Spektrum ochorení neuromyelitis optica

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD.

Neurologická klinika UPJŠ LF a Univerzitní nemocnice L. Pasteura, Košice

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD) zahrnuje neuromyelitis optica – NMO (charakterizovanou typicky optickými neuritidami a myelitidou), a další, zejména limitované formy, ku kterým patří i postižení jiných částí CNS (mozgový kmen, diencefalón, hypotalamus). Prevalence NMOSD je nízká, avšak závažné a rychle progresující zneschopnění u pacientů vedlo v posledních letech k rozsáhlému pokroku v oblasti diagnostiky, jako i v terapeutických přístupech. Objev specifických sérových protilátek typu imunoglobulinu G (IgG) selektivně proti aquaporínu 4 (AQP4) a myelinovému oligodendrocytovému glykoproteínu (MOG) vedli k porozumení odlišných charakteristik onemocnění. V roce 2015 byly vytvořeny platné diagnostické kritéria pro NMOSD. Léčba se zaměřuje na zvládnutí relapsů a následnou prevenci vzniku dalších příhod imunosupresivami a monoklonálními protilátkami.

Klíčová slova: spektrum ochorení neuromyelitis optica, AQP4-IgG, MOG-IgG, eculizumab, satralizumab, inebilizumab.

The neuromyelitis optica spectrum disorders

The neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) includes neuromyelitis optica – NMO (characterized typically by optical neuritis and myelitis) and other particularly limited forms that include involvement of other parts of the CNS (brainstem, diencephalon, hypothalamus). NMOSD prevalence is low, but severe and rapid progressive disability in patients has led to extensive research in the field of diagnostics as well as therapeutic approaches in recent years. The discovery of specific serum immunoglobulin G antibodies selectively targeted to aquaporin 4 (AQP4) and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) have led to an understanding of different disease characteristics. In 2015 the currently valid diagnostic criteria for NMOSD were developed. The treatment is targeted to managing relapses and consequently preventing further events by immunosuppressants and monoclonal antibodies.

Key words: spectrum neuromyelitis optica disorders, AQP4-IgG, MOG-IgG, eculizumab, satralizumab, inebilizumab.

Úvod

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD) zahrnuje neuromyelitis optica – NMO (charakterizovanou typicky optickými neuritidami a myelitidou), a další, zejména limitované formy, ku kterým patří i postižení jiných částí CNS (mozgový kmen, diencefalón, hypotalamus). Okrem klasické klinicky a laboratorne definovanej NMO patria do tohto spektra aj ďalšie ochorenia vymedzené podobným klinickým obrazom alebo prítomnosťou špecifických protilátok. Kým v minulosti sa zdôrazňovalo predominantné postiženie optických nervov a miechy, v posledných rokoch sa fenotyp NMOSD rozšíril na základe poznatkov z magnetickej rezonancie (MR) o ďalšie

klinické prejavy, s korelátom lézií v oblasti mozgu, diencefala a mozgového kmeňa (Kim et al., 2015). Na rozdiel od sclerosis multiplex (SM) je zneschopnenie pri NMOSD následkom relapsů a progresívne formy sú opisované iba zriedkavo. Prvú klinickú charakteristiku NMO poskytli pred storočím Devic a Gault. Gault opísal chorobu u 17 pacientů s bilaterálnou optickou neuritídou a myelitídou, s následným ťažkým zneschopnením (Gault, 1894). Devic opísal prípad 45-ročnej pacientky, ktorá zomrela po mesiaci od rozvoja príznakov – kompletnej paraplégie a slepoty (Devic, 1894). Pre podobnosť klinických prejavů a relapsujúci priebeh sa NMO dlhý čas považovala za variant SM. Včasná a presná diferenciálna

diagnostika týchto dvoch ochorení je viac ako žiaduca pre odlišné terapeutické prístupy a predovšetkým z dôvodu, že niektoré lieky používané pri SM môžu stav pacientů s NMOSD zhoršovať (Trebst et al., 2014).

Patogenéza

V roku 2004 boli u pacientů s NMO objavené sérové protilátky proti aquaporínu 4 (AQP4 je hlavný vodný kanál v CNS exprimovaný na astrocytoch), čo významne prispelo k pochopeniu etiopatogenézy ochorenia. Ich prítomnosť sa zisťuje až u 80 % pacientů s NMO. AQP4 je vysoko koncentrovaný v sivej hmote miechy, periaxoválnych a periventriculárných oblas-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jarmila Szilasiová, PhD., jarmila.szilasiova@upjs.sk

Neurologická klinika UPJŠ LF a Univerzitní nemocnice L. Pasteura, Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(5): 368–372

