

OPTIČKI NEUROMIJELITIS I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA OPTIČKOG NEUROMIJELITISA

VANJA BAŠIĆ KES^{1,2,3}, NEVENA GRBIĆ¹, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ¹, IRIS ZAVOREO¹
i LUCIJA ZADRO MATOVINA¹

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, ²Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet i ³Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Optički neuromijelitis (NMO, od engl. *neuromyelitis optica*) je autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja zahvaća uglavnom očne živce i kralježničnu moždinu. Više rasprave o bolesti pokrenuto je 2004. godine kada su otkrivena ciljna protutijela, tzv. anti-akvaporinska protutijela (AQP4-IgG) koja imaju glavnu ulogu u samom mehanizmu nastanka. Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti dva glavna kriterija i dva od tri suportivna kriterija. Dva glavna kriterija uključuju: optički neuritis i mijelitis, a suportivni kriteriji uključuju: MR mozga koji ne ispunjava kriterije za dijagnozu multiple skleroze, prisutnost seropozitivnih AQP4-IgG (NMO-IgG) protutijela, longitudinalno ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) u T2 vremenu na MR. Kako određena skupina pacijenata nije upotpunjavala sve kriterije za postavljanje dijagnoze NMO, 2007. godine uveden je pojam tzv. NMO-spektar poremećaja (NMOSD od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*). Godine 2015. pokušalo se ujediniti termin NMO i NMOSD te su donijeti kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD. Terapija koja se primjenjuje uglavnom je orijentirana na akutno zbrinjavanje simptoma dok je cilj dugoročne terapije sprječavanje egzacerbacija bolesti i novih relapsa. U radu je prikazana definicija, dijagnostika, diferencijalna dijagnostika te liječenje NMO/NMOSD.

Ključne riječi: AQP4, optički neuromijelitis, dijagnostika, kriteriji

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice
Klinika za neurologiju
Vinogradska 29
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: kesvanja@gmail.com

UVOD

Optički neuromijelitis, NMO, od engl. *neuromyelitis optica* je autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja uglavnom zahvaća optičke živce i kralježničnu moždinu. Bolest je karakterizirana unilateralnim ili bilateralnim optičkim neuritisom i ekstenzivnim longitudinalnim transverzalnim mijelitisom (LETM, od engl. *longitudinally extensive transverse myelitis*) u kojem se upalno oštećenje proteže duž tri ili više spinalnih segmenata (1). Bolest je bila prvi puta opisana još krajem 19. stoljeća od strane francuskog neurologa Eugenea Devica kao udruženost optičkog neuritisa s mijelitisom te je često bila smatrana varijantom multiple skleroze (2,3). Godine 2004. otkrićem specifičnih ciljnih protutijela na astro-

citima (AQP4-IgG, anti-akvaporinska antitijela) postalo je poznato da je riječ o posebnoj bolesti (3). U usporedbi s multiplom sklerozom bolest je teža te može uzrokovati značajniju invalidnost. Osim toga lijekovi za liječenje multiple skleroze nisu učinkoviti u liječenju NMO-a. Naprotiv, mogu pogoršati tijek NMO-a (4). NMO-spektar poremećaja (NMOSD od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) je pojam koji je bio uveden 2007. kada određena skupina pacijenata nije upotpunjavala sve kriterije za postavljanje dijagnoze optičkog neuromijelitisa. I NMO i NMOSD nemaju različitu kliničku sliku, a i samo liječenje je isto. Godine 2015. internacionalnim konsenzusom pokušalo se ujediniti NMO i NMOSD pa su donijeti su kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD.

EPIDEMIOLOGIJA

Što se tiče incidencije i prevalencije za sada ne postoji dovoljno dokaza prema kojima bi se oni mogli odrediti, ali se procjenjuje da u zapadnim zemljama prevalencija varira od 1 do 4,4/100 000. U nekim azijskim zemljama NMO zauzima oko 50 % dijagnoza demijelinizacijskih bolesti (5-7). Također, NMO je zastupljeniji u osoba kod kojih je MS rijetka. Češći je kod osoba crne i žute rase kao što su afroamerikanci, azijati i afrički crnci, a u Japanu se isticala varijanta tzv. optičko-spinalne multiple skleroze.

