

Choroby z kręgu zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia: epidemiologia oraz obraz kliniczny

Elisa Bizzoco,¹ Francesco Lolli,¹ Anna Maria Repice,¹ Bahia Hakiki,¹ Mario Falcini,² Alessandro Barilaro,¹ Rosanna Taiuti,¹ Gianfranco Siracusa,¹ Maria Pia Amato,¹ Tiziana Biagioli,¹ Silvia Lori,¹ Marco Moretti,¹ Annalisa Vinattieri,² Patrizia Nencini,¹ Luca Massacesi,¹ Sabrina Matá¹

¹Department of Neurological and Psychiatric Sciences, Careggi Hospital, Florencia, Włochy

²Neurological Unit, Hospital of Prato, Prato, Włochy

Adres do korespondencji:
Sabrina Matá
Department of Neurology,
University of Florence,
Viale Morgagni 85,
50134 Florence, Italy

e-mail: masa@unifi.it

J Neurol (2009) 256: 1891-1898

Neurologia po Dyplomie 2010;
5 (5): 11-18

STRESZCZENIE

Choroby z kręgu zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOsd) są niedawno zdefiniowaną grupą chorób demielinizacyjnych związanych z obecnością przeciwciał NMO-IgG przeciwko akwaporynie 4. Mało jest danych o częstości występowania chorób z kręgu NMO, dlatego autorzy przeprowadzili retrospektywne, przekrojowe badanie z udziałem 850 pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi, hospitalizowanych w północno-wschodniej Toskanii w latach 1998-2006. Celem pracy było określenie częstości występowania NMO i powiązanych z nim schorzeń wśród osób z zapalnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz analiza spectrum klinicznego w stwierdzonych przypadkach NMOsd. Oceny klinicznej dokonywano w dostępnych przypadkach ponownie po co najmniej dwóch latach. Obecność NMO-IgG oceniano przy użyciu metody immunofluorescencyjnej z wykorzystaniem tkanki mózgu szczura. Jako kontrole posłużyły surowice 828 pacjentów z innymi chorobami neurologicznymi, 65 pacjentów z chorobami nie dotyczącymi układu nerwowego oraz 50 zdrowych dawców. Częstość występowania chorób z kręgu NMO wynosiła 1,5%, a stosunek stwardnienia rozsianego do NMOsd wynosił 42,7. U 77% z 13 chorych z rozpoznaniem NMOsd stwierdzono podłużne ognisko w rdzeniu kręgowym, u 38% ciężkie zapalenie nerwu wzrokowego, a u 23% ogniska w mózgu i pniu mózgu. W okresie obserwacji tylko u 56% potwierdzono klinicznie pewne rozpoznanie NMO. Ocena końcowa w skali EDSS wynosiła od 1 do 10 punktów, co w dużym stopniu zależało od zajęcia pnia mózgu. Obserwacje autorów potwierdzają małą częstość występowania NMO i związanych z nim zapalnych chorób demielinizacyjnych wśród osób rasy białej. Ponadto, badanie wykazało niespodziewanie dużą częstość występowania skąpoobjawowych lub nietypowych postaci choroby, co nie było dotychczas opisywane.

SŁOWA KLUCZOWE: zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia, NMO-IgG, częstość występowania, przeciwciała przeciwko akwaporynie 4

Wprowadzenie

Zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia (neuromyelitis optica, NMO) jest zazwyczaj ciężkim schorzeniem demielinizacyjnym, dotyczącym przede wszystkim nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego. Od stwardnienia rozsianego (SM) różni je późniejszy wiek zachorowania, cięższy przebieg i gorsze rokowanie. Ponadto w przebiegu NMO rzadko stwierdza się prążki oligoklonalne (oligoclonal bands, OB) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR).^{1,2} Względna częstość występowania NMO w porównaniu z innymi chorobami demielinizacyjnymi jest zmienna, większa wśród osób pochodzenia azjatyckiego, latynoskiego i afrykańskiego, natomiast znacznie mniejsza u osób rasy białej.³⁻⁵ W 2004 roku wykazano związek między NMO a obecnością przeciwciał przeciwko