Článek přijat redakcí: 16. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2019

tiach výbežkov astrocytov hematoencefalické bariéry (Bennett et al., 2009). Predpokladá sa, že peptidy AQP4 rozpoznávajú T lymfocyty, hlavne subtypom T-helperických lymfocytov (Th17). Dochádza k aktivácii B lymfocytov, ktoré produkujú protilátky triedy IgG1 (AQP4-IgG) a tie prechádzajú hematoencefalickou bariérou (HEB). Viazu sa na proteíny AQP4 exprimované na astrocytoch a dochádza k poklesu AQP4 spolu s expresiou gliálneho fibrilárneho kyslého proteínu (GFAP). To vedie k edému astrocytov, poklesu tvorby excitačného transportéra 2 aminokyselín (EAAT2) s narušením homeostázy glutamátu. Rozvíja sa zápal s aktiváciou komplementu klasickou cestou (C1q väzba), zvýšením permeability HEB a masívnou infiltráciou leukocytmi, hlavne eozinofilmi a neutrofilmi. Na rozdiel od SM, ktorá je prevažne bunkami sprostredkované ochorenie, pri NMOSD je zjavne primárne aktívovaný humorálny imunitný systém (Wingerchuk et al., 2007). Ľudské a experimentálne štúdie ukázali, že AQP4-IgG sú silným aktivátorom komplementu (Papadopoulos et Verkman 2012).

U 4–11 % pacientov s NMO sú prítomné protilátky proti myelínovému oligodendrocytovému glykoproteínu (MOG-IgG) a tieto protilátky sa zvyčajne nevyskytujú u pacientov s protilátkami AQP4-IgG. Protilátky MOG-IgG sa vyskytujú u asi 50 % detí so získaným demyelinizačným syndrómom CNS (typicky akútnou diseminovanou encefalomyelitídou, izolovanými optickými neuritídami atď.) a asi u 10 % dospelých. Presný význam protilátok MOG-IgG v patogenéze ochorenia nie je zatiaľ známy, predpokladá sa, že zápal sa nesústreďuje na astrocytoch a tiež nie je známe, či protilátky MOG-IgG majú primárnu úlohu v demyelinizácii, alebo sú vedľajším efektom. Aj v týchto prípadoch sa predpokladá komplementom sprostredkovaná demyelinizácia. Protilátky MOG-IgG sú produkované na periférii a zvyčajne vniknú do CNS po porušení HEB infekciou. Predchádzajúca infekcia sa zachytila u 50 % pacientov (Ramanathan et al., 2018). Najmenej poznatkov máme v súčasnosti o populácii pacientov s NMO (približne 14–22%), u ktorých nie sú prítomné ani AQP4-IgG, ani MOG-IgG protilátky (double seronegative NMOSD). Môže ísť o subpopuláciu pacientov s nízkymi, nedetegovateľnými hladinami AQP4-IgG, produkovanými Th17 subtypom lymfocytov, alebo títo pacienti produkujú iné typy protilátok, napr. proti α -podjednotke glycinového receptora. Pri NMOSD postihuje demyelinizácia a zápal prevažne miechu

a optické nervy, histologicky je prítomné axonálne poškodenie, perivaskulárna infiltrácia lymfocytmi a vaskulárna proliferácia. Nasledujúce pozorovania podporujú názor o autoimunitnej povahe NMOSD: histopatologicky sa zistili lézie s depozitmi imunoglobulínu a komplementu, s vaskulocentrickým lemom a rozetami okolo hyalinizovaných ciev, NMOSD sa nezriedka vyskytuje so systémovými autoimunitami, hlavne protilátkami mediovanými orgánovo špecifickými chorobami, ako sú hypotyreóza, perniciozna anémia, ulcerózna kolitída, myasténia gravis a idiopatická trombocytopenická purpura; z orgánovo nešpecifických ochorení sú to systémový lupus erythematosus, antifosfolipidový syndróm a Sjögrenov syndróm, bol opísaný aj výskyt NMOSD s neopláziami; u pacientov s NMOSD sa zistili antinukleárne autoprotilátky (ANA) v 53 % a protilátky pri Sjögrenovom syndróme (SSA/SSB) v 17 % prípadov aj bez prítomnosti systémového ochorenia; u Aziatov s NMOSD sa vyskytuje alela HLA-DPB1–0501, pacienti s protilátkami AQP4-IgG sú častejšie nositelia alely HLA-DPB1; klinické skúsenosti poukazujú na dobrý efekt terapeutickej plazmaferézy a imunosupresív, ktoré eliminujú a potláčajú tvorbu protilátok.