Bolest se prosječno javlja u dobi od 39 godina. Češća u žena u odnosu na muškarce (9:1). Osim navedenog opisani su i slučajevi u mlađoj pedijatrijskoj dobi (8-10).

Bolest je često udružena s drugim autoimunim bolestima kao što su npr. Sjögrenov sindrom, sistemni eritemski lupus te sarkoidoza (3,6).

Uloga genetike je za sada kompleksna. Oko 3 % pacijenata ima rođake koji boluju od iste bolesti (9,12).

PATOGENEZA

Uzrok bolesti je za sada nepoznat. Zna se da je bolest pokrenuta autoimunim procesom pri kojem dolazi do oštećenja aksona te posljedično oštećenja oligodendrocita i mijelina. I astrociti putem svojih tijesnih spojeva i oligodendrociti sudjeluju u prometu mijelina.

AQP4 je monomer koji se sastoji od šest helikalnih, transmembranskih domena te dva kratka helikalna segmenta koja se nalaze oko vodene pore. Kanal se nalazi na astrocitima u mozgu, kralježničnoj moždini i optičkim živcima te se nalazi na endodimalnim i pijalnim površinama u kontaktu s likvorom. AQP4 ima ulogu u kretanju vode između krvi i mozga te likvora (8). Protutijelo AQP4-IgG veže se za AQP4 kanal te uzrokuje aktivaciju komplekta i depoziciju membranskog aktivirajućeg kompleksa (MAC, od engl. *membrane attack complex*) koji zatim potiču lučenje brojnih citokina (IL17, IL8, granulocit stimulirajući faktor) te privlače neutrofile i eozinofile. Neutrofilima otpuštanjem granula uzrokuju uništenje astrocita što dovodi do uništenja oligodendrocita. Na početku stvaranja lezije mijelin je očuvan, a do njegovog oštećenja dolazi posljedično zbog uništenja astrocita. Cijelom kaskadom dolazi i do oštećenja krvno-moždane barijere (8,12).

U NMO-u lezije su karakterizirane okruglim perivaskularnim depozicijama IgG, IgM i komplementom te zadebljanim i hijeliniziranim krvnim žilama te infiltratom stanicama (neutrofilima, eozinofilima, makrofazima)

(7). Smatra se da neutrofilima oslobođanjem svojih radikala sudjeluju u oštećenju stanica CNS-a, dok se za neočekivano prisutne eozinofile smatra da uzrokuju oštećenja lučeci neurotoksine i slobodne radikale.

DIJAGNOSTIKA

Pri postavljanju dijagnoze važno je pratiti kliničke, slikovne i laboratorijske parametre. Godine 2006. Dean Wigerchuck je predložio kriterije prema kojima se postavlja dijagnoza.

Glavni kriteriji uključuju:

- optički neuritis
- mijelitis

Suportivni kriteriji uključuju:

- MR mozga koji ne ispunjava kriterije za dijagnozu MS
- Prisutnost seropozitivnih AQP4-IgG (NMO-IgG) protutijela
- LETM u T2 vremenu na MR

Pri postavljanju dijagnoze moraju biti pozitivna dva glavna i dva od tri potporna kriterija (3,6).

LABORATORIJSKA I SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA

Pri ispitivanju anamneze posebnu je pozornost važno usmjeriti na simptome koje pacijent opisuje, ali i na one bolesti koje se povezuju s NMO.

Laboratorijskim testovima potrebno je dokazati prisutnost protutijela AQP4, te provjeriti titar tijekom akutne faze i prije imunosupresivne terapije. Kod pacijenata sa sumnjom na NMO, a koji nemaju prisutna protutijela, treba u više navrata ponoviti testiranje. Dvije od boljih metoda za otkrivanje protutijela su kombinacija CBA (*cell based assay*) i ELISA (od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) (10).

