 3 vertebralna segmenta <sup>2</sup>	23/64 (35,9)
Dužina lezije kičmene moždine <sup>4</sup>	6.0 (1–19)
Površina aksijalnog preseka kičmene moždine, zahvaćenog lezijom >70%, n (%)	12/64 (18,8)

<sup>1</sup>Cervikalna i/ili torakalna; <sup>2</sup>T2-hiperintenzitet; <sup>3</sup>T1-hipointenzitet sa postkontrastnim prebojavanjem;

<sup>4</sup>Medijana (raspon)

Prema lokalizacionoj klasifikaciji lezija na MR mozga u NMOSB, najveći broj lezija je bio supratentorijalne lokalizacije (hemisferne lezije i nespecifične) u 37/44 (84,1%) slučaja. Zahvaćenost ON je ustanovljena kod 12/44 (27,3%) bolesnika, po 7 (15,9%) bolesnika je imalo promene u arei postremi i periependimalno, dok su 2/44 (4,5%) bolesnika imala leziju u diencefalonu. Lezija ON je opisana na 27,3% svih prvih obavljenih MR glave.

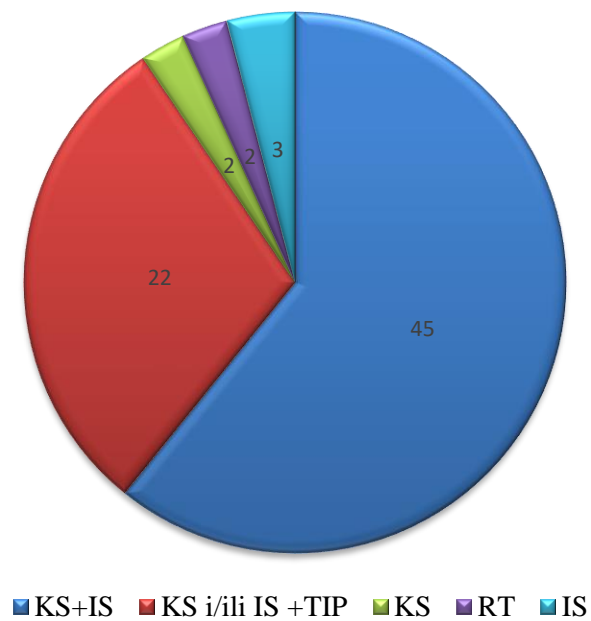
Prve ikada uradjene MR KM sprovedene su u trenutku akutnog mijelitisa, i upućuju na prisustvo lezija KM kod 90,1% obolelih. Mijelitis je najčešće zahvatao cervikalni deo KM (n=28; 40%), dvostruko ređe je bio zahvaćen torakalni segment - 14 bolesnika (20%), a 23 (33%) bolesnika su imala zahvaćene obe lokalizacije. Kod 90,6% bolesnika je bio ispunjen kriterijum za LETM. LETM je detektovan u 85%

bolesnika u trenutku akutnog mijelitisa, a kod 55% van akutne epizode mijelitisa. Kraći segmenti lezija su detektovani kod preostalih 6 (9,4%) bolesnika. Analizom aksijalnih preseka MR KM, zahvaćenost njene površine iznad  $\geq 70\%$ , je bila prisutna na 18,8% snimaka.

Analiza CST je kod svih bolesnika sprovedena u fazi relapsa. Analizom osnovnih parametara CST, prosečna vrednost nivoa proteina je bila 0.45g/L (raspon, 0,28–2,23g/L), srednja vrednost ćelijskih elemenata (ne uzimajući u obzir broj eritrocita) 4/ $\mu$ L (raspon, 0–378 mononukleara/ $\mu$ L; >5 granulocita/ $\mu$ L kod 25% obolelih). Oligoklonalne trake u likvoru su bile prisutne kod 16 od 66 bolesnika (24,2%).

Vrsta terapije održavanja, koja je primenjivana kod naših bolesnika, prikazana je na grafikonu 2.

Grafikon 2. Terapija održavanja



KS – kortikosteroidi; IS – imunosupresiv; TIP – terapijska izmena plazme; RT – Rituksimab.

Od početka bolesti do momenta uvođenja ove terapije, prosečno je proteklo 40 meseci (Tabela 10).

Tabela 10. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika sa NMOSB

Varijable	
Pol n (%)	
Žene	63 (85,1)
Muškarci	11 (14,9)
<sup>1</sup> Starost, godine (raspon)	49,9 (10,0–76,0)
<sup>1</sup> Starost na početku bolesti, godine	40 (7–68)
<sup>1</sup> Vreme od početka bolesti do dijagnoze, meseci	35 (0,4–256)
<sup>12</sup> Vreme od početka bolesti do terapije, meseci	40 (0,3–383)
NMOSB simptomi na početku bolesti, n (%)	
Akutni mijelitis	41 (55,4)
Optički neuritis	33 (44,6)
Sindrom aree postrema	12 (16,2)
Akutni sindrom moždanog stabla	19 (25,7)
Akutni diencefalički sindrom	7 (9,5)
Simptomatski cerebelarni sindrom	3 (4,1)
Početak NMOSB, n (%)	
<sup>3</sup> Monofokalni	51 (68,9)
Multifokalni	23 (31,1)
Tok bolesti, n (%)	
Monofazni	13 (17,6)
Relapsni	61 (82,4)
<sup>1</sup> Prvi interrelapsni interval, meseci	21 (0,8–200)
<sup>1</sup> Broj relapsa u prvim godinama trajanja bolesti	
0-1 godine	1 (1–5)
0-2 godine	1 (1–5)
0-5 godina	2 (1–14)
<sup>1</sup> Godišnja stopa relapsa	0,57 (0,06–7,45)
<sup>1</sup> EDSS na početku bolesti	3 (1,5–9,5)
<sup>1</sup> EDSS na poslednjoj kontroli	3 (1,0–10,0)
Srednje vreme dostizanja, godine	
EDSS 4.0	6,5 (2,1–11,1)
EDSS 6.0	11,9 (7,9–15,9)
EDSS 7.0	22,0 (14,5–29,3)
<sup>4</sup> OSIS VA na početku bolesti	2,2 ± 3,0
<sup>4</sup> OSIS VA na poslednjoj viziti	2,6 ± 3,1
Srednje vreme dostizanja, godine OSIS VA 6	15,7 (13,1–18,3)

OSIS VA 8	18,9 (16,6–21,1)
<sup>4</sup> OSIS motorne funkcije na početku bolesti	2,4 ± 3,1
<sup>4</sup> OSIS motorne funkcije na poslednjoj poseti	3,2 ± 2,9
Srednje vreme dostizanja, godine	
OSIS motorne funkcije 5	11,0 (5,7–16,3)
OSIS motorne funkcije 7	18,0 (14,3–21,5)
Srednje vreme praćenja, godine	6,9 (0,5–34,5)
Smrtni ishod, n (%)	7 (9,5%)

<sup>1</sup>Srednja vrednost, (raspon); <sup>2</sup>Terapija održavanja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima; <sup>3</sup>jedan relaps bolesti tokom perioda praćenja; <sup>4</sup>srednja vrednost (±SD).

U najvećem broju slučajeva (60,8%) primenjivana je kombinacija KS + IS (AZA ili MMF ili ciklofosamid ili mitoksantron), simultano ili konsektivno. IS su primenjivani kod ukupno 45 (60,8%) obolelih, i to kod 40 bolesnika AZA, kod tri MMF, po jedan ciklofosamid i mitoksantron, i dva bolesnika su primala RT. Monoterapiju KS, kao terapiju održavanja, uzimala su dva bolesnika (2,7%) koji su odbili IS. Obzirom da aktivnost bolesti nije zaustavljena primenom samo KS i/ili IS terapije, sa istim ciljem je kod trećine (29,7%) bolesnika, jednom mesečno, sprovedena TIP. Ukupno 10 bolesnika je uključeno u kliničku studiju: Dvostruko-slepa, placebo kontrolisana studija sa otvorenim periodom, radi procene efikasnosti i bezbednosti primene leka MEDI-551 kod odraslih sa neuromijelitisom optika i bolestima iz spektra neuromijelitis optika (*engl. „A Double-masked, Placebo-controlled Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI-551 in Adult Subjects with Neuromyelitis Optica and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders “*), sa primenom Inebilizumaba (monoklonskog antitela za CD19 receptore). Bolesnici koji su prethodno koristili IS (n=7; AZA – 6, RT – 1), IS+KS (n=1), ili su lečeni KS (n=2) terapijom, sa uključenjem u ovu kliničku studiju, prekinuli su da primaju dotadašnju terapiju.

#### 4.2. Onesposobljenost bolesnika sa NMOSB

Neurološki deficit na početku bolesti imao je širok dijapazon, od blagih smetnji (EDSS 1.5) do potpune funkcionalne onesposobljenosti (EDSS 9.5). Srednja vrednost EDSS skora u našoj kohorti na početku bolesti, iznosila je 3.0 (1.5–9.5) (Tabela 10). U daljem toku bolesti, redovnim intervalnim praćenjem na 3-6 meseci, ponavljani su neurološki pregledi i određivan EDSS. Više od polovine bolesnika (58,5%) je posle srednjeg vremena praćenja od 6,5 (raspon, 2,1–11,1) godina, imalo ograničen hod (EDSS 4.0). Jednostranu pomoć pri hodu (EDSS 6.0), nakon srednjeg vremena od 11,9 (raspon, 7,9–

15,9) godina koristila je skoro polovina obolelih, 48.6%. Praćenjem dužim od dve decenije, 22,0 (raspon, 14,5–29,3) godine, konstatovana je nemogućnost samostalnog hoda kod 32 (43, 2%) bolesnika (Tabela 10). Pokazano je da su bolesnici sa mijelitisom na početku bolesti, dostizali vrednost EDSS 4.0 za 3,9 (95% CI 1,7–8,3) godina, EDSS skor 6.0 za 11,5 (95% CI 2,6–21,2) godina i EDSS 7.0 za 21,0 (95% CI 13,1–28,5) godinu. Vreme do dostizanje EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0 kod bolesnika koji su imali mijelitis na početku bolesti (izolovan ili u kombinaciji sa drugim simptomima), nije se razlikovalo u odnosu na ostale bolesnike. Mereno EDSS-om nije pokazano da topografija prvog relapsa utiče na stepen razvoja dugoročne onesposobljenosti.