Epidemiológia

Štúdie na rozličných populáciách a geografických regiónoch ukazujú, že NMOSD sa vyskytuje na celom svete. Väčšina štúdií poukazuje na prevalenciu nižšiu ako 5 a incidenciu nižšiu ako 0,4 na 100 000 obyvateľov, niektoré štúdie udávajú prevalenciu od 0,5 do 10 na 100 000 obyvateľov. V typickom rekurentnom priebehu NMO je výskyt u žien častejší v pomere 1 : 5 až 1 : 10 (Etemadifar et al., 2015). Priemerný vek vzniku sa udáva medzi 32. až 41. rokom, ale boli opísané aj prípady u detí a starších dospelých. Presná prevalencia v Českej republike nie je známa, ale je odhadovaná na 1 : 100 000 obyvateľov (Nytrová et Horáková, 2015). Aj keď sa v minulosti predpokladal vyšší výskyt v nekaukazských populáciách, na základe podobnosti v prevalencii aj incidencii v rôznych regiónoch môžeme predpokladať, že na rozdiel od SM zemepisná šírka a etnicita nehrajú kľúčovú úlohu v patogenéze NMO (Mori et al., 2018).

Klinický priebeh a diagnostické kritériá

Charakteristickými znakmi NMOSD sú akútne ataky unilaterálnej alebo bilaterálnej optickej neuritídy, ktorá vedie obvykle k závažnej poruche vízu

alebo transverzálnej myelitíde s paraparézou alebo kvadruparézou, senzitívnymi príznakmi distálne od lézie, radikálnymi bolesťami, Lhermittovým príznakom a poruchou ovládania močenia. Optická neuritída býva často bilaterálna, typický je rýchly rozvoj (niekoľko hodín) a výrazný edém papily, vyskytuje sa i postihnutie chiasma opticum. Dochádza k výpadku zorného poľa alebo závažnému zrakovému deficitu. Často ide o ťažký stupeň postihnutej, bez úpravy, v 22 % býva amauróza už po prvej optickej neuritíde. Transverzálna myelitída a parciálne miechové syndrómy bývajú sprevádzané paroxysmálnymi tonickými spazmami. Ak postihuje myelitída na T2 vážených obrazoch MR dĺžku 3 a viac vertebrálnych segmentov, nazýva sa longitudinálna extenzívna transverzálna myelitída (LETM). Syndróm area postrema sa prejavuje ako nauzea, vomitus, singultus. NMOSD sa môže manifestovať aj ako strata sluchu, diplopia, neuralgia trigeminu, nystagmus, respiračná insuficiencia, hypotalamický syndróm (hypersomnia, narkolepsia, polyúria, hypotermia, hypotenzia, obezita), epileptické záchvaty u detí, syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie a neuroendokrinné poruchy. Bolesť je veľmi častý symptóm, 80 % pacientov opisuje bolesť na trupe a dolných končatinách (Wingerchuk et al., 2007). Postihnutie mozgového kmeňa môže viesť k akútnemu respiračnému zlyhaniu. Zlepšenie po atakoch NMOSD prichádza v rôznom stupni počas nasledujúcich týždňov a mesiacov.

Revidované Wingerchukove kritériá pre NMO z roku 2006 uvádzajú definitívnu NMO pri splnení oboch hlavných a aspoň 2 z 3 vedľajších kritérií. Hlavné kritériá boli optická neuritída (unilaterálna alebo bilaterálna) a akútna myelitída. Vedľajšie kritériá boli mozgové MR s normálnym nálezom alebo nálezom lézií, ktoré nespĺňajú kritériá pre SM; MR miechy s nálezom T2 rozsiahlej lézie presahujúcej 3 vertebrálne segmenty (LETM) a pozitívita sérových protilátok AQP4-IgG (Wingerchuk et al., 2006). Nakoľko sa hromadili informácie o neúplných syndrómoch, podobných NMO buď klinickými prejavmi, alebo pozitívou protilátok AQP4-IgG, zaviedol sa pojem spektrum ochorení NMO – NMOSD. V diagnostike NMOSD sú platné diagnostické kritériá z roku 2015 pre dospelých pacientov (Wingerchuk et al., 2015). NMOSD sa podľa prítomnosti protilátok rozdeľuje na dve skupiny:

- NMOSD s protilátkami AQP4-IgG by mali mať aspoň jeden z hlavných klinických preja-

vov NMOSD (uvedené nižšie) a vylúčenie alternatívnych diagnóz. Pre túto skupinu pacientov je v porovnaní s AQP4-IgG séronegativnými pacientmi charakteristické prevažné postihnutie žien, koexistujúce autoimunity, ťažší priebeh relapsov, horší priebeh optickej neuritídy, časté poruchy motoriky, viac miechových lézií a viac LETM presahujúcich 6 vertebrálnych segmentov.