Pri analizi cerebrospinalnog likvora uočava se umjerena pleocitoza. Uočavaju se monociti, limfociti, neutrofilima, a mogu se pronaći i eozinofili. Jedan od biljega kojim bi se moglo olakšati dijagnostiku je interleukin-6 (6).

Uvijek je potrebno napraviti MR mozga i vratne kralježnice te MR s kontrastom, bez obzira na početne simptome. Karakteristične lezije su longitudinalno ekstenzivne kroz tri ili više segmenata. Najčešće zahvaćaju torakalni i cervikalni dio, uz centralnu sivu tvar, hiperintenzivne su u T2 aksijalnoj i hipointenzivne u

T1 mjernoj slici. Akutne lezije imbibiraju se gadolinijem te su praćene edemom i zahvaćaju poprečne presjeke određenog segmenta. U ozbiljnijim slučajevima mogu biti prisutni znakovi kavitacije i nekroze. Lezije se mogu širiti prema produljenoj moždini. Lezije kod NMO-a u 55-84 % slučajeva ne zahvaćaju mozak, no ako se ipak pojave u mozgu, zahvaćaju područja s visokom ekspresijom AQP4 (subependimne stanice, hipotalamus, moždano deblo). Lezije su najčešće prisutne jukstakortikalno, subkortikalno, duboko u bijeloj tvari. T2/FLAIR hiperintenzivne lezije javljaju se u 60 % slučajeva, ali nisu ovalnog oblika kao one kod MS. Kao i kod MS lezije se javljaju i u području korpusa kalozuma, ali su kod NMO-a manje, bez edema, smještene na donjem dijelu korpus kalozuma. Za NMO su tipične i multiple lezije s imbibicijom nejasnih rubova tzv. "cloud-like lesions", a u literaturi se opisuju i tzv. "pencil-like lesions" (ependimne lezije s imbibicijom oko prednjih rogova lateralnih ventrikula) (6,11,13).

KLINIČKA SLIKA

NMO se obično prezentira unilateralnim ili bilateralnim optičkim neuritisom i transverzalnim mijelitisom.

Optički neuritis se očituje zamućenim vidom, boli u oku, promjenama u percepciji boje te različitim stupnjevima gubitka vida. Često bilateralni optički neuritis s brzom progresijom upućuje na NMO.

Relapsni oblik NMO-a se javlja često (80-90 % slučajeva). Prema nekim podacima u 55 % pacijenata novi relaps se javi unutar godinu dana. Tzv. "prediktorima relapsa" smatraju se ženski spol, bolest koja je počela u starijoj dobi, duže razdoblje između dva neurološka ispada te prisutnost druge autoimune bolesti (11).

Monofazni oblik se javlja rijetko te su tada prisutni istovremeni/vremenski bliski (manji od 30 dana) optički neuritis i LETM nakon kojih nema daljnjih relapsa.

Transverzalni mijelitis koji karakterizira NMO je longitudinalno ekstenzivni (LETM) te zahvaća tri i više segmenta. Najčešće pacijenti imaju simetričnu tetraplegiju i paraplegiju, gubitak osjeta ispod razine lezije te gubitak funkcije sfinktera. Ostali simptomi mogu uključivati paroksizmalne toničke spazme trupa ili ekstremiteta, radiokularnu bol te pozitivan Lhermitteov znak (8,11).

Od ostalih simptoma moždanog debela mogu se javiti mučnina, štućanje i povraćanje što se pripisuje povećanoj ekspresiji AQP4 kanala u području medule oblongate. U ostalim slučajevima javljaju se gubitak sluha, vrtoglavica, diplopija, ptoza kapka, neuralgija trigeminusa te nistagmus. Pri bilateralnoj leziji hipo-

talamusa može doći do narkolepsije, debljanja, autonomnih manifestacija (npr. hipotenzija, bradikardija, hipotermija) (5,11,13).