TABELA 1. CHOROBY Z KRĘGU NMO

Zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia (NMO)

Kryteria główne
1. Zapalenie nerwu wzrokowego
2. Ostre zapalenie rdzenia kręgowego
Kryteria dodatkowe
1. Prawidłowy wynik MR mózgowia w chwili zachorowania
2. Zmiana stwierdzana w MR rdzenia kręgowego w czasie T2 zależnym zajmująca co najmniej trzy segmenty
3. Dodatni wynik badania surowicy w kierunku NMO-IgG
Ograniczone postacie NMO
„Idiopatyczne” jednofazowe lub nawrotowe epizody wielopoziomowego poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego (zmiana w MR zajmująca ≥ 3 segmenty) (LETM)
Obustronne równoczesne lub nawracające zapalenie nerwu wzrokowego (BRON)
Postać azjatycka stwardnienia rozsianego ^a
Zapalenie nerwu wzrokowego lub rozległe podłużne zapalenie rdzenia kręgowego w przebiegu autoimmunologicznych chorób układowych
Zapalenie nerwu wzrokowego lub rdzenia przebiegające ze zmianami w mózgowiu „charakterystycznymi” dla NMO (podwzgórze, pierń mózgu, zmiany okotokomorowe)

Na podstawie: Wingerchuk i wsp.²

^aObejmuje zarówno NMO oraz zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia obejmujące ponad 3 segmenty rdzeniowe (ON-AM) przy braku zmian w mózgowiu wskazujących na stwardnienie rozsiane.

akwaporynie 4 (aquaporin 4, AQP4), białku kanału wodnego.^{6,7} Podejmowano próby oceny czułości metod oznaczania tych przeciwciał, określanych jako NMO-IgG, u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego i rdzenia, jednak uzyskano wyniki o dość dużej rozpiętości (od 54 do 91%, średnio 67%), co zależało przede wszystkim od zastosowanej metody badania.^{6,8,9} Niemniej identyfikacja NMO-IgG pozwoliła badaczom na: a) poparcie hipotezy o etiopatogenetycznej roli przeciwciał w etiologii NMO, b) rozszerzenie kryteriów diagnostycznych NMO, w których wykazanie obecności NMO-IgG przemawia za rozpoznaniem choroby, c) włączenie do tego samego kręgu patogenetycznego chorób z kręgu zapalenia nerwu wzrokowego i rdzenia (NMO spectrum disorder, NMOsd)² niektórych zespołów klinicznych, takich jak wielopoziomowe poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) oraz obustronne/nawracające zapalenie nerwu wzrokowego (bilateral/recurrent optic neuritis, BRON) (tab. 1). Istotnie, stwierdzenie obecności NMO-IgG u chorych z objawowymi lub bezobjawowymi zmianami poza układem wzrokowym i rdzeniem pozwoliło na poszerzenie spektrum choroby zarówno pod względem klinicznym, jak i zmian stwierdzanych w badaniu MR.¹⁰⁻¹² Niezależnie od wyników powyższych badań, względna częstość występowania chorób z kręgu NMO w porównaniu z innymi chorobami układu nerwowego o etiologii demielinizacyjnej nie była dotychczas dokładnie oceniana w dużych grupach chorych. Celem pracy była ocena częstości występowania NMO i innych chorób z tego kręgu wśród

osób z zapalnymi chorobami OUN oraz opisanie spectrum objawów klinicznych w potwierdzonych przypadkach.

Materiał i metody

PROJEKT BADAŃ

Przeprowadzono przekrojową retrospektywną próbę z udziałem kolejnych chorych z demielinizacyjnymi chorobami ośrodkowego układu nerwowego.