- NMOSD bez protilátok AQP4-IgG alebo neznámym sérologickým stavom by mali mať aspoň dva odlišné klinické prejavy NMOSD, ktoré sú výsledkom jedného alebo viacerých klinických atakov, z nich aspoň jednu optickú neuritídu alebo myelitídu, alebo syndróm area postrema. Tieto dve klinické charakteristiky majú spĺňať disemináciu v priestore. Na MR majú byť prítomné znaky charakteristické pre NMOSD (uvedené nižšie, pod klinickými príznakmi). Vylúčené majú byť alternatívne diagnózy. U AQP4-IgG séronegativných pacientov sa v úvode vyskytuje častejšie bilaterálna optická neuritída, simultánna optická neuritída s myelitídou, častejší je monofázický priebeh.

Hlavné klinické prejavy NMOSD sú:

- **optická neuritída** (rozsah optickej neuritídy by mal byť viac ako polovica optického nervu alebo zahŕňať optickú chiazmu; akceptovaný je aj normálny nález na MR alebo nešpecifické zmeny)
- **akútna myelitída** (extenzívna myelitída presahujúca v sagitálnej rovine viac ako tri vertebrálne segmenty; akceptovaná je aj extenzívna atrofia miechy u pacienta s anamnézou prekonanej myelitídy)
- **syndróm area postrema** (epizóda čkania alebo nauzea a vomitus)
- **akútny kmeňový syndróm** (s aspoň jednou periependymálnou kmeňovou léziou)
- **symptomatická narkolepsia alebo akútny diencefalický syndróm s NMOSD typickými diencefalickými léziami v MR**
- **symptomatický cerebrálny syndróm s typickými mozgovými léziami pre NMOSD** (ADEM, PRES – Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Magnetická rezonancia miechy môže vykazovať typické obrazy LETM v T2 obraze, postihnutie centrálnej sivej aj bielej hmoty miechy, T1 hypointenzity, zmeny signálu v krčnej a hrudnej mieche,

v T1 obraze gadolínium enhancujúce lézie v akútnej fáze (30–70 %); po podaní kortikoidov sa môže pozorovať vymiznutie alebo fragmentácia T2 lézií. MR mozgu môže vykazovať v 13–50 % pozitívny nález už v úvode, lézie sú ale nešpecifické, atypicky lokalizované, na miestach vysokej expresie AQP4 (okolo Sylviovho akveduktu, periependymálne, okolo III. a IV. mozgovej komory, postranných komôr, v hypotalame, corpus callosum, predĺženej mieche, area postrema, pyramídovej dráhe – zadnom ramienku capsula interna a pendukulov), počas relapsu vykazujú lézie postkontrastnú aktivitu (Kim et al., 2015; Pittock et al., 2006). Vedľajšie MR kritériá pre NMOSD bez protilátok AQP4-IgG a NMOSD s neznámym stavom protilátok AQP4-IgG sú nasledovné: 1. Akútna optická neuritída vyžaduje v MR normálny nález alebo iba nešpecifické zmeny bielej hmoty, alebo prítomnosť lézie optického nervu v T2 obraze, alebo enhancujúcu léziu v T1 obraze presahujúcu viac ako polovicu dĺžky optického nervu, alebo zahŕňa optickú chiazmu. 2. Akútna myelitída vyžaduje v MR obraze intramedulárnu léziu presahujúcu 3 segmenty (LETM) alebo miechovú atrofiu presahujúcu viac ako 3 segmenty u pacientov s anamnézou prekonanej akútnej myelitídy. 3. Syndróm area postrema vyžaduje v MR obraze lézie v area postrema/dorzálna medulla oblongata. 4. Akútny kmeňový syndróm vyžaduje v MR obraze periependymálne kmeňové lézie.

Magnetická rezonancia mozgu (optických nervov) a miechy má určité charakteristické nálezy v akútnom a chronickom štádiu NMOSD. V akútnom štádiu sú na MR miechy LETM lézie, predilekčné postihnutie centrálnej miechy (viac ako 70 % lézie je v centrálnej sivej hmote), gadolínium enhancujúce lézie v T1 sekvencii, rostrálna extenzia lézie do mozgového kmeňa, opuch/expanzia miechy, v T1 znížený signál korešpondujúci s regióm zvýšeného signálu v T2 obraze. V chronickom štádiu je v MR miechy pozdĺžne extenzívna atrofia miechy (ostro ohraničená, presahujúca 3 vertebrálne segmenty), s alebo bez fokálnej alebo difúznej zmeny T2 signálu zahŕňajúcej atrofický segment. MR optického nervu ukáže unilaterálne alebo bilaterálne zvýšený signál v T2 alebo T1 obraze, gadolínium enhancujúce lézie v optickom nerve alebo chiazme, relatívne dlhé lézie (napr. presahujúce viac ako polovicu vzdialenosti od orbity ku chiazme) a zasahujúce posteriórne časti optického nervu alebo chiazmy. Cerebrálne MR s nálezom pre

NMOSD typických mozgových lézií ukáže lézie v dorzálnnej medulle (hlavne area postrema), aj malé a lokalizované, často bilaterálne alebo splyývajúce s cervikálnou léziou; periependymálne povrchové lézie IV. komory mozgového kmeňa alebo mozočka, lézie hypotalamu, talamu alebo periependymálne III. komory; rozsiahle, splyývajúce, unilaterálne alebo bilaterálne subkortikálne, alebo hlboké bielo hmotné lézie; dlhé (1/2 dĺžky corpus callosum alebo väčšie), difúzne, heterogénne alebo edematózne lézie corpus callosum; dlhé lézie kortikospinálnej dráhy, unilaterálne alebo bilaterálne, kontinuálne zahŕňajúce capsula interna a cerebrálne pedunkly; extenzívne periependymálne mozgové lézie, často s gadolíniovým enhancementom.