OPTIČKI NEUROMIJELITIS SPEKTAR POREMEĆAJA

Praćenjem bolesnika s NMO uvidjelo se da postoji manja skupina pacijenata koja ne upotpunjava sve kriterije za postavljanje dijagnoze NMO-a. Npr. optički neuritis i mijelitis javili bi se zasebno ili određena skupina nije imala AQP4-IgG antitijela (5,11,14).

Godine 2007. uveden je pojam optički neuromijelitis-spektar poremećaja (NMOSD, od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) koji je uključivao:

1. IgG pozitivne pacijente koji nisu u potpunosti ispunjavali kriterije za NMO (prvi ispad LETM ili rekurentni ili bilateralni optički neuritis), ali su bili visokog rizika za novi ispad;
2. pacijente s cerebralnim, diencefaličkim lezijama te lezijama moždanog debela s tipičnim NMO lezijama;
3. pacijente s AQP4-IgG pozitivnim antitijelima i pridruženom drugom autoimunom bolešću (sistemski eritemski lupus ili Sjorgenov sindrom);
4. pacijente s dijagnozom azijske optičko-spinalne multiple skleroze (14-16).

Godine 2015. IPND (*International Panel for NMO Diagnosis*) je na neki način pokušao ujediniti termin NMO i NMOSD te je donio novije i preciznije kriterije za postavljanje dijagnoze NMOSD, a koji ujedno olakšavaju razlikovanje bolesti od multiple skleroze.

Temeljni klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD uključuju: optički neuritis, akutni mijelitis, sindrom areje postreme, akutni sindrom moždanog debela, simptomatsku narkolepsiju ili akutni diencefalički sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama, simptomatski cerebralni sindrom s tipičnim lezijama za NMOSD MR (tablica 1).

Tablica 1. *Kriteriji NMOSD*

Temeljni klinički kriteriji NMOSD

1. optički neuritis
2. akutni mijelitis
3. sindrom areje postreme
4. akutni sindrom moždanog debela
5. simptomatska narkolepsija ili akutni diencefalički sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama
6. simptomatski cerebralni sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama

AQP4-IgG	AQP4-IgG – ili nepoznatog statusa
<ul style="list-style-type: none">• prisutna AQP-4 IgG protutijela• 1 ili više od 6 temeljnih kliničkih kriterija• isključene ostale potencijalne dijagnoze	<ul style="list-style-type: none">• AQP-4-IgG nisu prisutna• 1 ili više od 6 temeljnih kliničkih kriterija (jedan mora biti optički neuritis), LETM ili sindrom areje postreme), klinički dokazana diseminacija u prostoru (2 ili više različita temeljna klinička kriterija), ispunjeni dodatni MR kriteriji• isključene ostale potencijalne dijagnoze

(Preuzeto i modificirano prema Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. *Neurology*, 2015; 85(2): 177-89.)

Određena klinička slika može upućivati na NMOSD. To je najčešće istovremeni bilateralni optički neuritis (uključuje optičku hijazmu i dovodi do većeg ispada vida), zahvaćenost kralježnične moždine s paroksizmalnim toničkim grčevima i sindrom areje postreme praćen mučninom, štucajem i povraćanjem.

NMOSD se dalje može podijeliti u dvije skupine: NMOSD s prisutnim AQP4-IgG i NMOSD bez AQP4-IgG.

NMOSD s prisutnim AQP4-IgG se dijagnosticira kada su u likvoru prisutna AQP-4 IgG protutijela, kada je zadovoljeno jedno od šest temeljnih kriterija te su isključene ostale potencijalne dijagnoze (tablica 1).