PACJENCI I SPOSÓB DOBORU

Badaniem objęto wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby zapalnej o etiologii demielinizacyjnej, przyjmowanych kolejno do Kliniki Chorób Neurologicznych i Psychiatrycznych, a także chorych z Kliniki Neurologii Dziecięcej we Florencji oraz Oddziału Neurologii w Prato między 1 stycznia 1998 a 31 grudnia 2006 roku. U wszystkich wykonano nakłucie lędźwiowe oraz badano surowicę. Oceniano między innymi wskaźnik IgG oraz obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym. Wykonywano także MR mózgowia oraz rdzenia szyjnego, używając dostępnej w tym czasie aparatury i podając gadolinę, gdy było to możliwe. W przypadkach podejrzenia zajęcia rdzenia kręgowego w odcinku innym niż szyjny, zarówno na podstawie obrazu klinicznego, jak i wyniku badań elektrofizjologicznych, poszerzano zakres badania MR. Jeżeli brakowało dokładnych informacji dotyczących stanu klinicznego oraz wyniku badania PMR i surowicy, chorych nie włączano do analizy ($n=52$).

DEFINICJA CHORÓB Z KRĘGU NMO

Do chorób z kręgu NMO zaliczano pewne klinicznie zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia, oraz zespoły kliniczne z wykrytymi przeciwciałami NMO-IgG (takie jak LETM, BRON, ON-AM [optic neuritis – acute myelitis], a także inne choroby OUN ze zmianami w MR o lokalizacji typowej dla NMO), którym towarzyszyły lub nie inne układowe choroby autoimmunologiczne, zgodnie z klasyfikacją Wingerchuka (tab. 1).²

METODY

Informacje dotyczące danych demograficznych, objawów klinicznych w chwili zachorowania oraz w trakcie obserwacji, wyników badań MR oraz badań elektrofizjologicznych pochodzące z dokumentacji oddziałów szpitalnych oraz przychodni były wprowadzane do bazy danych. Najkrótszy okres obserwacji wynosił 2 lata (zakres 2-30 lat), a ostateczne rozpoznanie było ustalane na podstawie aktualnych danych klinicznych oraz wyników badań laboratoryjnych. Rozpoznanie stwardnienia rozsianego (pewne i prawdopodobne) stawiano na podstawie kryteriów Posera.¹³ Zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia rozpoznawano, stosując kryteria Wingerchuka z 2006 roku.¹² Rozpoznanie LETM stawiano przy stwierdzeniu rozległych zmian (przekraczających 3 segmenty) w rdzeniu kręgowym w obrazowaniu MR. Oceny stanu funkcjonalnego w chwili zachorowania oraz w trakcie obserwacji dokonywano za pomo-

ca rozszerzonej skali niesprawności Kurtzkiego (Expanded Disability Status Scale, EDSS).

Surowice oraz płyn mózgowo-rdzeniowy pobrane w celach diagnostycznych i przechowywane w temperaturze -80°C były analizowane w poszukiwaniu NMO-IgG. Jako grupa kontrolna posłużyły surowice oraz płyn mózgowo-rdzeniowy pobrane w celach diagnostycznych od osób z innymi chorobami układu nerwowego, a także surowice osób zdrowych oraz z chorobami nie obejmującymi układu nerwowego. Test immunofluorescencji pośredniej przeprowadzany był metodą opisaną przez Lenona i wsp.:⁶ utrwalone zamrożone skrawki o grubości $30\ \mu\text{m}$, pochodzące z tkanek dorosłych szczurów (mózdzek, rdzeń kręgowy, żołądek i nerka), po godzinnej preinkubacji w PBS, ciełce surowicy płodowej (fetal calf serum, FCS, 10%) i Tritonie X (TX, 0,3%), były następnie inkubowane z surowicą badaną (rozcieńczenie 1:400 w PBS-FCS-TX) lub płynem mózgowo-rdzeniowym (rozcieńczenie 1:2) w temperaturze 4°C przez całą noc. Do wykrywania IgG w postaci związanej użyto koziego przeciwciała skierowanego przeciwko ludzkiej IgG znakowanego fluoresceiną (DiaMedix, Włochy). Za wynik dodatni uznawano obecność typowej dla NMO-IgG reakcji immunofluorescencyjnej.^{6,7} Miano przeciwciał określano następnie, stosując metodę miareczkowania kolejnych rozcieńczeń. Niezależnej oceny wszystkich próbek dokonywała dwójka badaczy (E.B. i S.M.), którzy nie znali rozpoznania klinicznego. Czułość i swoistość metody oraz jej związek z innymi technikami wykrywania NMO-IgG było oceniane poprzez porównanie z innymi włoskimi laboratoriami, stosującymi standaryzowane metody, zrzeszonymi w AINI (Italian association for Neuroimmunology, <http://www.aini.it>). Standaryzacja zapewnia uzyskiwanie podobnych wyników w poszczególnych laboratoriach. Czułość oznaczania NMO-IgG różnymi metodami u chorych z zapaleniem nerwu wzrokowego i rdzenia oraz znajdujących się w grupie ryzyka zachorowania na tę chorobę, wynosiła od 30 do 45% (aż do 70% u chorych z pewnym NMO, wyniki własne), a swoistość przekraczała 95%.¹⁴