Obzirom da, nije pokazano da je EDSS dovoljno senzitivna skala za predikciju dugoročnog razvoja stepena motorne i vizuelne onesposobljenosti, u ovom istraživanju je korišćena i OSIS skala (Tabela 10). OSIS VA 6 (brojanje prstiju jednim ili na oba oka) je detektovan kod 27% bolesnika posle srednjeg vremena 15,7 (13,1–18,3) godina, dok 13,5% bolesnika nije razlikovalo svetlost jednim ili na oba oka – OSIS VA 8, posle srednjeg vremena 18,9 (16,6–21,1) godina. Manje od 50% kohorte je dostiglo ove stepene vizuelne onesposobljenosti.

Tokom perioda praćenja, 41,9% obolelih je dostiglo OSIS motorni subskor 5 (MRC 2 stepena ili izraženija slabost u jednoj ili više mišićnih grupa u najmanje jednom ekstremitetu), i 29,7% je dostiglo motorni subskor 7 (MRC stepena 0–1 u svim mišićnim grupama jednog ili više ekstremiteta). Bilo je neohodno srednje vreme od 3 godine, za dostizanje oba ova skora.

Vidna oštrina je određivana kod svih obolelih. Bazirajući se na topografiju lezije u prvom ataku, zabeležena je značajna razlika kriva u dostizanju OSIS VA 6 i OSIS VA 8. Značajna vidna onesposobljenost (OSIS VA 6) je dostizana ranije ukoliko je bolest počela sa ON (medijana, 10,0 godina) i optikospinalnim manifestacijama (medijana, 11,4 godine), nego nakon početka bolesti mijelitisom (medijana, 18,0 godina) ( $p=0,002$ ). Prediktivna vrednost svih varijabli predstavljenih u Tabeli 11, za dostizanje EDSS skorova i OSIS VA i motornih funkcija, je analizirana univarijantnim i multivarijantnim Cox-ovim proporcionalnim regresionim modelom.

Tabela 11. Prediktivni faktori onesposobljenosti u kohorti NMOSB bolesnika: Cox-ov proporcionalni regresioni model.

Varijable	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p

Ishod EDSS 4.0						
Uzrast na početku bolesti	1,029	1,008–1,051	0,008			0,375
Vreme od početka bolesti do dijagnoze	0,990	0,984–0,986	0,002			0,113
Vreme od početka bolesti do terapije održavanja	0,993	0,988–0,998	0,009			0,393
Spinalni početak	0,447	0,235–0,850	0,014			0,398
Area postreme na početku	0,481	0,234–0,988	0,046			0,773
Prvi interrelapsni interval	0,980	0,967–0,993	0,002	0,973	0,959–0,987	0,001
EDSS na početku bolesti	1,415	1,252–1,599	0,001	1,535	1,260–1,870	0,001
Dužina spinalne lezije	1,076	1,015–1,141	0,014			0,656
Ishod EDSS 6.0						
Starost na početku bolesti	1,040	1,014–1,065	0,002			0,373
Vreme od početka do dijagnoze	0,990	0,984–0,987	0,005			0,229
Vreme od početka do terapije održavanja	0,989	0,981–0,996	0,002			0,195
Optički neuritis na početku	2,075	1,013–4,250	0,046			0,093
Area postrema na početku	0,376	0,172–0,823	0,014			0,786
Tok bolesti	0,417	0,180–0,966	0,041			0,585
Prvi interrelapsni interval	0,984	0,970–0,988	0,027	0,967	0,940–0,995	0,021
EDSS na početku bolesti	1,766	1,467–2,125	0,001	1,562	1,087–2,243	0,016
Dužina spinalne lezije	1,104	1,036–1,175	0,002			0,976
Motorni skor OSIS	1,479	1,197–1,827	0,001			0,068
Ishod EDSS 7.0						
Uzrast na početku bolesti	1,044	1,017–1,073	0,001			0,327
Vreme od početka do dijagnoze	0,991	0,984–0,998	0,016			0,065
Vreme od početka do terapije održavanja	0,989	0,981–0,997	0,006	0,960	0,930–0,991	0,011
Sindrom aree postreme na početku	0,350	0,157–0,779	0,010			0,609
EDSS na početku bolesti	1,681	1,407–2,008	0,001	1,761	1,395–2,223	0,001
Dužina spinalne lezije	1,097	1,026–1,173	0,007			0,753

HR - Hazard ratio; 95% CI - 95% interval poverenja; EDSS – proširena skala neurološke onesposoljenosti; OSIS – Optikospinalna skala onesposoljenosti; n. z.- nije značajno.



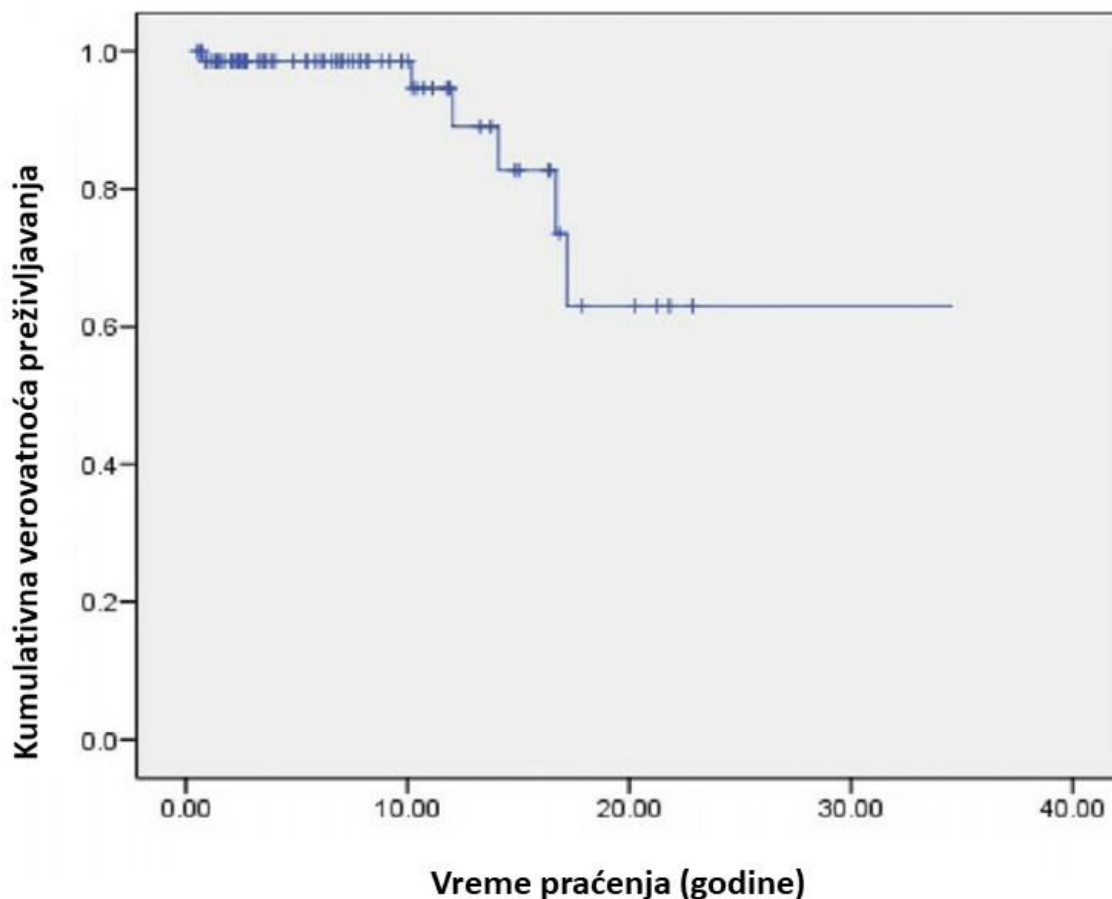
Univarijantnom Cox-ovom proporcionalnom regresionom analizom, starije životno doba na početku bolesti, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze i započinjanja terapije održavanja, viši EDSS skor na početku bolesti i duža lezija na MR KM su bili prediktivni faktori za brže dostizanje EDSS-ova 4.0, 6.0, i 7.0 (Tabela 11). Takođe, je analiziran i ukupan broj relapsa, ali ova povezanost nije bila statistički značajna. U multivarijantnoj analizi, veći EDSS skor na početku bolesti je bio nezavisan prediktor dostizanja sva tri ključna cilja (EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0); kraći interrelapsni interval je bio nezavisan prediktor bržeg dostizanja EDSS skorova 4.0 i 6.0. Duže vreme od početka bolesti do započinjanja terapije održavanja je bio nezavisan prognostički faktor za brže dostizanje EDSS-a 7.0.

U ovom istraživanju su analizirani i prediktivni faktori onesposobljenosti mereni vizuelnim i motornim skorovima OSIS. U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi (zavisne varijable: OSIS VA = 6 i VA = 8), OSIS VA na početku bolesti je bila konstantan nezavisan prediktor dostizanja cilja (OSIS VA = 6, HR = 1,463; 95% CI 1,251–1,711; p=0,001, i VA = 8, HR = 1,491; 95% CI 1,192–1,866; p=0,001). Lošija oštrina vida na početku bolesti bila je prediktor bržeg dostizanja VA = 6 i VA = 8. Takođe, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze bilo je statistički značajan prediktor bržeg dostizanja VA = 8 (HR = 0,988; 95% CI 0,978–0,997; p=0,010). Posmatrajući prediktivne faktore za dostizanje motorne onesposobljenosti, univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom (zavisne varijable: OSIS motorne funkcije = 5 i 7) pokazano je da su godine starosti na početku bolesti, vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja i IS terapije, i OSIS motorne funkcije na početku bolesti, prediktori dostizanja OSIS motorne funkcije 5 i 7 (p<0,05). Multivarijantnom analizom je pokazano da su veći stepen slabosti na početku bolesti (HR = 1,301; 95% CI 1,139–1,486; p=0,001) i starije doba (HR = 1,063; 95%CI 1,025–1,102; p=0,001) bili prediktori bržeg dostizanja OSIS motorne funkcije = 5. Starije životno doba na početku bolesti (HR = 1,056; 95% CI 1,025–1,089; p=0,001) je povećavalo verovatnoću za ranije dostizanje motorne funkcije = 7.

#### 4.3. Preživljavanje u kohorti NMOSB

Sedam bolesnika (9,5%), je tokom vremena praćenja, preminulo. Uzroci smrti su bili: NMOSB-respiratorni arrest (n=4), sepsa (n=1), infarkt miokarda (n=1), i nesrećan slučaj (n=1). Preživljavanje je prikazano na grafikonu 3.

Grafikon 3. Verovatnoća preživljavanja: kohorta NMOSB



	Vreme praćenja (godine)								
	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Broj obolelih	74	44	26	12	3	1	1	1	0

Nakon 5 godina, verovatnoća preživljavanja je bila: 98,6%, posle 10 godina 94,6%, posle 15 godina 82,7%, i posle 20 godina, 63,0%. Faktori koji povećavaju verovatnoću dužeg preživljavanja u univarijantnoj analizi su bili: mlađe životno doba na početku bolesti, kraće vreme od početka bolesti do započinjanja terapije održavanja, sindrom aree postreme na početku, i kraće vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS skora 7.0 (Tabela 12).