NMOSD bez AQP4-IgG ili s nepoznatim AQP4-IgG statusom dijagnosticira se kad u likvoru nisu nađena AQP4-IgG protutijela, a zadovoljena su dva od šest temeljnih kriterija kao rezultat jednog ili više ispada, uz napomenu da najmanje jedan mora biti optički neuritis, LETM ili sindrom areje postreme, mora biti dokazana diseminacija u prostoru (2 ili više različita temeljna klinička kriterija, tj. zahvaćenost dviju različitih neuroanatomskih regija), ispunjeni dodatni MR kriteriji, te moraju biti isključene druge dijagnoze (tablica 1). Spomenuti dodatni MR kriteriji uključuju:

1. akutni optički neuritis koji zahtijeva MR mozga koji je normalnog nalaza ili nespecifične lezije bijele tvari, MR prikaz optičkog živca sa T2 hiperintenzivnom lezijom ili leziju u T1 vremenu koja se proteže duž više od 1/2 optičkog živca ili uključuje optičku hijazmu;
2. akutni mijelitis koji zahtijeva pridruženu intramedularnu MR leziju koja se proteže u 3 ili više segmenata (LETM) ili zahvaćena 3 ili više segmenata žarišne atrofije kralježnične moždine kod pacijenata s povijesti bolesti kompatibilnom s akutnim mijelitisom;
3. sindrom areje postreme koji zahtijeva pridružene lezije dorzalne medule/areje postreme;
4. akutni sindrom moždanog debila koji zahtijeva pridružene periependimne lezije moždanog debila (14,17).

IPND je donio i dodatne napomene uz postavljanje dijagnoze:

- da bi se postavila dijagnoza NMOSD osoba mora imati najmanje jedan neurološki ispad
- dijagnoza se ne postavlja kod asimptomskih pacijenata, iako MR upućuje na dijagnozu, jer je za sad nepoznat klinički ishod takvih pacijenata
- ni jedan klinički znak nije tipičan za NMOSD
- ni jedan klinički znak ne upućuje na isključenje dijagnoze, ali postoje znakovi koji mogu upućivati na neku drugu bolest (u literaturi se nazivaju "red flags", tablica 2)

Tablica 2.

„Red flags“. Znakovi koji upućuju da se pri dijagnosticiranju možda i ne radi o NMOSD.

„Red flags“ (radiološki kriteriji)
<p>Mozak (vjerojatno MS)</p> <ul style="list-style-type: none">• Lezije oko lateralnih ventrikula, tzv. „Dawsonovi prsti“• Lezije u donjem temporalnom režnju pored lateralnih ventrikula• Jukstakortikalne lezije (subkortikalna U vlakna)
<p>Mozak (vjerojatno se ne radi o MS ni o NMOSD)</p> <ul style="list-style-type: none">• Produljena inhibicija (>3 mjeseca)
<p>Kralježnična moždina (veća vjerojatnost da se radi o MS)</p> <ul style="list-style-type: none">• Lezije koje u T2 sekvenci zahvaćaju manje od 3 segmenta• Lezije koje su predominantno (>70 %) locirane periferno u T2 sekvenci• Difuzna promjena signala u T2 sekvenci (može se raditi o primarno progresivnoj MS)
„Red flags“ (klinički i laboratorijski znakovi)
<p>Klinički i laboratorijski znakovi</p> <ul style="list-style-type: none">• Progresivni tijek (pogoršanje u neurološkom statusu nepovezano s atakama bolesti – vjerojatno MS)• Vrijeme nastanka (manje od 4 sata – vjerojatno ishemijska kralježnična moždina; više od 4 tjedna – vjerojatno sarkoidoza, neoplazme)• Parcijalni transverzalni mijelitis (vjerojatno MS, pogotovo ako nije LETM)• Pozitivne oligoklonske vrpce (u NMO su pozitivne u 20 % slučajeva, u MS-u 80 %)
Druge dijagnoze koje mogu imitirati NMOSD
<ul style="list-style-type: none">• Sarkoidoza (dokazana ili suspektna klinički, laboratorijski ili radiološki: medijastinalna adenopatija, vrućica, noćno znojenje, povišene vrijednosti ACE ili IL2 receptora)• Tumori (dokazani ili suspektni klinički, laboratorijski ili radiološki: limfom ili u sklopu paraneoplastičkog sindroma)• Kronične infekcije (dokazane ili suspektno klinički, laboratorijski ili radiološki: HIV, sifilis)

(Preuzeto i modificirano prema Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. *Neurology*, 2015; 85(2): 177-89.)