Za typickú manifestáciu NMOSD (optikospinálnu) sa považuje prítomnosť bilaterálnej optickej neuritídy, kompletný syndróm miechovej lézie a syndróm area postrema. Ako atypická (extra optikospinálna) forma sa uvádza výskyt diencefalického a kmeňového syndrómu, záchvatov, hyposmie, PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome, meningoencefalitídy, myeloradikulopatie, kognitívnej dysfunkcie. Ako výnimočné formy manifestácie NMOSD boli opísané postihnutie skeletu a hladkých svalov, edém svalov, myokarditída, hyperkalcémia, placentitis, otitis interna a gastritída. Je dôležité, aby sa NMOSD diagnostikovalo a správne liečilo čo najskôr, už pri prvom ataku ochorenia.

Protilátky MOG-IgG neboli zahrnuté do diagnostických kritérií NMOSD v roku 2015, s výnimkou mladších pacientov, ale spektrum ochorenia je podobné. U detí býva prítomnosť MOG-IgG počas akútnej demyelinizačnej encefalomyelitídy (ADEM) alebo autoimunitnej encefalitídy a niekedy sa pozorujú iba prechodne, a preto sa odporúča ich opakované testovanie (v intervale 3–6 mesiacov). V roku 2018 boli vytvorené kritériá pre „MOG encefalomyelitídu“ (MOG-EM) (Jarius et al., 2018), ktoré spĺňajú pacienti s klinickým obrazom NMO (zväčša rekurentná optická neuritída, myelitída a kmeňová encefalitída) alebo „ADEM-like“ syndrómami a pozitívou MOG-IgG. V porovnaní s pacientmi s NMOSD s AQP4-IgG je u nich odlišná imunopatogenéza, prognóza i liečba, a preto sa zrejme táto nová entita zohľadní pri najbližšej revízii kritérií pre NMOSD.

Protilátky AQP4 – IgG pretrvávajú v sére dlhodobo. Pri NMO sa ich výskyt udáva v 60–95 % a pri NMOSD v 78 %. Po liečbe môžu

AQP4-IgG klesnúť pod detekčný limit, alebo sú pozitívne iba v atakoch. Na ich stanovenie sa odporúča použiť test Cell Based Assay (CBA). Špecifita pre NMO sa udáva 91–100 %, senzitivita nad 80 % (75–91 %). Tieto protilátky by sa mali vyšetriť u pacientov s podozrením na NMOSD, pacientov ázijskej populácie, pri ataku optickej neuritídy alebo myelitídy v gravidite, pri systémových ochoreniach s neurologickou symptomatikou (myasténia gravis, SLE, Sjögrenov syndróm a pod.) (Jarius et al., 2016). Sérové hladiny protilátok AQP4-IgG korelujú v čase atakov NMOSD s rozsahom LETM a klinickou aktivitou ochorenia, klesajú po imunosupresívnej liečbe a zostávajú na nízkej úrovni v období remisie. Pacienti, ktorí majú negatívne protilátky AQP4-IgG (AQP4-IgG séronegatívni) s fenotypom NMOSD a majú sérové protilátky MOG-IgG, spĺňajú klinické kritériá pre NMOSD, vykazujú určité odlišnosti: začiatok vo veku 31 rokov (od 6 do 70 rokov), častejšie býva postihnutý optický nerv; priebeh ochorenia je častejšie monofázický alebo s nižším počtom relapsov; viac lézií sa vyskytuje v kmeni a mozočka, menej supratentoriálne; lézie v mieche postihujú nižšie segmenty (Sato et al., 2015). Navrhované diagnostické kritériá pre syndrómy spojené s pozitívitou MOG-IgG vyžadujú sérovú pozitívitu MOG-IgG a prítomnosť klinických príznakov zodpovedajúcich demyelinizácii v centrálnom nervovom systéme (napr. ADEM, optická neuritída, transversálna myelitída, demyelinizačný syndróm mozgu alebo mozgového kmeňa, prípadne kombináciu týchto príznakov). V prípade sérovej negativity diagnózu umožňuje prítomnosť MOG-IgG v líkvore (López-Chiriboga et al., 2018; Jarius et al., 2016).