Tabela 12. Značajni prediktori preživljavanja kod 74 bolesnika sa NMOSB: univarijantni Cox-ov proporcionalni regresioni model

Varijable	Hazard ratio	95% interval poverenja	p
Starost	1,101	1,006-1,205	0,036
Godine starosti na početku bolesti	1,133	1,033-1,242	0,008
Vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja	0,973	0,951–0,995	0,018
Area postrema na početku bolesti	0,107	0,014–0,803	0,030
Vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 7.0	0,867	0,761–0,989	0,033

EDSS – proširena skala neurološke onesposobljenosti

Multivarijantni Cox-ov proporcionalni regresioni model nije ukazao na postojanje nijednog prediktora preživljavanja u ovoj kohorti NMOSB.

#### 4.4. Prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji

Prilikom definisanja prevalencije obolelih od NMOSB u centralnoj Srbiji, identifikovano je 73 obolelih, svi bele rase. Ženskog pola je bilo 79.5% osoba. Pozitivan nalaz autoantitela na AQP4, dokazan je kod 60 (83.3%) obolelih. Za celokupno stanovništvo, teritorije Centralne Srbije, prevalencija je iznosila 1.03/100 000. Takođe je određena i polno-specifična prevalencija: muškarci 0,44/100 000, žene 1,61/100 000 osoba opšte populacije. Prema starosnim grupama, najniža vrednost je uočena kod dece i starih, dok je najveći pik bio u uzrastu 40-59 godina.

## 5. DISKUSIJA

NMOSB, se smatra devastirajućim oboljenjem sa lošom prognozom. U ovom istraživanju analizirana je kohorta bolesnika koji ispunjavaju kriterijume za NMOSB 2015 [7] dijagnostikovanih i/ili lečenih na Klinici za neurologiju KCS. Cilj istraživanja bio je analiza demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika kohorte, kako bismo pokušali da identifikujemo njihov prognostički značaj na klinički tok i ishod bolesti. Od prvog slučaja pa do nedavno ovi bolesnici su često dijagnostikovani kao MS. Prema studiji nemačkih autora u oko 40% slučajeva je pogrešno postavljena dijagnoza MS [125]. Tok i ishod bolesti, ranijim postavljanjem dijagnoze se bitno menja od otkrića specifičnog biomarkera AQP4-IgG [4]. Prvim aplikovanjem AQP4-IgG u dijagnostičke kriterijume, od 2006 godine [6], uočava se značajnije skraćanje perioda do postavljanja ispravne dijagnoze kao i smanjenje procenta pogrešno dijagnostikovanih bolesnika [125, 126]. Povećanje dostupnosti metoda za detekciju AQP4-IgG, otkrila je njihovo prisustvo i kod obolelih sa atipičnim kliničkim manifestacijama [77]. Publikovanje ovih slučajeva dovelo je do potrebe za najnovijom revizijom dijagnostičkih kriterijuma [7]. Od 2015 godine se, pored uvođenja termina NMOSB, omogućava i postavljanje dijagnoze NMOSB nakon prvog kliničkog događaja, ukoliko je pozitivan nalaz AQP4-IgG [7]. Bazirajući se na nekoliko studija prevalencije NMOSB, aplikacija ovih kriterijuma je dovela do povećanja broja obolelih za 63-76% [76, 83], a u Japanu i do dupliranja njene prevalencije [14].

U prilog ispravnosti dijagnoze analizirane kohorte govori podatak da 66 (89,2%) obolelih ima pozitivan nalaz AQP4-IgG, detektovanih korišćenjem komercijalnog imunofluorescentnog kita sa ćelijskim kulturama [123]. 89,2% bolesnika je imalo pozitivan nalaz AQP4-IgG, srednje vrednosti titra 1:640. Dva, od preostalih sedam AQP4-IgG negativnih bolesnika, imalo je pozitivan nalaz MOG-IgG.

Demografske karakteristike bolesnika su odgovarale prethodno publikovanim studijama. Odnos polova je govorio u prilog češćeg oboljevanja žena (ž:m= 5,7:1), dok je početak bolesti najčešće bio u 40-oj godini života [10, 32, 92]. U analizu su, za razliku od prethodno opisivanih serija slučajeva, uključene i dve devojčice, kod kojih je bolest počela u sedmoj i devetoj godini života. Vreme koje je proteklo do postavljanja dijagnoze NMOSB, iznosilo je skoro 3 godine (preciznije 0,4–256 meseci), a do uvođenje prve terapije održavanja, oko 40 (0,3–383) meseci. Velike razlike u terminalnim vrednostima opsega za započinjanje terapije, iako ovo nije prvo opažanje [127], u ovom istraživanju su najverovatnije posledica uvrštavanja podataka od bolesnika sa višedecenijskim trajanjem bolesti.

Kod najvećeg broja obolelih iz date kohorte, inicijalni simptomi NMOSB, bili su posledica akutnog mijelitisa 41 (55,4%) i ON 33 (44,6%). Slične vrednosti su publikovane i u drugim evropskim studijama [32, 48]. Prema analizi istorija bolesti zaključeno je da je akutni sindrom moždanog stabla imalo 19 (25,7%), sindrom aree postreme 12 (16,2%), akutni diencefalički sindrom 7 (9,5%) i simptomatski cerebelarni sindrom 3 (4,1%) bolesnika, kao prvu manifestaciju bolesti. Sindrom aree postreme, odnosno neprestano štucaње i povraćanje, se podrazumeva pod najkarakterističnijim osobinama NMOSB na početku bolesti [128]. Ukoliko se za ove manifestacije, koje se u oko 12% slučajeva sreću na početku NMOSB, ne utvrdi gastroenterološka etiologija, autori sa Mayo klinike savetuju određivanje AQP4-IgG [129, 130].

U najvećem broju slučajeva ključne kliničke karakteristike su se javljale izolovano, kod 51 (68,9%) bolesnika, dok je trećina 23 (31,1%) bolesnika imala multifokalni početak. Najbolje prikazana mogućnost udruženog javljanja ključnih kliničkih manifestacija, u skoro svim kombinacijama prikazali su kineski autori. Prema njihovim rezultatima, neizolovano javljanje mijelitisa (17,9%) i sindroma moždanog stabla (17,5) bilo je slično, dok su bolesnici sa oštećenjem vida (9%) na početku bolesti imali najmanje drugih pridruženih simptoma [131].

Razmišljajući da li postoji eventualna povezanost godina na početku bolesti i inicijalnih simptoma, bolesnici su proizvoljno stratifikovani u tri starosne grupe: <30 godina; 31–50 godina; ≥ 51 godina, međutim nije uočena nikakva razlika među bolesnicima čiji je početak bio posledica ON ili mijelitisa ( $p=0,110$ ), kao ni razlike u prosečnoj starosti na početku bolesti između ovih bolesnika, mijelitis ( $40,1 \pm 15,5$  godine) i ON ( $35,2 \pm 14,3$  godine;  $p=0,728$ ). S tim u vezi se može zaključiti da se svi bolesnici sa ON ili mijelitisom na početku bolesti, nezavisno od starosnog doba, moraju ispitati u pravcu NMOSB.

Tok bolesti je bio uglavnom RR, što je konzistentno sa većinom prethodnih publikacija [20, 32, 48, 85]. Srednje vreme do drugog relapsa bolesti iznosilo je 21 (0,8–200) mesec, što je značajno duži period nego kod britanskih i kineskih bolesnika [48, 131]. Odras dugog, prvog inerrelapsnog perioda, je sigurno indirektni pokazatelj potrebe za momentalnim uvođenja IS terapije odmah po postavljanju dijagnoze, što je bio slučaj kod većine obolelih. Dalje se može pretpostaviti i da su pojedini bolesnici imali spontani benigniji tok bolesti. Tokom sedmogodišnjeg perioda praćenja kohorte, monofazni tok bolesti se održao kod 13 bolesnika (17,6%). Uzimajući u obzir da je srednje vreme praćenja ovih bolesnika ( $2,7 \pm 1,4$  godina) bilo znatno kraće, u poređenju sa onima koji su imali RR tok ( $9,3 \pm 6,2$  godina) bolesti, za očekivati je da oni u budućnosti možda dožive drugi relaps bolesti. Kraće vreme praćenja je i prema prethodnim zapažanjima bilo obrnuto proporcionalno zastupljenosti monofaznog toka

bolesti [32]. U celokupnoj kohorti, dvadeset pet obolelih nije doživelo drugi relaps bolesti nakon pet, a jedanaest ni nakon deset godina praćenja. Dva su potencijalna objašnjenja ovakvog toka bolesti. Prvi, je verovatno posledica ranijeg uvođenja imunosupresivne terapije, dok se drugi (koji je već ranije predložen od strane Colongues i sar.) zasniva na tome da novi proces inflamacije na već teško destruktivnom tkivu ostaje asimptomatski [32]. Niko od bolesnika nije imao progresivni tok bolesti, što je takodje konzistentno sa većinom prethodnih publikacija [48, 85].

Učestalost relapsa u prvoj i prve dve godine trajanja bolesti, bila je identična, oko 1 (raspon 1-5). Produženim praćenjem, u prvih pet godina trajanja bolesti, ova cifra je duplirana (raspon 1–14) relapsa. Godišnja stopa relapsa u kohorti 0,57 (0,06–7,45), bila je identična jednoj od kohorti AQP4 pozitivnih bolesnika [131]. Stratifikacijom bolesnika u dve grupe: prema toku bolesti i najčešćoj inicijalnoj ključnoj kliničkoj karakteristici (Grafikon 1.), evaluiran je njihov uticaj na ukupan broj i manifestacije relapsa u toku bolesti. Komparacijom ovih grupa bolesnika nije ustanovljena statistički značajna razlika ( $p=0.374$ ) u broju relapsa tokom trajanja bolesti.

Paraklinički podaci o MR mozga kod NMOSB, su deo suportativnih kriterijuma za seronegativne AQP4-IgG bolesnike, kao i glavni alat u diferenciraju ove bolesti u odnosu na MS. Najčešće lokalizacije lezija su moždano stablo, cerebelum, zatim area postrema, talamus, hipotalamus, korpus kalozum, periependimalne (oko treće komore), kortikospinalnog trakta, i hemisferne [71]. Njihov izostanak na T1 sekvenci MR, neće značiti izostanak hiperintenziteta na T2/FLAIR sekvenci kod 51% do 89% obolelih [71, 132]. Prvi ikada obavljene nalazi MR, u ovoj kohorti, kod 44 od 73 (60,3%) bolesnika upućivali su na oštećenje ON i KM, dok su neoptikospinalna oštećenja bila prisutna kod 29 (39,7%) bolesnika (Tabela 9).