ULOGA MOG-IGG I AQP1-IGG

U pacijenata koji nisu imali AQP4-IgG protutijela zamijećena su tzv. MOG-IgG protutijela. Naime, otkriveno je da se navedena protutijela vežu na mijelo-oligodendrocitni glikoprotein, MOG (od engl. *myelin oligodendrocyte protein*) koji se nalazi na mijelinskoj ovojnici (17). Važno je napomenuti da su navedena protutijela nađena i u osoba s multiplom sklerozom te akutnim diseminirajućim encefalomijelitisom. U usporedbi s pacijentima koji imaju AQP4-IgG protutijela kod kojih su lezije smještene u cervikalnom dijelu kralježnične moždine, pacijenti s prisutnim MOG-IgG protutijelima su češće imali lezije koje se proširuju prema lumbalnom dijelu kralježnične moždine (16). Osim toga, osobe koje imaju MOG-IgG protutijela su češće muškog spola, imaju jedan ili malo neuroloških ispada, manje češće toničke spazme i simptome moždanog debila (mučnina, povraćanje, štucanje) te češće, ali ne i uvijek, imaju bolji ishod bolesti u usporedbi s onima koji imaju AQP4-IgG protutijela. Protutijela na vodeni kanal AQP1 su samo još jedna od novijih koja su pronađena u osoba s NMO ili NMOSD. Za sada je teško govoriti o MOG-IgG protutijelima ili AQP1-IgG kao biomarkerima NMO-a te je potrebno istražiti i druge potencijalne antigene te protutijela koji su važna za samu patogenezu bolesti (16,19, 20).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Osim o MS potrebno je diferencijalno-dijagnostički razmišljati i o dolje navedenim bolestima.

Akutni diseminirajući encefalomijelitis je demijelinizacijska bolest koja se učestalo javlja nakon cijepljenja ili prethodne infekcije. Bolest je češća u pedijatrijskoj dobi, nema predominacije u ženskom spolu te je monofaznog toka. Prezentira se češće polifokalnim simptomima koji uključuju encefalopatiju, motorne i senzorne ispade, optičkim neuritisom i/ili transverzalnim mijelitisom.

Sarkoidoza je sistemska granulomatozna bolest koja zahvaća limfne čvorove, kožu, pluća, oči i živčani sustav. Bolest se često manifestira neurološkim simptomima koji često zahvaćaju optički živac i kralježničnu moždinu. Ipak, traženje sarkoidoze ostalih organskih sustava olakšava dijagnostiku.

Sjörgenov sindrom i *sistemska eritemski lupus* mogu se također manifestirati od živčanog sustava te su često shvaćene zasebnom bolešću koja se javlja uz NMO.

Limfom SŽS-a sustava može se manifestirati kao NMO. Na limfom bi trebalo posumnjati ako se simptomi po-

goršavaju, ako pokazuju imbibiciju lezija 3 mjeseca nakon početka bolesti i ako se na PET CT-u pokaže hipermetabolizam fluorodeoksiglukoze. Kortikosteroidi su kontraindicirani prije biopsije jer mogu smanjiti značenje patohistološkog nalaza.

Bechtova bolest se često manifestira neurološkim simptomima, ali tada ima prisutne i ostale sistemske simptome.

Infektivne bolesti, kao što su sifilis, infekcije iz skupine herpes virusa, HTLV-1, borelijoza, tuberkuloza, infekcije *Mycoplasma pneumoniae* i *Streptococcus pneumoniae* mogu se manifestirati kao LETM i/ili optički neuritis (3,21).

LIJEČENJE

Liječenje uključuje primjenu terapije u akutnoj fazi kada je važno što više smanjiti oštećenje mijelina te dugoročnu terapiju kod koje je cilj smanjiti učestalost i intenzitet novih egzacerbacija. Preporuke za liječenje izdala je 2014. skupina NEMOS (7).