Výšetrenie likvoru je dôležité vo fáze diferenciálnej diagnostiky choroby. Počas relapsu býva v líkvore zvýšená koncentrácia bielkovín zodpovedajúca poruche HEB a pleiocytóza s neutrofilnými a eozinofilnými granulocytmi. V období remisie bývajú v líkvore normálne koncentrácie bielkovín a buniek. Asi u 30 % pacientov môžu byť pozitívne oligoklonálne pásy Ig a u 70 % sa pozoruje negativita oligoklonálnych pásov, čo by malo u pacientov s podozrením na SM viesť práve k úvahe o diagnóze NMOSD (Nytróvá et Horáková, 2015). Optická koherentná tomografia (OCT) má význam v diferenciálnej diagnostike optickej neuritídy, má typický obraz pri NMOSD. OCT vykazuje v akútnej fáze optickej neuritídy

edém papily, v chronickej fáze pokles hrúbky vrstvy nervových vlákien peripapilárne vo všetkých kvadrantoch.

Liečba

V prípade relapsov NMOSD sa odporúča liečba vysokou dávkou intravenózne podávaného metylprednizolónu (1 g denne počas troch až piatich po sebe nasledujúcich dní) a následné perorálne podávanie kortikoidov s postupným pomalým znižovaním dávky. U pacientov so závažnými príznakmi, nereagujúcimi na glukokortikoidy, je indikovaná terapeutická plazmaferéza (5 až 7 cyklov) alebo imunoabsorpcia. Pri intolerancii predchádzajúcej liečby je možné podať IV imunoglobulíny (v dávke 0,4 g/kg/deň v úvode, udržiavacia liečba raz mesačne), cyklofosamid (800 mg/m², 1x mesačne) alebo leukocytaferézu. Podľa niektorých štúdií možno použiť ako prvú voľbu plazmaferézu (5–7 cyklov) alebo jej striedanie s 1 g metylprednizolónu každý druhý deň. Symptomatická liečba spočíva v ovplyvnení sfinkterovej poruchy, neuropatickej bolesti a spasticity (Kleiter et al., 2018).

V prevencii relapsov NMOSD je indikovaná dlhodobá imunosupresívna liečba ihneď po stanovení diagnózy, z dôvodu zníženia rizika akumulácie zneschopenia po opakovaných relapsoch (Sherman et Han, 2015). Liečbou prvej voľby je rituximab (prednostne u pacientov po iniciálnom ťažkom ataku s pozitívitou AQP4-IgG) alebo azatioprin, mykofenolát mofetil, prípadne metotrexát v kombinácii s perorálnymi kortikoidmi. Ak dôjde pri tejto liečbe k relapsu, indikované sú po rituximabe tocilizumab alebo kombinácia napríklad rituximab a azatioprin. Ak došlo k relapsu pri liečbe azatiopriinom, mykofenolát mofetilom, prípadne metotrexátom, indikuje sa podanie rituximabu. V prípadoch relapsov po tejto liečbe sa v tretej voľbe (línií) odporúča ekulizumab alebo kombinovaná liečba, a/alebo chronické podávanie plazmaferézy/imunoabsorpcie (Collongues et al., 2019; Paul et al., 2018).

Azatioprin je pravdepodobne najčastejšie používaným liekom pri preventívnej liečbe relapsov NMOSD a jeho odporúčaná dávka je 2,5–3,0 mg/kg/deň, s monitoringom krvného obrazu a hepatálnych parametrov. Spočiatku sa má kombinovať s kortikoidmi počas troch až šiestich mesiacov, kým sa nedosiahne maximálny terapeutický účinok. Počet lymfocytov by sa mal znížiť na 600 až 1 000/mm³. Mykofenolát mofetil sa odporúča ako

alternatívna liečba u pacientov s intoleranciou alebo nedostatočnou liečebnou odpoveďou azatioprinu. Odporúčaná dávka je v úvode 2 x 500 mg, po týždni 2 x 1 000 mg. Rituximab je chimérická monoklonálna anti-CD20 protilátka, ktorá vyvoláva rýchlu depléciu cirkulujúcich CD20 B lymfocytov. Pri NMOSD sa odporúča v dávke 2x 1,0 g IV s odstupom 14 dní, následne raz za 6 mesiacov. Laboratórne je pretrvávajúca deplécia B lymfocytov, podľa klinického stavu a vzostupu CD19+ lymfocytov sa kúry opakujú.