ZGODA KOMISJI ETYCZNEJ

Badanie uzyskało zgodę lokalnej komisji etycznej.

ANALIZA STATYSTYCZNA

W zależności od potrzeby dane wyrażano jako średnie, mediany lub odsetki. Przedział ufności [PU] wyznaczano za pomocą odpowiednich metod dwumianowych. Różnice w parametrach demograficznych oraz klinicznych między podgrupami oceniano stosując test U Manna-Whitneya (zmienne ciągłe) oraz test dokładny Fishera (zmienne jakościowe).

Wyniki

CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW ORAZ GRUPY KONTROLNEJ

Ocenie poddano 850 pacjentów z demielinizacyjnymi chorobami OUN. Pięciu chorych było pochodzenia azjatyckiego, ośmiu latynoskiego, a pozostali należeli do rasy białej. Podczas ostatniej wizyty stawiano następujące ostateczne rozpoznania: stwardnie-

nie rozsiane ($n=556$, 65,4%, u 505 chorych pewne SM, u 51 prawdopodobne SM), ostre ($n=64$) lub przewlekłe/nawracające zapalenie rdzenia ($n=73$) (łącznie 16,1%), izolowane zapalenie nerwu wzrokowego ($n=52$, 4,9%), ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM, $n=23$, 2,7%), izolowane uszkodzenie istoty białej mózgowia o charakterze zapalnym ($n=23$, 2,7%). U siedmiu pacjentów (0,8%) rozpoznano klinicznie pewne zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia. Rozpoznanie ustalono na podstawie stwierdzenia zapalenia nerwu wzrokowego, wielopoziomowego poprzecznego zapalenia rdzenia oraz nieobecności w obrazowaniu MR mózgowia zmian charakterystycznych dla stwardnienia rozsianego.¹² U 62 chorych (7,3%) rozpoznano klinicznie prawdopodobną chorobę z kręgu NMO. U 38 stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego, któremu towarzyszyło ograniczone zapalenie rdzenia (zajmujące mniej niż 3 segmenty), natomiast nie wykazano w mózgowiu zmian sugerujących stwardnienie rozsiane (ON-AM). U 24 chorych rozpoznano BRON, a u 10 – LETM. Dane demograficzne zawiera tabela 2.

Autorzy wybrali także 828 pacjentów (jedynie 10 z nich nie należało do rasy białej) z innymi chorobami układu nerwowego o etiologii zapalnej lub infekcyjnej (other neurological inflammatory/infective disease, OIND), takimi jak: zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, demielinizacyjne choroby nerwów obwodowych, zapalenie naczyń ośrodkowego układu nerwowego oraz zespoły paraneoplastyczne ($n=400$), a także chorobami niezapalnymi (other neurological non-inflammatory/infective disease, ONIND), takimi jak: stwardnienie zanikowe boczne, zanik wieloukładowy, zwyrodnienie mózdzku, otępienie, choroby naczyniowe mózgu, dystalna symetryczna polineuropatia ($n=428$). Do grupy kontrolnej włączono chorych z chorobami autoimmunologicznymi, bez zajęcia układu nerwowego (cukrzyca, zapalenie naczyń, toczeń układowy trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, $n=65$) oraz osoby zdrowe ($n=50$).