U akutnoj fazi preporuča se primjena metilprednisolona u dozi od 1 g/dan, intravenski, kroz pet uzastopnih dana što ima imunosupresivni i protuupalni učinak. Kada ne dolazi do poboljšanja upotrebom kortikosteroida indicirana je plazmafereza (5 do 7 kklusa), a ako je ona kontraindicirana ili nema mogućnosti njene primjene, mogu se primijeniti kortikosteroidi u većim dozama. Plazmafereza se pokazala učinkovitom u seropozitivnom i seronegativnom NMO (8). Određene studije pokazuju da se u akutnoj fazi mogu koristiti i intravenski imunoglobulini ili infuzija ciklofosfamida (6,8).

Što se dugoročnog liječenja tiče, kao lijekovi prve linije koriste se azatioprin i rituksimab, a kad oni nisu učinkoviti primjenjuju se lijekovi druge linije koji uključuju: mikofenolat mofetil, mitoksantron i metotreksat. Prije početka dugoročnog liječenja važno je pacijenta upozoriti na nuspojave koje uključuju rizik maligniteta, citotoksičnost, neplodnost, infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija), mogući problemi s cijepljenjem, a nužno je i uvođenje kontracepcije. Prije liječenja preporuča se napraviti test na HIV, hepatitis B i C te test na trudnoću. Ako i nakon druge linije nema poboljšanja, primjenjuje se tzv. kombinacijska terapija ili neki od novijih lijekova. Kombinacijska terapija uključuje: peroralni kortikosteroidi i azatioprin ili metotreksat i peroralni kortikosteroidi ili metotreksat i rituksimab ili peroralni kortikosteroid i ciklosporin A ili kombinaciju intermitentne plazmafereze i imunosupresivne terapije (sl. 1) (6,11,22).

Sl. 1. Dugoročna terapija optičkog neuromijelitisa.

Kombinacijska terapija Tocilizumab Treća linija liječenja
Mikofenolat mofetil, Mitoksantron, Metotreksat Druga linija liječenja
Azatioprin ↔ Rituksimab (Imunoglobulini) Prva linija liječenja



(Preuzeto i modificirano prema: Trebst C, Jarius S, Berthele A i sur. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261: 1-16).

Noviji se lijekovi koriste kada ostali navedeni nisu učinkoviti. Npr. tocilizumab djeluje na blokadu receptora na koju se veže interleukin 6 koji je jedan od glavnih uključen u patogenezu NMO-a (10).

ZAKLJUČAK

Iako je NMO/NMOSD relativno rijetka bolest na našim prostorima u odnosu na npr., multiplu sklerozu, važno ju je imati na umu u diferencijalnoj dijagnostici demijelinizacijskih bolesti. Patogenetski i terapijski gledano važno je napomenuti da su NMO i NMOSD jedna te ista bolest. Od otkrića AQP4-IgG 2004. godine do NMOSD klasifikacije 2015. godine napravljen je u tom smislu velik napredak. Otkrića potencijalnih novih antigena i protutijela te mehanizama patogeneze, noviji klinički prikazi pacijenata, napredak laboratorijske i slikovne dijagnostike sigurno će razjasniti cijelu bolest i klasifikaciju, a samim time potaknuti i ciljano liječenje NMO/NMOSD.

L I T E R A T U R A

1. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M i sur. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Mult Scler 2015; 21(7) 845-53.
2. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2012; 11: 535-44.
3. Bašić Kes i sur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
4. Baranello RJ, Avasarala JR. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without aquaporin 4 antibody: Characterization, differential diagnosis, and recent advances. J Neurol Ther 2015; 1(1): 9-14.
5. Myelitis.org [Internet]. Transverse Myelitis Association. c2018 [cited 2018 March 01]. Available from: https://archive.myelitis.org/resources/Information_Sheets/About_NMOSD.pdf
6. Trebst C, Jarius S, Berthele A i sur. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations

of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261: 1-16.

7. Kowarik CM, Soltys J, Bennett LJ. The Treatment of Neuromyelitis optica. J Neuroophthalmol 2014; 34: 70-82 .

8. Papadopoulos MC, Bennet JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506.

9. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). Dan Med J 2013; 60(10): 4730.