Monoklonálne protilátky budú pravdepodobne hrať najdôležitejšiu úlohu v liečbe NMOSD v nasledujúcich rokoch. Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje proteín komplementu C5 a tým blokuje aktiváciu terminálneho komplementu. V randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdii priniesol ekulizumab výrazné zníženie počtu relapsov u pacientov s pozitívitou AQP4-IgG; ročná miera relapsov bola 0,02 v ramene pacientov s ekulizumabom a 0,35 v placebo ramene (p < 0,001) (Pittock et al., 2019). Napriek účinnosti ekulizumabu pri prevencii relapsov vyvoláva zvýšené riziko rozvoja meningokokovej meningitídy významné obavy o bezpečnosť pacientov, a vhodná je preto predchádzajúca vakcinácia. Tocilizumab je monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na receptor interleukínu-6 (IL-6) a skracuje prežívanie plazmablastov produkujúcich protilátky. Satralizumab je monoklonálna protilátka proti receptoru IL-6. So satralizumabom sa doteraz uskutočnili dve štúdie fázy III, ktorých cieľom bolo vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť lieku u pacientov s NMOSD (štúdie NCT02073279 a NCT02028884). Prvá štúdia hodnotila satralizumab proti placebo a druhá štúdia proti aktívnym komparátorom – perorálnym imunosupresívam (azatioprin alebo mykofenolát mofetil). Výsledky štúdie s porovnávacím ramenom imunosupresív boli prezentované naECTRIMS v Berlíne v roku 2018. Zníženie rizika relapsu v liečenej skupine bolo 62 % (p = 0,018) a zvýšilo sa na 79 %, ak sa analyzovala iba skupina pacientov pozitívnych na AQP4-IgG. V kontrolnej štúdii s placebom bol nábor ukončený a výsledky budú k dispozícii v roku 2019. Satralizumab aj ekulizumab nedávno dostali od FDA a Európskej agentúry pre lieky (EMA) označenie lieku ako orphan (na liečbu zriedkavých ochorení) (Collongues et al., 2019). Je nutné uviesť, že všetky tieto postupy sú v súčasnosti stále terapie off-label.

Inebilizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti CD19 B lymfocytů, která je pravděpodobně účinnější ako rituximab, který sa zameriava na zrelší CD20. Inebilizumab odstraňuje plazmablasty, ktoré exprimujú CD19, čím znižuje produkciu AQP4-IgG (Paul et al., 2018). V máji 2019 boli na AAN vo Philadelphii v USA prezentované výsledky pilotnej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie (Viel Bio, N-MOMentum study, n = 231 pacientov), v ktorej boli pacienti s NMOSD liečení inebilizumabom. U pacientov s NMOSD séropozitívnych na AQP4-IgG došlo po 28 týždňoch liečby k 77 % redukcii a u séronegatívnych na AQP4-IgG k 73 % redukcii rizika relapsov v porovnaní s vetvou liečenou placebo (AAN, 2019). Liek je v súčasnosti v procese schvaľovania na úrovni FDA.

Pacienti so syndrómom MOG-IgG zvyčajne reagujú na kortikosteroidy. Závažnejšie relapsy sa môžu liečiť terapeutickou plazmaferézou alebo

IV imunoglobulínom. Nasledovať má perorálna imunosupresívna liečba, prípadne rituximab (Jarius et al., 2016).

Tehotenstvo a popôrodné obdobie je u pacientov s NMOSD veľmi rizikové, je ale doteraz opísaných pomerne málo (desiatky) prípadov. Riziko relapsu je hlavne v 1. a 3. trimestri a po pôrode. V odstupe 1 rok po pôrode sa vyskytlo zhoršenie zneschopnenia v stupnici EDSS (1,3 na 3,0) a bol opísaný aj 1 prípad úmrtia pre ťažké ataky po pôrode. U týchto pacientov sa častejšie sa vyskytuje preeklampsia a aborty. Niektoré ženy boli počas gravidity liečené prednizolónom, metotrexátom alebo azatioprínom (Shosha et al., 2017; Frago et al., 2013).

Záver

Pochopenie NMOSD sa v posledných rokoch výrazne prehĺbilo. Patofyziologické a klinické štúdie objasnili množstvo faktov a zá-

sadne zmenili pohľad na ochorenie. NMOSD predtým považované za variant SM, charakterizovaný monofázickým priebehom a exkluzívnym postihnutím zrakových nervov a miechy, je teraz ako spektrum ochorení –NMOSD, rozpoznané ako nezávislá porucha. Diagnostické kritériá z roku 2015 umožňujú identifikáciu NMOSD u pacientov s séropozitívou AQP4-IgG, so séronegativitou alebo u pacientov, ktorí neboli testovaní vo väčšine prípadov už počas prvého ataku choroby. Vysoké dávky i. v. kortikosteroidov a plazmaferéza sú hlavnými terapeutickými postupmi počas relapsov, zatiaľ čo imunosupresíva a rituximab sú najúčinnější na prevenciu nových atakov. Objavujú sa monoklonálne protilátky s dobrou toleranciou, ktoré prinášajú sľubné terapeutické výsledky. Včasná diagnóza NMOSD a bezprostredné začatie liečby môžu veľmi významne ovplyvniť negatívnu prognózu pacientov.