OBECNOŚĆ NMO-IgG

U czterech z siedmiu chorych z klinicznie rozpoznany NMO (57%), u 2 spośród 28 pacjentów z ON-AM (7,1%), oraz 3 z 10 z LETM (30%) stwierdzono w surowicy przeciwciała NMO-IgG (miano od 1:400 do 1:51 200) (tab. 3). Reaktywność NMO-IgG wykazano także u jednego pacjenta z nawracającym zespołem pniowym, u którego uprzednio rozpoznano stwardnienie rozsiane. U siedmiu spośród 10 chorych, u których stwierdzono NMO-IgG w surowicy, wykazano także obecność tych przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym (miano od 1:2 do 1:64) (tab. 3). Nie stwierdzono NMO-IgG u pacjentów z innymi chorobami układu nerwowego zarówno o etiologii demielinizacyjnej, jak i innej, a także u pacjentów z chorobami, które nie obejmowały OUN.

PACJENCI Z CHOROBIAMI Z KRĘGU NMO

Całość obrazu klinicznego oraz stwierdzenie obecności NMO-IgG pozwoliły na ustalenie rozpoznania choroby z kręgu NMO u 13 pacjentów. Poza jednym chorym pochodzenia hiszpańskiego pozostali należeli do rasy białej. Średni czas ob-

TABELA 2. CHARAKTERYSTYKA DEMOGRAFICZNA PACJENTÓW ORAZ GRUPY KONTROLNEJ, U KTÓRYCH OZNACZANO NMO-IgG

Ostateczne rozpoznanie	n (%)	Płeć żeńska (stosunek K:M)	Średni wiek podczas pobrania próbki, w latach (zakres)	Obecność NMO-IgG (%)
Choroby demielinizacyjne, łącznie	850	545 (1,8)	41 (5–83)	10 (1,2%)
Choroby z kręgu NMO (rozpoznanie kliniczne)				
NMO	7 (0,8%)	7 (-)	43,8 (9-76)	4 (57%)
LETM	10 (1,2%)	7 (2,3)	45,6 (36-56)	3 (30%)
BRON	24 (2,8%)	19 (3,8)	41 (17-69)	0
ON-AM	28 (3,3%)	21 (3)	41,5 (24-78)	2 (7,1%)
SM	556 (65,4%)	372 (2,1)	35 (14-68)	1 (0,2%) ^a
AM	64 (7,5%)	30 (0,9)	45,6 (36-56)	0
CRM	73 (8,6%)	39 (1,1)	55,2 (20-79)	0
ON	42 (4,9%)	23 (1,2)	40,2 (21-71)	0
ADEM	23 (2,7%)	11 (0,9)	48,6 (5-78)	0
IWML	23 (2,7%)	16 (2,1)	41 (19-65)	0
OIND	400	206 (1,1)	52,7 (3-89)	0
OINID	428	214 (1)	58,7 (19-68)	0
NNC	105	55 (1,1)	42 (18-60)	0

NMO – zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia (na podstawie kryteriów klinicznych i MR), ON-AM – zapalenie nerwu wzrokowego oraz zapalenie rdzenia kręgowego obejmujące >3 segmenty rdzeniowe, LETM – wielopoziomowe poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, BRON – obustronne/nawrotowe zapalenie nerwu wzrokowego, SM – stwardnienie rozsiane, AM – ostre zapalenie rdzenia kręgowego, CRM – przewlekłe/nawrotowe zapalenie rdzenia kręgowego, ADEM – ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, IWML – izolowane zajęcie istoty białej, OIND – inne zapalne choroby układu nerwowego, ONIND – inne niezapalne choroby układu nerwowego, NNC – grupa kontrolna bez chorób układu nerwowego.