Prema lokalizacionoj klasifikaciji lezija na MR mozga u NMOSB [71], najveći broj lezija je opisan supratentorijalno 37/44 (84,1%). Zahvaćenost ON je ustanovljena kod 12/44 (27,3%) bolesnika, i to na 27,3% svih prvih MR glave. Veći broj moždanih lezija na MR je, u multivarijantnoj analizi, identifikovan kao prediktor teške rezidualne vizuelne onesposobljenosti [32]. Već je ranije spomenuto da je sindrom aree postreme imalo 12 (16,2%) bolesnika, a od toga je kod 7 (15,9%) bolesnika detektovana lezija u arei postremi i periependimalno. Ove lezije smatraju se jednim od najpatognomičnijih u diferenciranju NMOSB. Izostanak neuroradiološkog korelata kod nekoliko bolesnika sa sindromom aree postreme, može biti posledica malih lezija koje nisu detektibilne na MR,

kao i činjenicom da visoka lezija u cervikalnom delu kičmene moždine može dovesti do neprestanog štucanja [128].

Prve ikada uradjene MR KM sprovedene su u trenutku akutnog mijelitisa, i upućuju na prisustvo lezija KM kod 90,1% obolelih. Mijelitis je najčešće zahvatao cervikalni deo KM (n=28; 40%), u duplo manjoj meri je bio zahvaćen torakalni deo - 14 bolesnika (20%), a 23 (33%) bolesnika su imala obe lokalizacije. Kod 90,6% bolesnika je bio ispunjen kriterijum za LETM. LETM je detektovan u 85% bolesnika u trenutku akutnog mijelitisa, a 55% van. Kraći segmenti lezija su bili zahvaćeni kod preostalih 6 (9,4%) bolesnika. Analizom aksijalnih preseka MR KM, zahvaćenost njene površine iznad  $\geq 70\%$ , je bila prisutna na 18,8% snimaka. Atrofija kičmene moždine, iako je u literaturi povezana sa kliničkom onesposobljenošću [133, 134] u ovom istraživanju nije analizirana obzirom da nalazi MR kičmene moždine nisu ponavljani nakon relapsa mijelitisa.

Analiza CST je kod svih bolesnika sprovedena u trenutku relapsa, i nije ponavljana u fazi remisije, obzirom da se prethodni patološki ćelijski i biomarkerski parametri mogu korigovati. [135]. Analizom osnovnih parametara CST, prosečna vrednost nivoa proteina je bila 0.45g/L (raspon, 0,28–2,23g/L). Srednja vrednost ćelijskih elemenata (ne uzimajući u obzir broj eritrocita) je iznosila 4/ $\mu$ L (raspon, 0–378 mononukleara/ $\mu$ L; >5 granulocita/ $\mu$ L kod 25% obolelih). Obe srednje vrednosti su bile identične prethodnim NMOSB kohortama [131]. Oligoklonalne trake u likvoru su bile prisutne kod 16 od 66 bolesnika (24,2%), što je približna očekivana vrednost [7, 32]. Specifičniji, noviji biomarkeri NMOSB, kao što su npr. IL-6 i glijalni fibrilarni kiseli protein nisu određivani.

Primenjivana terapija održavanja, prikazana je na grafikonu 2. Od početka bolesti do njenog uvođenja, prosečno je proticalo više od 3 godine (Tabela 10). Skoro dve trećine obolelih (60,8%) lečeno je kombinacijom KS + IS (AZA ili MMF ili ciklofosamid ili mitoksantron), simultano ili konsekutivno. IS su primenjivani kod ukupno 45 (60,8%) obolelih, i to kod 40 bolesnika AZA, kod tri MMF, po jedan ciklofosamid i mitoksantronom, i dva bolesnika su primala RT (nabavljen sopstvenim sredstvima). Prospektivnim posmatranjem uticaja izbora terapije na broj relapsa, motornu onesposobljenost i mortalitet, kod 281 obolelog od NMOSB, terapija MF i AZA je statistički bila značajno povoljnija za ove bolesnike, nego njeno izostavljanje ili monoterapija KS [136]. U toku izrade ove doktorske disertacije (od odobrenja teme) i analize podataka, započeto je uključivanje bolesnika u kliničku studiju: Dvostruko-slepa, placebo kontrolisana studija sa otvorenim periodom, radi procene efikasnosti i bezbednosti primene leka MEDI-551 kod odraslih sa neuromijelitisom optika i bolestima iz spektra

neuromijelitis optika, sa primenom Inebilizumaba (monoklonskog antitela za CD19 receptore) [121]. Uključivanje je trajalo do 31.12.2019.g. Ukupno 10 bolesnika, koji su prethodno koristili IS (n=7; AZA – 6, RT – 1), IS+KS (n=1) terapiju, ili su lečeni KS (n=2), su ispunili kriterijume za primenu studijskog leka.

Obzirom da aktivnost bolesti nije kontrolisana primenom samo KS i/ili IS terapije (a imajući u vidu da u Srbiji RT nije odobren od strane Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje u lečenju NMOSB), sa istim ciljem je kod trećine (29,7%) bolesnika, jednom mesečno, sprovedena TIP. Dinamika sprovođenja TIP zasnovana je na patofiološkom mehanizmu sinteze autoantitela za koji je neophodno oko tri nedelje.

Relapsi bolesti, refraktorni na primenu intravenskih visokih doza metilprednizolona (1000mg/dan, potom 2000mg/dan, po 5 konsektivnih dana), u svim slučajevima su lečeni što ranijim ili istovremenim sprovođenjem terapijskih izmena plazme (5-7 procedura) [107]. Dugotrajna onesposobljenost u NMOSB, je posledica ponavljalog inflamatornog procesa tokom relapsa bolesti, te je stoga cilj što ranijeg lečenja relapsa bolesti ublažavanje invalidnosti [137]. Opisani protokol lečenja onesposobljavajućih relapsa NMOSB je standardizovan i donosi najbolji terapijski ishod [138, 139]. Mereno EDSS-om, oko 69% deficita nastalih tokom relapsa bolesti, se u potpunosti oporavi primenom KS i TIP, dok se jedna trećina u potpunosti oporavi primenom samo KS [105, 137].

NMOSB, kao što je ranije pomenuto, predstavlja devastirajuće oboljenje koje u > 60% slučajeva dovodi do teške vizuelne onesposobljenosti unutar prve dve, kao i potrebu za korišćenjem pomagala prilikom hoda unutar prvih pet godina trajanja bolesti [91]. Imajući u vidu, da se opisani deficiti u kliničkoj praksi ne mogu posmatrati izolovano, već da utiču na kvalitet života ovih bolesnika i nose druge konsekvence, u ovom istraživanju su, pored demorafskih karakteristika, definisani faktori rizika za razvoj onesposobljenosti. Prepoznavanjem nezavisnih, promenljivih faktora rizika potencijalno bi se inkluzovale nove smernice u kliničkoj praksi.

Pretraživanjem literature, ustanovljeno je svega nekoliko longitudinalnih studija koje su se bavile dugotrajnim tokom bolesti i prediktivnim faktorima za razvoj onesposobljenosti kod NMOSB (Tabela 13).



Tabela 13. Studije koje su analizirale kliničke karakteristike NMO/NMOSB

Autor (godina)	Ghezzi et al. (2004)	Fragoso et al. (2019)	Collongues et al. (2010)	Kitley et al. (2012)	Drulovic et al. (2019)
Država	Italija	Brazil	Francuska	UK	Srbija
Broj obolelih	46	153	125	106	74
Inkluzioni kriterijumi	Dva relapsa ON ili sa nivoa kičmene moždine; MR normalna ili ne ispunjava kriterijume za MS; odsustvo oligoklonalnih IgG traka u likvoru	NMOSB 2015	NMOSB 2006	AQP4-IgG +	NMOSB 2015
Srednje vreme početka bolesti (godine)	40 <sup>1</sup>	28	34,5 <sup>1</sup>	40,5 <sup>1</sup>	40
Srednje vreme praćenja (godine)	8,8±3,58	NA	10,0±7,8	1,5 <sup>2</sup> (monofazni) 8,8 <sup>2</sup> (relapsni)	2,7±1,4 (monofazni) 9,3±6,8 (relapsni)
Srednje vreme od početka bolesti do prvog relapse (raspon) (meseći)	17 (1–120)	NA	30,8±43,1 <sup>1</sup>	14 (1–179)	21 (0,8–200)
Srednje vreme od početka bolesti do prve terapije održavanja (meseći)	NA	NA	55,2±70,8	2,6±5,8 (monofazni) 54,3±64,6 (relapsni)	4,0±5,8 (monofazni) 71,5±79,8 (relapsni)

Oboleli (%) koji su dostigli:					
EDSS 4.0	NA	NA	70,8	NA	58,5
EDSS 6.0	47	NA	55,8	NA	48,6
EDSS 7.0	NA	12	29,2	23	43,2
Srednje vreme (godine) od početka do dostizanja:					
EDSS 4.0	NA	NA	7	NA	6,5
EDSS 6.0	10	NA	10	NA	12
EDSS 7.0	NA	7	21	6	22
Procenat (%) bolesnika koji primaju IS terapiju	NA	NA	81	95	68
Srednje vreme do uvođenja efektivne terapije (godine)	NA	NA	5	2,5 (UK) 5,5 (Japan)	3

ON – Optički neuritis; MR – magnetna rezonanca; IgG – imunoglobulin G; NMOSB – Neuromijelitis optika spektra bolesti; AQP4 – akvaporin-4; EDSS – proširena skala neurološke onesposobljenosti;

Nedostatak ovih studija predstavljao je mali uzorak (34–125 obolelih), i nijedna nije publikovana nakon usvajanja kriterijuma iz 2015 godine. Prednost ovog istraživanja sastoji se u izboru obolelih koji ispunjavaju najnovije dijagnostičke kriterijume [7]. Pored navedenih, postoji još nekoliko studija, koje su se bavile samo vizuelnim funkcionalnim ishodom [89, 140, 141], motornim ishodom u zavisnosti od trenutka primene tretmana [137] i godina početka bolesti [87] i progresijom onesposobljenosti u odnosu na nalaz na MR [133]. U ovom istraživanju analizirana je prediktivna vrednost varijabli predstavljenih u Tabeli 8, za dostizanje EDSS skorova i OSIS VA i motornih funkcija, univarijantnim i multivarijantnim Cox-ovim proporcionalnim regresionim modelom.