10. Kitley J, Leite IM, Nakashima I i sur. 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: 1834-49.

11. UpToDate [Internet]. Neuromyelitis optica spectrum disorders. c2017-08. [cited 2018 March 01]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders>

12. Retelade J, Verkman AS. Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol 2012; 44: 1519-30.

13. Sahrain MA, Radue EW, Minagar A. Neuromyelitis optica – Clinical Manifestations and Neuroimaging Features. Neurol Clin 2013; 31: 139-52.

14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85(2): 177-89.

15. Dimitrijević N, Dimitrijević A, Nikolić D, Bogičević D, Nedović S. Optički neuromijelitis u dječjoj dobi. Paediatr Croat 2013; 57 (Supl 1): 36-41.

16. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica-current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. Int J Mol Sci 2016; 17(3): 273.

17. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA i sur. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology 2015; 84(11): 1165-73

18. Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K i sur. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. J Neuroinflammation 2015; 12: 46.

19. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA i sur. Distinction between MOG antibody positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology 2014; 82(6): 474-81.

20. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG-Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(1): 262.

21. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ i sur. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord 2017; 10(7): 265-89.

22. Retelade J, Verkman AS. Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol 2012; 44: 1519-30.

SUMMARY

NEUROMYELITIS OPTICA AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROMYELITIS OPTICA

V. BAŠIĆ KES^{1,2,3}, N. GRBIĆ¹, M. J. JURASIĆ¹, I. ZAVOREO¹ and L. ZADRO MATOVINA¹

¹*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, ²University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and ³Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

Introduction: Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that mainly affects optic nerve and spinal cord. The disease can be clinically presented similar to multiple sclerosis. Even though the disease was described in the late 19th century, discussion about the disease was initiated in 2004 when antibodies against aquaporin (AQP4-IgG) were discovered. They play the main role in the mechanism of the disease. **Aim:** Knowing that NMO can be presented similar to multiple sclerosis, our aim was to collect and review data about NMO and differential diagnosis of NMO. **Methods:** We performed MEDLINE search for NMO and included literature dating back from the year 2010. We also explored the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 334 review articles by exploring MEDLINE but chose only the most systemized ones. On Hrčak, we found 3 articles in Croatian language. **Discussion:** The prevalence of the disease is 1-4.4/100 000 in Western countries. In some Asian countries, NMO accounts for 50% of demyelinating disease diagnoses. Searching through the literature, NMO was found to be more common in women as compared with men (9:1 ratio). The disease can be associated with other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, sarcoidosis and Sjögren syndrome. The disease can be clinically presented by optic neuritis, symptoms of transverse myelitis, nausea, and other brain stem symptoms. At the beginning of defining criteria for diagnosing NMO, there were two main criteria and supportive criteria. The two main diagnostic criteria included optic neuritis and myelitis. Supportive criteria included brain magnetic resonance imaging (MRI) not meeting the criteria for multiple sclerosis (MS) diagnosis positive AQP4-IgG antibody and longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) on T2-weighted imaging on MRI. A group of patients did not meet the criteria for NMO diagnosis, so in 2007 the term NMO spectrum disorder (NMOSD) was introduced. In 2015, there was a tendency to unite the NMO and NMOSD terms; so diagnostic criteria for NMOSD were developed by Wingerchuk *et al.* The criteria were extended to those with AQP4-IgG positive and AQP4-IgG negative or unknown status. In the article, we also mention the so called 'red flags' that help in differential diagnosing of NMO/NMOSD. Treatment is still limited to treating acute exacerbations by methylprednisolone or plasmapheresis. Long-term therapy is focused on reducing the frequency and intensity of exacerbations. **Conclusions:** Even though NMO is more common in some Asian countries, it can also occur in other countries. Clinically, it is similar to MS but treatment is different. There are some data that medications used in the treatment of MS can worsen the course of the disease in NMO. That is why it is important to make a correct diagnosis.

Key words: AQP4, neuromyelitis optica, diagnosis, criteria