^aU tego pacjenta, z dodatnim wynikiem NMO-IgG, początkowo rozpoznawano stwardnienie rozsiane, ostatecznie zaś ograniczoną do pnia mózgu postać NMOsd (pacjent nr 13, tab. 3). Rozpoznanie NMOsd brano pod uwagę u 7 chorych z klinicznie pewnym NMO oraz 6 chorych bez klinicznie pewnego NMO z przeciwciałami NMO-IgG.

TABELA 3. CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA I DEMOGRAFICZNA CHORYCH Z ROZPOZNANIEM NMOSD

Numer pacjenta	Płeć	Wiek zachorowania	Pierwsze objawy/ ostateczne rozpoznanie	Liczba komórek w CSF w mm ³ i wynik badania w kierunku OCB w chwili wystąpienia pierwszych objawów	Wynik badania w kierunku NMO-IgG
P1	K	52	NMO	25, ujemny	Ujemny
P2	K	9	Zapalenie rdzenia/NMO	50, ujemny	Ujemny
P3	K	25	Zapalenie rdzenia/NMO	33, ujemny	1:800/1:4
P4	K	28	Zapalenie rdzenia/NMO	<5, ujemny	Ujemny
P5	K	49	ON/NMO	<5, ujemny	1:800/1:2
P6	K	40	ON/NMO	10, ujemny	1:51200/1:64
P7	K	69	ON/NMO	<5, ujemny	1:800/1:2
P8	K	26	ON/ON-AM	13, ujemny	1:400/1:2
P9	K	53	ON/ON-AM	<5, ujemny	1:400/Ujemny
P10	K	32	Zapalenie rdzenia/rLETM	45, ujemny	1:3200/1:8
P11	K	29	Zapalenie rdzenia/rLETM	41, ujemny	1:800/Ujemny
P12	K	46	Zapalenie rdzenia/rLETM	<5, ujemny	1:6400/1:8
P13	M	27	Zespół pniowy	<5, ujemny	1:1200/Ujemny

U siedmiu z 13 chorych z rozpoznaniem choroby z kręgu NMO stwierdzono typowe zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego (P1-P7), natomiast NMO – zapalenie nerwu wzrokowego i rdzenia kręgowego. ON – zapalenie nerwu wzrokowego, ON-AM – zapalenie nerwu wzrokowego oraz zapalenie AH – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, ANA – przeciwciała przeciwjądrowe, APCA – przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, pnia mózgu – szyny rdzeń kręgowy poniżej dolnego odcinka pnia mózgu, miano NMO-IgG wyrażone jest jako największe rozcieńczenie, przy którym ^aU tego chorego stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym w powtórnym badaniu, wykonanym po 16 latach

serwacji wynosił 9,8 roku (zakres 2-30 lat). Dane demograficzne oraz objawy kliniczne zawierają tabele 3 i 4. W porównaniu do pacjentów z LETM czy ON-AM bez przeciwciał NMO-IgG, u chorych z chorobami z kręgu NMO rzadziej stwierdzano obecność prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (0 vs 42%, test dokładny Fishera, $p=0,004$), wiek zachorowania był porównywalny (37,3 vs 33,1 roku, test Manna-Whitneya, NS), podobnie jak przewaga chorych płci żeńskiej (92,4 vs 75%, NS), podobnie częściej stwierdzano także obecność autoprzeciwciał innych niż NMO-IgG (46 vs 29%, NS). Mimo podobnego czasu obserwacji liczba rzutów była istotnie większa (mediana 4 vs 2, $p=0,004$), wynik w skali EDSS również był wyższy (mediana 4 vs 1,75, $p=0,03$). Jak się można było spodziewać, u dziewięciu chorych z przeciwciałami NMO-IgG zarówno liczba rzutów (mediana 4, $p=0,001$), jak i wynik w skali EDSS (mediana 6, $p=0,02$) były znacząco wyższe w porównaniu z pacjentami z klinicznymi objawami chorób z kręgu NMO, ale bez przeciwciał.