Neurološki deficit na početku bolesti, kvantifikovan EDSS-om, karakterisao je dijapazon od blagih smetnji (EDSS 1.5) do potpune funkcionalne onesposobljenosti (EDSS 9.5). Na početku bolesti, u najvećem uzorku kohorte EDSS skor je iznosio 3.0 (1.5–9.5) (Tabela 10). U daljem toku bolesti, intervalnim praćenjem na 3-6 meseci, ponavljani su neurološki pregledi i EDSS-ovi. Više od polovine bolesnika (58,5%) je za 6,5 (2,1–11,1) godina praćenja imalo ograničen hod (EDSS 4.0). U multinacionalnoj studiji, bolesnika sa NMO i NMOSB kasnog početka, Collongues i saradnicu su zaključili da je kasniji početak bolesti (>50 godina) bio nezavisni prediktor dostizanja EDSS 4 [87]. Multivarijantnom analizom ove kohorte opisani podaci nisu potvrđeni, dok je ustanovljena statistički značajna povezanost između kraćeg prvog interrelapsnog intervala i EDSS-a na početku bolesti, kao prediktora za dostizanje EDSS-a 4.0 (Tabela 11).

Jednostranu pomoć pri hodu (EDSS 6.0), nakon 11,9 (raspon, 7,9–15,9) godina koristila je skoro polovina obolelih, 48,6%. Komparacijom sa Francuskom i Italijanskom studijom [10, 32], koje su imale slično vreme praćenja od početka bolesti (10-12 godina), broj obolelih koji su dostigli EDSS 6.0 bio je 47–56%. EDSS na početku bolesti i kraći prvi interrelapsni interval su konzistentno bili nezavisni prediktori dostizanja i EDSS-a 6.0 (Tabela 11). Više od dva relapsa u prve dve godine bolesti i teži prvi klinički događaj, prema američkim autorima su takođe prepoznati kao faktori lošije prognoze [91].

Praćenjem dužim od dve decenije, 22,0 (raspon, 14,5–29,3) konstatovana je nemogućnost samostalnog hoda kod 32 (43, 2%) bolesnika (Tabela 11). Vreme za dostizanje EDSS 7, bilo je skoro identično francuskim podacima (22 vs 21 godina) [32]. Srednje vreme do započinjanja terapije održavanja u francuskoj studiji je bilo  $4,6 \pm 5,9$ , u odnosu na ovu kohortu gde je lečenje započinjano prosečno nakon 3,3 (raspon, 0.1–31.9) godine. Vreme do uvođenja prve terapije održavanja, za koje se zna da je obrnuto proporcionalno razvoju onesposobljenosti u NMOSB [142] iako je bilo kraće, nije doprinelo odlaganju dostizanja EDSS 7.0. Ova pojava se može obrazložiti manjim uzorkom bolesnika, kao i analizom istorija bolesti starih preko 30 godina.

Respektivnom analizom je pokazano da su bolesnici sa mijelitisom na početku bolesti, dostizali vrednosti EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0 za 3,9 (95% CI 1,7–8,3), 11,5 (95% CI 2,6–21,2) i 21,0 (95% CI 13,1–28,5) godinu. Vreme do dostizanja EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0 kod bolesnika koji su imali mijelitis na početku bolesti (izolovan ili u kombinaciji sa drugim simptomima) nije se razlikovalo u odnosu na ostale bolesnike. Topografija prvog ataka bolesti nije imala uticaj na kasniji razvoj onesposobljenosti, procenjen EDSS-om.

Obzirom da, EDSS nije dovoljno senzitivna skala za nezavisnu detekciju ishoda motorne i vizuelne onesposobljenosti, u ovom istraživanju je korišćena i OSIS skala (Tabela 10) [59]. Korišćenjem ove skale, vrednosti OSIS VA 6 (brojanje prstiju jednim ili oba oka) i OSIS VA 8 (nemogućnost razlikovanja svetlosti jednim ili oba oka) su proizvoljno uzete za ciljane vrednosti. Svim obolelima je određena vidna oštrina. OSIS VA 6 procenjena je kod 27% bolesnika, dok 13,5% bolesnika nije moglo da razlikuje svetlost - OSIS VA 8. Manje od 50% kohorte je dostiglo ove stepene vizuelne onesposobljenosti; intervali u kojima je dostignut nivo oštećenja vida u prvom kvartilu OAS-a bio je 2 i 3 godine, retrospektivno.

7 od 33 (21.2%) bolesnika čija je bolest počela ON su oslepeli, u poređenju sa i 2 od 41 (4.9%) bolesnika čija je bolest počela mijelitisom., čime je pokazano da je teško oštećenje vidne oštrine

dostignuto ranije kod bolesnika čija je bolest počela ON. Bazirajući se na topografiji lezije u prvom ataku, zabeležena je značajna razlika kriva u vremenu dostizanju OSIS VA 6 i OSIS VA 8. Značajna vidna onesposobljenost (OSIS VA 6) je dostizana ranije ukoliko je bolest počela ON (medijana, 10,0 godina) i optikospinalnim manifestacijama (medijana, 11,4 godine) nego nakon mijelitisnog početka bolesti (medijana, 18,0 godina) ( $p=0,002$ ). Imajući u vidu sve navedeno, može se zaključiti da će bolesnici sa ON brže oslepeti od bolesnika sa mijelitisom. U petogodišnjoj studiji praćenja, bolesnika koji su na početku bolesti imali samo ON, pokazano je da su pozitivan status AQP4-IgG ( $p = 0,033$ ) i starije životno doba ( $p = 0,007$ ) dodatno uticali na kasniji lošiji ishod vidne funkciji [89].

Prosečan broj ON u grupi gde je bolest počela njegovim manifestacijama, ON se ponovio  $1,9 \pm 1,2$  dok je u grupi gde je bolest počela mijelitisom, svaki oboleli imao jedan ON koji je momentalno dovodio do slepila. U jednoj od Japanskih studija NMO/NMOSB koja je analizirala vizuelni funkcionalni ishod, kod AQP4-IgG pozitivnih bolesnika, 16,2% bolesnika je oslepelo a 28,6% je imalo teško oštećenje vidne oštine (ispod 20/200), nakon 4,5 godina trajanja bolesti [143]. Iako su Kitley i saradnici u delu japanske kohorte, imali povoljnije rezultate za duži period praćenja (12% obolelih je oslepelo nakon 6,25 godina praćenja), ovo su objasnili time da su uzimali u obzir samo obostrano teško oštećenje vidne oštine [48]. U Francuskoj studiji, je isključenjem svih drugih konfaundinga, pokazano da je samo veći broj lezija na MR mozga, bio prediktor lošije vidne oštine  $\leq 1/10$  [32].

Tokom perioda praćenja 41,9% obolelih je dostigao funkcionalni motorni OSIS subskor 5 (MRC 2 stepena ili izraženija slabost u jednoj ili više mišićnih grupa u najmanje jednom ekstremitetu), i 29,7% je dostiglo motorni subskor 7 (MRC stepena 0–1 u svim mišićnim grupama jednog ili više ekstremiteta). Bilo je neophodno 3 godine, za dostizanje oba ova skora.

Prediktivna vrednost svih varijabli predstavljenih u Tabeli 8, za dostizanje EDSS skorova i OSIS VA i motornih funkcija, je analizirana univarijantnim i multivarijantnim Cox-ovim proporcionalnim regresionim modelom.

Univarijantnom Cox-ovom proporcionalnom regresionom analizom, starije životno doba na početku bolesti, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze i započinjanja terapije održavanja, viši EDSS skor na početku bolesti i duža lezija na MR KM su bili prediktivni faktori za brže dostizanje EDSS-ova 4.0, 6.0, i 7.0 (Tabela 11). Takođe, je analiziran i ukupan broj relapsa, ali ova povezanost nije bila statistički značajna. U multivarijantnoj analizi, veći EDSS skor na početku bolesti je bio nezavisan prediktor dostizanja sva tri ključna cilja (EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0); kraći prvi interrelapsni

interval nezavisno je bio prediktor bržeg dostizanja EDSS skora 4.0 i 6.0. Duže vreme od početka bolesti do započinjanja terapije održavanja je bio nezavisan prognostički faktor za brže dostizanje EDSS-a 7.0. Koristeći multivarijantnu regresionu analizu, saradnici na multicentričnoj studiji, su prethodno takođe definisali primarne činioce onesposobljenosti kod NMOSB: starost u trenutku postavljanja dijagnoze, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze (zapocinjanja terapije održavanja) i duža lezija na MR KM [142].

U ovom istraživanju su analizirani i prediktivni faktori onesposobljenosti mereni vizuelnim i motornim skorovima OSIS kao zavisne varijable. U multivarijantnoj Cox regresionoj analizi (zavisne varijable: OSIS VA = 6 i VA = 8), OSIS VA na početku bolesti je bila konstantan nezavisni prediktor dostizanja cilja (OSIS VA = 6 i VA = 8) (HR = 1,463; 95% CI 1,251–1,711; p=0,001, i HR = 1,491; 95% CI 1,192–1,866; p=0,001, retrospektivno) lošija vidna oštrina na početku bolesti bila je prediktor bržeg dostizanja VA = 6 i VA = 8. Takođe, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze bilo je prediktor bržeg dostizanja VA = 8 (HR = 0,988; 95% CI 0,978–0,997; p=0,010).

Posmatrajući prediktivne faktore za dostizanje motorne onesposobljenosti, univarijantnom Cox-ovom regresionom analizom (zavisne varijable: OSIS motorne funkcije = 5 i 7) pokazano je da starost, starost na početku bolesti, vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja i IS terapije, i OSIS motorne funkcije na početku bolesti su bili prediktori dostizanja OSIS motorne funkcije 5 i 7 (p<0,05). Multivarijantnom analizom je pokazano da su veći stepen slabosti na početku bolesti (HR = 1,301; 95% CI 1,139–1,486; p=0,001) i starije doba (HR = 1,063; 95% CI 1,025–1,102; p=0,001) bili prediktori bržeg dostizanja motorne funkcije = 5. Starije životno doba na početku bolesti (HR = 1,056; 95% CI 1,025–1,089; p=0,001) imalo je veću šansu za ranije dostizanje motorne funkcije = 7.