LITERATÚRA

1. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, Glogowska M, Case D, Antel JP, Owens GP, Gilden D, Nessler S, Stadelmann C, Hemmer B. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009; 66(5): 617–629.
2. Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L, de Seze J. Pharmacotherapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: current management and future options. *Drugs* 2019; 79(2): 125–142.
3. Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrte optique. *Bull. Med.* 1894; 8: 1033.
4. Etemadifar M, Nasr Z, Khalili B, de Seze J. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult. Scler. Int.* 2015; 174720.
5. Frago YD, Adoni T, Bichuetti DB, Brooks JB, Ferreira ML, Oliveira EM, Oliveira CL, Ribeiro SB, Silva AE, Siquineli F. Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol*. 2013; 260(10): 2614–2619.
6. Gault F. De la neuromyélite optique aiguë. Ph.D. Thesis, Alexandre Rey, imprimeur de la faculté de médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon, Lyon, France: 1894.
7. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokili K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hummert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwartz A, Buttmann M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korporal-Kuhnke M, Haas J, Fechnes K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F, Reindl M, Wildemann B, in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J. Neuroinflamm.* 2016; 13: 280.
8. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kumpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J. Neuroinflamm.* 2018; 15(1): 134.
9. Kim Y, Kim G, Kong BS, Lee JE, Oh YM, Hyun JW, Kim SH, Joung A, Kim BJ, Choi K, Kim HJ. Large-scale in-house Cell-Based Assay for evaluating the serostatus in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder based on new diagnostic criteria. *J Clin Neurol*. 2017; 13(2): 175–180.

10. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Wuerfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim SH; 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.
11. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, Fischer K, Wernecke KD, Hellwig K, Pache F, Ruprecht K, Havla J, Kumpfel T, Aktas O, Hartung HP, Ringelstein M, Geis C, Kleinschmitt C, Berthele A, Hemmer B, Angstwurm K, Stellmann JP, Schuster S, Stangel M, Lauda F, Tumani H, Mayer C, Krumbholz M, Zeltner L, Ziemann U, Linker R, Schwab M, Marziniak M, Then Bergh F, Hofstad-van Oy U, Neuhaus O, Zettl UK, Faiss J, Wildemann B, Paul F, Jarius S, Trebst C. NEMOS (Neuromyelitis optica study group). Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018; 5(6): e504.
12. López-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, Dubey D, McKeon A, Flanagan EP, Jitrapakulsan J, Kothapalli N, Tillema JM, Chen J, Weinshenker B, Wingerchuk D, Sagen J, Gadoth A, Lennon VA, Keegan BM, Lucchinetti C, Pittock SJ. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol.* 2018; 75(11): 1355.
13. Mori M, Kuwabara S, Paul F. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89: 55–556.
14. Nytróvá P, Horáková D. Neuromyelitis optica. *Cesk Slov Neurol N.* 2015; 78/111(2): 130–137.
15. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 535–544.
16. Paul F, Murphy O, Pardo S, Levy M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2018; 27: 265–271.
17. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, Nakashima I, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Fujita KP, Armstrong R, Wingerchuk DM. Eculizumab in Aquaporin-4-positive Neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019; May 3. doi: 10.1056/NEJMoa1900866.
18. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006; 63(3): 390–396.

19. Pivotal study results of Inebilizumab in patients with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder presented at the American Academy of Neurology Annual Meeting. Viel Bio. Gaithersburg, MD, AAN, May 7, 2019.
20. Ramanathan S, Mohammad S, Tantis E, Nguyen TK, Merheb V, Fung VSC, White OB, Broadley S, Lechner-Scott J, Vucic S, Henderson APD, Barnett MH, Reddel SW, Brillot F, Dale RC; Australasian and New Zealand MOG Study Group. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing mog antibody-associated demyelination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2018; 89: 127–137.
21. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, Nakashima I, Apostolos-Pereira SL, Talim N, Simm RF, Lino AM, Misu T, Leite MI, Aoki M, Fujihara K. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82(6): 474–481.
22. Sherman E, Han MH. Acute and chronic management of Neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Treat Options Neurol.* 2015; 17(11): 48.
23. Shosha E, Pittock SJ, Flanagan E, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: Interactions and management. *Mult Scler.* 2017; 23(14): 1808–1817.
24. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, Borisow N, Kleiter I, Aktas O, Kumpfel T; Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group. *J. Neurol.* 2014; 261: 1–16. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the neuromyelitis optica study group. *J. Neurol.* 2014; 261: 1–16.
25. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015; 85(2): 177–189.
26. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007; 6(9): 805.
27. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66(10): 1485–1489.