Broj relapsa bolesti nije se statistički značajno razlikovao među obolelima sa ON i mijelitisom na početku bolest (p=0,374) (Grafikon 1.), i s tim u vezi mišljenja smo da kvalitativna osobina (težina) pojedinačnog relapsa ima veći uticaj na razvoj onesposobljenosti nego njihov kvantitet. Veći EDSS u inicijalnom relapsu je bio konzistentan nezavisni prediktor dostizanja sve tri EDSS vrednosti od značaja; kraći interval između prva dva relapsa je bio nezavisni faktor dostizanja vrednosti EDSS-a 4.0 i 6.0. Italijanski istraživači su pokazali da je dostizanje EDSS 6.0 bilo posledica rezidualnog EDSS-a na početku bolesti i srednje vrednosti godišnje stope relapsa [10]. U ovoj kohorti, korišćenjem Cox-ove multivarijantne regresione analize, nismo pokazali da je ukupan broj relapsa uticao na dostizanje ciljanih EDSS skorova. Šansa svakog bolesnika da dostigne viši EDSS, počivala je na rezidualnom EDSS-u nakon teškog ili u nakupljanju deficita nakon blažih relapsa. U rezultatima Collongues i saradnika, nije

identifikovan nijedan faktor rizika u predikciji EDSS skora, dok je veći broj lezija na MR mozga, bio prediktor teškog rezidualnog oštećenja vidne oštrine [87]. Teže oštećenje vidne oštrine na početku bolesti i duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze, bili su prediktori bržeg dostizanja teškog oštećenja vidne oštrine mereno OSIS VA 6 i 8. Stoga je vredno razmotriti odvojene doprinositelje oštećenja vida i kičmene moždine; EDSS može izgubiti značajne informacije kao rezime mere u NMOSB-u. Slično kao i sa idejom da je viši EDSS rezultat u relapsu bio konzistentni nezavisni prediktor dostizanja EDSS 4.0, 6.0 i 7.0, teža slabost na početku je predviđala brže dostizanje teškog motornog deficita mereno OSIS-ovom motoričkom funkcijom = 5.

Rano postavljanje dijagnoze, redovno kliničko praćenje i blagovremeno započet terapijski algoritam, redukuju dugotrajnu onesposobljenost implikovanu direktno i indirektno modulisanim varijablama.

Tokom vremena praćenja, sedam bolesnika (9,5%) iz kohorte je preminulo. Uzroci smrti su bili: NMOSB-respiratorni arrest (n=4), sepsa (n=1), infarkt miokarda (n=1), i jedan bolesnik je zadesno preminuo (n=1). Respiratorni arrest, kao posledica oštećenja cerviko-bulbarnih regiona je najčešće opisivani patofiziološki mehanizam nastanka smrtnog ishoda [98]. Verovatnoća preživljavanja bolesnika nakon 5, 10, 15 i 20 godina praćenja je retrospektivno izračunata: 98,6%, 94,6%, 82,7% i 63,0% (Grafikon 3.). Stepenn mortaliteta u prvih pet godina trajanja bolesti, pre više od jedne decenije iznosio je oko 32% [98]. Komparacijom sa ovde prikazanim podacima, može se pretpostaviti da je ishod NMOSB značajno povoljniji. Prepoznati faktori asocirani sa dužim preživljavanjem u univarijantnom modelu su: mlađe životno doba, raniji početak bolesti, kraći period od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja, sindrom aree postreme na početku bolesti, i duže vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 7.0. U multivarijantnom modelu nezavisni prediktori preživljavanja nisu identifikovani. Kitley et al. su u svojoj analizi pokazali da je starije životno doba na početku bolesti prediktor mortaliteta, kao i da teška motorna onesposobljenost kod starijih bolesnika predisponira nastavak životno ugrožavajućih komplikacijama, ko što je to pneumonija [48]. Wingerchuk et al. su prethodno pokazali da su stepen motornog oporavka nakon mijelitisa i broj relapsa u prve dve godine trajanja bolesti prediktori kraćeg preživljavanja [9]. U prikazanim rezultatima, u konkordantnosti sa rečenim, preživljavanje i onesposobljenost su zavisni od ranije i agresivnije terapijske intervencije koja se primenjuje u cilju redukcije frekvencije relapsa. Pored promenljivih faktora preživljavanja, ženski pol i raniji početak bolesti, su nepromenjivi faktori povoljnijeg toka bolesti i preživljavanja [9, 88].

Obzirom na ograničenja ove doktorske disertacije, uključenjem samo jednog centra sa relativno malim uzorkom limitirana je snaga donesenih zaključaka. Neophodne su dalje analize, na većem uzorku i sa dužim periodom praćenja.

Veći EDSS skor na početku bolesti, kraći prvi interrelapsni interval, i duže vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja predstavljali su nezavisne prediktore teške onesposobljenosti u ovoj studiji. Obzirom da EDSS nije bio senzitivan koliko i OSIS u proceni ishoda, OSIS bi trebalo razmotriti kao merni instrument ishoda, posebno VA subskorove, u budućim istraživanjima. Konačno, rezultati ovog istraživanja podržavaju tvrdnju da rani efektivni tretman, posebno kod osoba sa teškom vizuelnom i motornom onesposobljenošću na početku NMOSB, redukuje stepen dostignuća teške onesposobljenosti.

Prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji, je prvi put definisana u okviru ovog istraživanja. U prethodnom poglavlju o epidemiologiji NMOSB, navedeno je da su ove studije retke, i da su primenjivani različiti dijagnostički kriterijumi koji ih čine nekonzistentnim za objektivno poređenje. Korišćenjem poslednjih dijagnostičkih kriterijuma za NMOSB, u centralnoj Srbiji je određena ukupna prevalencija 1.03/100 000. Studije koje su se bavile istim ciljevima, korišćenjem istih dijagnostičkih kriterijuma su pored ostalih prikazane u Tabeli 1. Broj obolelih je značajno manji ukoliko poredimo sa Japanom gde je prevalencija najviša [14], a najpribližnija Australijskoj [28] i onoj u susednoj Mađarskoj [23]. Nepobitan podatak za NMOSB, koji je i ovde potvrđen je značajno češće prisustvo bolesti kod žena 1.61/100 000, u odnosu na muškarce 0.44/100 00 [32, 48, 88, 92]. Prema starosnim grupama, najniža vrednost je uočena kod dece i starih, dok je najveći pik obolelih u uzrastu od 40-59 godina.

## **6. ZAKLJUČCI**

Ovo istraživanje ukazalo je da:

1. Prediktore dugoročnog razvoja teške onesposobljenosti kod osoba sa NMOSB predstavljaju: veći EDSS skor na početku bolesti, kraći prvi interrelapsni interval, i duže vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja,
2. OSIS bi trebalo razmotriti u budućim istraživanjima kao instrument za predikciju dugoročnog razvoja onesposobljenosti, pre svega, motorne i vizuelne kod osoba sa NMOSB,

3. Rani efektivni tretman održavanja, što pre posle početka bolesti, posebno kod osoba sa teškom vizuelnom i motornom onesposobljenošću na početku NMOSB, dovodi do smanjenja razvoja teškog stepena onesposobljenosti kod ovih bolesnika,

4. Prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji je 1.03/100 000, pa se time ovo oboljenje svrstava u grupu retkih bolesti. Razlika u starosnim i polno specifičnim prevalencijama ukazuju na neophodnost daljeg istraživanja uticaja ovih demografskih varijabli na razvoj bolesti. Veća pažnja kada je u pitanju pravovremena dijagnostika i tretman NMOSB bi potencijalno dovela do njenog bržeg dijagnostikovanja, adekvatnijeg tretmana i shodno tome, boljeg ishoda kod osoba sa ovim, potencijalno teškim neurološkim oboljenjem.



## 7. LITERATURA

1. Arias M. From Devic disease to the 'neuromyelitis optica spectrum': an unfinished tale bridging three centuries. *Neurosciences and History*. 2016; 4(3):109-116;
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation*. 2013, 10:8
3. Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker B. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53(5):1107-14
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, i dr. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364(9451):2106-12
5. 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; 202(4):473-7
6. Wingerchuk D, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinshenker B. Revised Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica. *Neurology*. 2006; 66(10):1485-9
7. Wingerchuk D, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, i dr. International Panel for NMO Diagnosis. International Consensus Diagnostic Criteria for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurology*. 2015; 85(2):177-89
8. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 938–52
9. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003; 60:848-853
10. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola M, Merelli E, i dr. Italian Devic's Study Group (IDESG). Clinical characteristic, course and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2004; 251:47-52
11. Otmani H, Rafai M, Moutaouakil F, Moutawakkil B, Boulaajaj F, Moudden M, i dr. Devic's neuromyelitis optica in Morocco. A study of 9-cases. *Rev Neurol (Paris)*. 2005; 161(12 Pt 1):1191-6
12. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology*. 1975; 25(9):845-51

13. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, i dr. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology*. 2001; 27:56(4):507-14
14. Houzen H, Kondo K, Niino M, Horiuchi K, Takahashi T, Nakashima I, Tanaka K. Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. *Neurology*. 2017; 89(19):1995-2001
15. Kim JE, Park SH, Han K, Kim HJ, Shin DW, Kim SM. Prevalence and incidence of neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis in Korea. *Mult Scler*. 2019; 21:1352458519888609
16. Pandit L, Kundapur R. Prevalence and patterns of demyelinating central nervous system disorders in urban Mangalore, South India. *Mult Scler*. 2014; 20(12):1651-3
17. Etemadifar M, Dashti M, Vosoughi R, Abtahi SH, Ramagopalan SV, Nasr Z. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Isfahan. *Mult Scler*. 2014; 20(14):1920-2
18. Kashipazha D, Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Azizi M, Jafari M. A descriptive study of prevalence, clinical features and other findings of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder in Khuzestan Province, Iran. *Iran J Neurol*. 2015; 14(4):204-10
19. Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, i dr. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016; 79(5):775-783
20. Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T 5th. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol*. 2008; 255(5):710-5
21. Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009; 256(1):35-44
22. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HPB, Kyvik KO. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark (1998-2008, 2007-2014). *Brain Behav*. 2019; 9(7):e01338
23. Papp V, Iljicsov A, Rajda C, Magyari M, Koch-Henriksen N, Petersen T, i dr. A population-based epidemiological study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Hungary. *Eur J Neurol*. 2020; 27(2):308-317
24. Daniëlle van Pelt E, Wong YYM, Ketelslegers IA, Siepmann DA, Hamann D, Hintzen RQ. Incidence of AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders in the Netherlands: About one in a million. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016; 2:2055217315625652
25. Cossburn M, Tackley G, Baker K, Ingram G, Burtonwood M, Malik G, i dr. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol*. 2012;19(4):655-9

26. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019; 93(2):e181-e189
27. Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, Elson L, Mutch K, Wilson M, i dr. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol*. 2013; 260(8):2134-7
28. Bukhari W, Prain KM, Waters P, Woodhall M, O'Gorman CM, Clarke L, i dr. Incidence and prevalence of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(8):632-638
29. Sahraian MA, Radue EW, Minagar A. Neuromyelitis optica: clinical manifestations and neuroimaging features. *Neurol Clin*. 2013; 31(1): 139-52
30. Alvarenga MP, Schimidt S, Alvarenga RP. Epidemiology of neuromyelitis optica in Latin America. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017; 3(3):2055217317730098
31. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, i dr. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17(8):1019-32
32. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Blanc F, Ritzler C, i dr. Neuromyelitis optica in France. A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010; 74(9):736-42
33. Kira J. Genetic and environmental factors underlying the rapid changes in epidemiological and clinical features of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japanese. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013; 261-273
34. Cree BA, Spencer CM, Varrin-Doyer M, Baranzini SE, Zamvil SS. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of *Clostridium perfringens*. *Ann Neurol*. 2016; 80(3):443-7
35. Kinoshita M, Obata K, Tanaka M. Latitude has more significant impact on prevalence of multiple sclerosis than ultraviolet level or sunshine duration in Japanese population. *Neurol Sci*. 2015; 36(7): 1147-51
36. Min JH, Waters P, Vincent A, Cho HJ, Joo BE, Woo SY, i dr. Low levels of Vitamin D in neuromyelitis optica spectrum disorder: Association with disease disability. *PLoS One*. 2014; 9(9):e107274
37. Jitprapaikulsan J, Siritho S, Prayoonwiwat N. Vitamin D level status in thai neuromyelitis optica patients. *J Neuroimmunol*. 2016; 295-296:75-8
38. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Neuromyelitis optica: concept, immunology and treatment. *J Clin Neurosci*. 2014; 21:12–21

39. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, i dr. Prediction of Disease Severity in Neuromyelitis Optica by the Levels of Interleukin (IL)-6 Produced During Remission Phase. *Clin Exp Immunol*. 2016; 183(3):480-9
40. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, i dr. Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood-brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol*. 2008; 181(8):5730-7
41. Yao X, Verkman AS. Complement regulator CD59 prevents peripheral organ injury in rats made seropositive for neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun*. 2017; 5(1):57
42. Singhrao SK, Neal JW, Rushmere NK, Morgan BP, Gasque P. Spontaneous classical pathway activation and deficiency of membrane regulators render human neurons susceptible to complement lysis. *Am J Pathol*. 2000; 157:905-18
43. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun*. 2017; 5:15
44. Cruz-Herranz A, Sagan SA, Sobel RA, Green AJ, Zamvil SS. T cells targeting neuromyelitis optica autoantigen aquaporin-4 cause paralysis and visual system injury. *J Nat Sci*. 2017; 3(5): e358
45. Kitley J, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Murchison A, George J, i dr. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: A comparative study. *JAMA Neurol*. 2014; 71:276-83
46. Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, Sato DK, Nishiyama S, Takahashi T, i dr. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult Scler*. 2015; 21(5): 656–659
47. Lana-Peixoto MA, Talim N. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Anti-MOG Syndromes. *Biomedicines*. 2019; 7(2)
48. Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, i dr. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012; 135: 1834–1849
49. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, Palace J, Paul F, Leite MI, i dr. GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis Journal*. 2015; 21(7) 845 –853

50. Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, Fujihara K, Prayoonwiwat N. AQP4 antibody-positive Thai cases: Clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011; 77: 827–834
51. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, Mandrekar JN, Iorio R, Jiao Y, i dr. Effects of age and sex on aquaporin-4 autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012; 69: 1039–1043
52. Collongues N, Marignier R, Zéphir H, Papeix C, Fontaine B, Blanc F, i dr. Long term follow-up of neuromyelitis optica with a pediatric onset. *Neurology*. 2010; 75: 1084–1088
53. Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, Fujihara K, Lassmann H, i dr. Pain in neuromyelitis optica – Prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10:529-36
54. Zhao S, Mutch K, Elson L, Nurmikko T, Jacob A. Neuropathic pain in neuromyelitis optica affects activities of daily living and quality of life. *Mult Scler*. 2014; 20:1658-61
55. Asseyer S, Schmidt F, Chien C, Scheel M, Ruprecht K, Bellmann-Strobl J, i dr. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 4(3): 2055217318796684
56. Chavarro VS, Mealy MA, Simpson A, Lacheta A, Pache F, Ruprecht K, i dr. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e286
57. He D, Chen X, Zhao D, Zhou H. Cognitive function, depression, fatigue, and activities of daily living in patients with neuromyelitis optica after acute relapse. *Int J Neurosci*. 2011; 121:677-83
58. Moore P, Methley A, Pollard C, Mutch K, Hamid S, Elson L, i dr. Cognitive and psychiatric comorbidities in neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2016; 360:4-9
59. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, i dr. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol*. 2013;12(6):554-62
60. Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, Jacob A, Fujihara K, i dr. Area postrema syndrome: Frequency, criteria, and severity in AQP4-IgG-positive NMOSD. *Neurology*. 2018; 91(17): e1642-e1651
61. Kessler RA, Mealy MA, Jimenez-Arango JA, Quan C, Paul F, López R, Hopkins S, i dr. Anti-aquaporin-4 titer is not predictive of disease course in neuromyelitis optica spectrum disorder: A multicenter cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 17:198-201
62. Jarius S, Wildemann B, Paul F. Neuromyelitis optica: Clinical features, immunopathogenesis and treatment. *Clin. Exp. Immunol*. 2014; 149–164

63. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, i dr. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014; 82(6): 474–481
64. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol*. 2019; 266(5):1280-1286
65. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, i dr. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation*. 2018; 15(1):134
66. de Mol CL, Wong Y, van Pelt ED, Wokke B, Siepmann T, Neuteboom RF, i dr. The clinical spectrum and incidence of anti-MOG-associated acquired demyelinating syndromes in children and adults. *Mult Scler*. 2019; 1352458519845112
67. Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019; 19(2):169-176
68. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, Kuroda H, Palace J, Fujihara K. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10:265-89
69. Storoni M, Petzold A, Plant GT. The use of serum glial fibrillary acidic protein measurements in the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum optic neuritis. *PLoS One*. 2011; 6: e23489
70. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, i dr. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: Significance of interleukin-6. *Mult Scler*. 2010; 16:1443-52
71. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, i dr; Guthy-Jackson Charitable Foundation NMO International Clinical Consortium & Biorepository. MRI Characteristics of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: An International Update. *Neurology*. 2015; 84(11):1165-73
72. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Clinical spectrum of CNS aquaporin-4 autoimmunity. *Neurology*. 2012; 78(15):1179-85
73. Kim W, Park MS, Lee SH, Kim SH, Jung IJ, Takahashi T, i dr. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler*. 2010; 16(10):1229-36
74. Ito S, Mori M, Makino T, Hayakawa S, Kuwabara S. “Cloud-like enhancement” is a magnetic resonance imaging abnormality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009; 66:425–428

75. Huh SY, Min JH, Kim W, Kim SH, Kim HJ, Kim BJ, i dr. The usefulness of brain MRI at onset in the differentiation of multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2014; 20:695–704
76. Carnero Contentti E, Daccach Marques V, Soto de Castillo I, Tkachuk V, Antunes Barreira A, Armas E, Chiganer E, i dr. Frequency of brain MRI abnormalities in neuromyelitis optica spectrum disorder at presentation: A cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 19:73-8
77. Kravljanac R, Martinović V, Dujmović I, Djurić M, Kuzmanović M, Weinshenker BG, i dr. Relapsing inappropriate antidiuretic hormone secretion in an anti-aquaporin-4 antibody positive paediatric patient. *Mult Scler.* 2014; 20(10):1404-6
78. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006; 63:390–396
79. Sahraian MA, Moghadasi AN, Azimi AR, Asgari N, H Akhouni F, Abolfazli R, i dr. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) in Iran: A consensus guideline and recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 18:144-51
80. Martinovic V, Kistic-Tepavcevic D, Kacar A, Mesaros S, Pekmezovic T, Drulovic J. Longitudinally extensive transverse myelitis in a patient infected with West Nile virus. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 32:19-22
81. Asgari N, Skejoe HP, Lillevang ST, Steenstrup T, Stenager E, Kyvik KO. Modifications of longitudinally extensive transverse myelitis and brainstem lesions in the course of neuromyelitis optica (NMO): a population based, descriptive study. *BMC Neurol.* 2013; 13:33
82. Lalan S, Khan M, Schlakman B, Penman A, Gatlin J, Herndon R. Differentiation of neuromyelitis optica from multiple sclerosis on spinal magnetic resonance imaging. *Int J MS Care.* 2012; 14:209-14
83. Hamid SH, Elson L, Mutch K, Solomon T, Jacob A. The impact of 2015 neuromyelitis optica spectrum disorders criteria on diagnostic rates. *Mult Scler.* 2017; 23(2):228-233
84. Carnero Contentti E, Soto de Castillo I, Daccach Marques V, López PA, Antunes Barreira A, Armas E, i dr. Application of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders in a cohort of Latin American patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 20:109-114
85. Cabre P, González-Quevedo A, Bonnan M, Saiz A, Olindo S, Graus F, i dr. Relapsing neuromyelitis optica: long term history and clinical predictors of death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80(10):1162-4

86. Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol*. 2007; 187(1-2):126-38
87. Collongues N, Marignier R, Jacob A, Leite MI, Siva A, Paul F, i dr. Characterization of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder patients with a late onset. *Mult Scler*. 2014; 20(8):1086-94
88. Sepúlveda M, Armangué T, Sola-Valls N, Arrambide G, Meca-Lallana JE, Oreja-Guevara C, i dr. Neuromyelitis optica spectrum disorders: Comparison according to the phenotype and serostatus. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3(3): e225
89. Zhou H, Zhao S, Yin D, Chen X, Xu Q, Chen T, i dr. Optic neuritis: a 5-year follow-up study of Chinese patients based on aquaporin-4 antibody status and ages. *J Neurol*. 2016; 263(7):1382-9
90. de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003; 9(5):521-5
91. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9):805-15
92. Fragoso YD, Sousa NAC, Alves-Leon SV, Dias RM, Pimentel MLV, Gomes S, i dr. Clinical characteristics of 153 Brazilian patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 27:392-396
93. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(2):137-145
94. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, i dr. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008; 70(23):2197-200
95. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, i dr. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006; 59: 566–9
96. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, i dr. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007; 130(Pt 5):1206-23
97. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Early indicators of relapses vs pseudorelapses in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3(5): e269



98. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol.* 2006; 63(7):964-8
99. April RS, Vansonnenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Clinicopathologic report and review of the literature. Neurology.* 26: 1066–1070
100. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Mohammadianinejad SE, Sahraian MA, Azimi AR, i dr. Autoimmune diseases associated with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A literature review. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 27:350-363
101. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler.* 2012; 18(1):5-10
102. Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, Kim SM, i dr. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2009; 15(9):1069-76
103. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, i dr. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008; 65(1):78-83
104. Wu L, Huang D, Yang Y, Wu W. Combined screening for serum anti-nuclear and anti-aquaporin-4 antibodies improves diagnostic accuracy for distinguishing neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2014; 72(1-2):103-8
105. Abboud H, Petrak A, Mealy M, Sasidharan S, Siddique L, Levy M. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler.* 2016; 22(2):185-92
106. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, i dr. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007; 13(1):128-32
107. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, Merle H, Fergé JL, Mehdaoui H, i dr. Short Delay to Initiate Plasma Exchange Is the Strongest Predictor of Outcome in Severe Attacks of NMO Spectrum Disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89(4):346-351
108. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levy M, i dr. GJCF-CC&BR. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. *Mult Scler Relat Disord.* 2012; 1(4):180-187
109. Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, i dr. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica

- spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler.* 2014; 20(11):1533-40
110. Montcuquet A, Collongues N, Papeix C, Zephir H, Audoin B, Laplaud D, i dr; NOMADMUS study group and the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP). Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler.* 2017; 23(10):1377-1384
111. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, i dr; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol.* 2014; 261(1):1-16
112. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia.* 2013; 28(2):65-72
113. Viswanathan S, Wong AH, Quek AM, Yuki N. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2015; 282:92-6
114. Gao F, Chai B, Gu C, Wu R, Dong T, Yao Y, i dr. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019; 19(1):36
115. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, i dr. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019; 381(7):614-625
116. Uchida T, Mori M, Uzawa A, Masuda H, Muto M, Ohtani R, i dr. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: Their possible role on blood-brain barrier disruption. *Mult Scler.* 2017; 23(8):1072-1084
117. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, i dr. Long-term Therapy with Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015; 72(7):756-63
118. de Seze J., Kleiter I., Fujihara K., Palace J., Greenberg B., Zakrzewska-Pniewska B., i dr. A double-blind placebo-controlled study of satralizumab (SA237), a recycling anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, as add-on therapy for neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *MS Journal.* 2018; 24
119. Bennett B, Greenberg A, Traboulsee A, Szczechowski L. Efficacy of satralizumab as monotherapy in pre-specified subgroups of SAKuraStar, a double-blind placebo-controlled Phase 3 clinical study in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). *Multiple Sclerosis J.* 2019; 25(S2): 44

120. Chen D, Gallagher S, Monson NL, Herbst R, Wang Y. Inebilizumab, a B Cell-Depleting Anti-CD19 Antibody for the Treatment of Autoimmune Neurological Diseases: Insights from Preclinical Studies. *J Clin Med*. 2016; 5(12)
121. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, i dr. N-MOMentum study investigators. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10206):1352-1363
122. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33:1444–1452
123. Höftberger R, Sabater L, Marignier R, Aboul-Enein F, Bernard-Valnet R, Rauschka H, i dr. An optimized immunohistochemistry technique improves NMO-IgG detection: study comparison with cell-based assays. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79083
124. Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y, Fujieda Y, Dujmovic I, Drulovic J, i dr. Understanding the Antibody Repertoire in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Do They Share Common Targets? *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70(2):277-286
125. Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, i dr. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012; 9:14
126. Hyun JW, Jeong IH, Joung A, Kim SH, Kim HJ. Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016; 86(19):1772-9
127. Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: what it is and what it might be. *Lancet*. 2003; 361(9361):889-90
128. Jin X, Pei S, Liu Y, Li X. Clinical analysis of neuromyelitis optica presenting as intractable nausea, vomiting and hiccups. *Int J Neurosci*. 2017; 127(10):854-858
129. Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, dr. Intractable vomiting as the initial presentation of neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2010; 68(5):757-61
130. Iorio R, Lucchinetti CF, Lennon VA, Farrugia G, Pasricha PJ, Weinshenker BG, i dr. Intractable Nausea and Vomiting from Autoantibodies Against a Brain Water Channel. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(3):240-5

131. Zhang Bao J, Zhou L, Li X, Cai T, Lu J, Lu C, i dr. The clinical characteristics of AQP4 antibody positive NMO/SD in a large cohort of Chinese Han patients. *J Neuroimmunol.* 2017; 302:49-55
132. Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, Küker W, Luppe S, Leite MI, i dr. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology.* 2013; 80(14):1330-7
133. Liu Y, Duan Y, Huang J, Ren Z, Liu Z, Dong H, i dr. Different patterns of longitudinal brain and spinal cord changes and their associations with disability progression in NMO and MS. *Eur Radiol.* 2018; 28(1):96-103
134. Liu Y, Wang J, Daams M, Weiler F, Hahn HK, Duan Y, i dr. Differential patterns of spinal cord and brain atrophy in NMO and MS. *Neurology.* 2015; 84(14):1465-72
135. Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, i dr. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: Results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci.* 2011; 306(1-2):82-90
136. Shi Z, Du Q, Chen H, Zhang Y, Qiu Y, Zhao Z, i dr. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J Neurol.* 2020; 267(4):913-924
137. Banerjee A, Ng J, Coleman J, Ospina JP, Mealy M, Levy M. Outcomes from acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorder correlate with severity of attack, age and delay to treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 28:60-63
138. Kessler RA, Mealy MA, Levy M. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. *Curr Treat Options Neurol.* 2016; 18(1):2.
139. Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, Kittisares K, Jitprapaikulsan J, Sathukitchai C, i dr. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 38:101506
140. Akaishi T, Nakashima I, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, i dr. Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2016; 293:28-33
141. Kang H, Chen T, Li H, Xu Q, Cao S, Wei S. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive Chinese patients with acute optic neuritis. *J Neurol.* 2017; 264(10):2130-2140
142. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, i dr. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with

age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 28:64-68

143. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, i dr. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(12):1360-4

## Spisak skraćenica

ALC – apsolutni broj leukocita

ANA - antinuklearna antitela

AT - autoimuni tireoiditis

AQP4 – akvaporin-4

AZA – Azatioprin

BON – bilateralni optički neuritis

CNS – centralni nervni sistem

CST – cerebrospinalna tečnost

FDA - Američka agencija za lekove

EDSS – skala proširene neurološke onesposobljenosti (*eng. Expanded disability status scale*)

EMA - Evropska agencija za lekova

IgG – imunoglobulin G

IIF - indirektna imunofluorescencija

IL-6 - interleukin-6

IS – imunosupresiv

IVIG - Intravenski imunoglobulini

KCS - Klinički centar Srbije

KM – kičmena moždina

KMB - krvno-moždana barijera

KS – kortikosteroidi

LETM – longitudinalni ekstenzivni transverzalni mijelitis

MCV - prosečna zapremina eritrocita

MG – Mijastenija gravis

MK - membranski kompleks

MMF - Mikofenolat-mofetil

MOG - mijelin oligodendrocitni glikoprotein

MP – metilprednizolon  
MRC - motorni subskor  
MR – magnetna rezonanca  
MS – Multipla skleroza  
NMDA - n-metil-d-aspartat  
NMO – Neuromijelitis optika  
NMOSB – Neuromijelitis optika spektar bolesti  
ON - optički neuritis  
ONr – optički nerv  
OSIS - optikospinalna skala onesposobljenosti  
PRES – posteriorna reverzibilna encefalopatija  
RR – relapsno remitentni tok bolesti  
RT – Rituksimab  
SIADH – sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona  
SLE - Sistemski eritemski lupus  
SS – Sjogrenov sindrom  
TIP - terapijske izmene plazme  
TM – transverzalni mijelitis  
UV – ultravioletno  
VA – vidna oštrina/vizuelni skor

## BIOGRAFIJA KANDIDATA

Dr Vanja Martinović, rođena je 22.7.1987.g. u Sisku (Hrvatska). Osnovnu školu i Gimnaziju je završila u Smederevu. 2006. godine je upisala Medicinski fakultet u Beogradu, a diplomirala je 2012. godine sa srednjom ocenom 9,15. U novembru 2012. godine je upisala doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Od januara 2013. do avgusta 2018. godine je radila kao naučni saradnik u okviru projekta “Epidemiološka istraživanja neuroloških poremećaja: sveobuhvatna procena efekata bolesti”, Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. 2017. godine je izabrana u zvanje istraživača pripravnika, iz oblasti Neurologija, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Od avgusta 2018.g. je zaposlena na Klinici za neurologiju KCS. Trenutno je na specijalizaciji iz neurologije. Tokom januara 2020.g. je bila na usavršavanju metode za detekciju anti-MOG antitela, u neuropatološkoj laboratoriji medicinskog centra „AKH“, u Beču (Austrija). Prezentovala je preko 30 postera i usmenih prezentacija na domaćim i međunarodnim skupovima, dominantno iz multiple skleroze i neuromijelitis optika spektra bolesti. Autor je i koautor u nekoliko stručnih radova i publikacija, iz oblasti neurologije. Član je Lekarske komore Srbije, Društva mladih neurologa Srbije, Evropske akademije neurologa, Srpske lige za borbu protiv epilepsije.



## IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisana: dr Vanja Martinović

Broj indeksa: EP 05/12

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom: “KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI”

Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

Da predložena disertacija u celini i u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,

Da su rezultati korektno navedeni i

Da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Dr Vanja Martinović

## IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Ime i prezime autora: dr Vanja Martinović

Broj indeks: EP05/12

Studijski program: Neurologija

Naslov rada: “KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI”

Mentor: Prof. dr Jelena Drulović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranta

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Dr Vanja Martinović

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: “KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI” koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence

Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

Potpis doktoranta

U Beogradu, \_\_\_\_\_

Dr Vanja Martinović

## IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisana: dr Vanja Martinović

Broj indeksa: EP 05/12

Izjavljujem

Da je doktorska disertacija pod naslovom: "KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI"

Rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

Da predložena disertacija u celini i u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,

Da su rezultati korektno navedeni i

Da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranta

U Beogradu, 07.12.2020.

Dr Vanja Martinović



IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Ime i prezime autora: dr Vanja Martinović

Broj indeks: EP05/12

Studijski program: Neurologija

Naslov rada: "KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI"

Mentor: Prof. dr Jelena Drulović

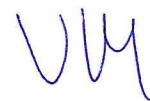
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 07.12.2020.

Potpis doktoranta

Dr Vanja Martinović



## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: “KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U CENTRALNOJ SRBIJI” koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence

Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 07. 12. 2020

Potpis doktoranta

Dr Vanja Martinović