Omówienie

Podstawowym celem pracy było określenie częstości występowania chorób z kręgu NMO w niewyselekcjonowanej populacji osób z chorobami o etiologii demielinizacyjnej. Po przeanalizowaniu obrazu klinicznego oraz ocenie pod kątem obecności przeciwciał NMO-IgG u 13 chorych rozpoznano

chorobę z kręgu NMO. Stanowili oni 1,5% wszystkich pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi OUN (95% PU 0,7-2,4). Stosunek liczby chorych ze stwardnieniem rozsianym do liczby chorych z NMOsd wynosił 42,7. U siedmiu (54%) pacjentów stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie rdzenia (zajmujące >3 segmenty), przy braku zmian w MR mózgowia charakterystycznych dla SM, co pozwoliło na rozpoznanie klinicznie pewnego NMO. U pozostałych sześciu pacjentów (46%), po co najmniej dwuletniej obserwacji i wykazaniu obecności NMO-IgG w surowicy rozpoznano atypowe lub ograniczone postacie NMOsd (np. ON/BRON z zapaleniem rdzenia zajmującym mniej niż 3 segmenty, LETM bez zapalenia nerwu wzrokowego, zespół pniowy).

Ograniczeniem badania może być populacja badanych chorych, którzy pochodzili ze ściśle ograniczonego obszaru, gdyż wszyscy byli kierowani ze specjalistycznych ośrodków neurologicznych z rejonu Toskanii. Jednym z założeń pracy była jednak ocena homogennej kohorty pacjentów, co miało zminimalizować liczbę możliwych błędów, wynikających z różnych kryteriów włączenia i doboru chorych. Ponadto autorzy włożyli wiele wysiłku, aby uzyskać wszystkie próbki surowicy i płynu mózgowo-rdzeniowego z 10 lat. Częstość występowania zapalnych chorób o podłożu demielinizacyjnym była porównywalna do obserwowanych w innych populacjach o przewadze rasy białej,¹⁵ dotyczy to także NMO. Badanie autorów jako pierwsze ocenia jednak względną częstość występowania chorób z kręgu NMO z uwzględnieniem

Inne choroby/ autoprzeciwciała	Czas obserwacji (lata)	Liczba ciężkich rzutów	Wynik MR mózgowia	Punktacja w skali EDSS
–	12	1	Prawidłowy	4
–	7	4	Prawidłowy	1
–	2	4	Prawidłowy	1
AH, ANA (1:320)	3	3	Prawidłowy	2,5
–	4	4	Prawidłowy	1,5
–	24	18	Niecharakterystyczny	9
ANA (1:640)	7	3	Niecharakterystyczny, zmiany w dolnej części pnia mózgu	10
ANA (SSa/Ro) (1:640)	6	8	Charakterystyczny dla NMO, zmiany w dolnej części pnia mózgu	6
ANA (1:320)	4	4	Prawidłowy	1
–	16	12	Charakterystyczny dla NMO, zmiany w dolnej części pnia mózgu	10
ANA (1:160)	30	4	Prawidłowy	6
Zapalenie tarczycy, APCA (1:256)	11	3	Prawidłowy	6,5
ANA (1:320)	2	2	Charakterystyczny dla NMO	1

u kolejnych sześciu wynik badania surowicy w kierunku NMO-IgG był dodatni oraz stwierdzono niepełne lub nietypowe objawy wariantu NMO (P8-P13). rdzenia kręgowego obejmujące >3 segmenty rdzeniowe, rLETM – nawracające wielopoziomowe poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, charakterystyczny dla NMO – zmiany w MR zlokalizowane w okolicach okołowyściółkowych komór bocznych lub komory czwartej, zmiany w dolnej części obserwuje się reakcje dodatnią, od zachorowania.

TABELA 4. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA KLINICZNA, ODLEGLA OBSERWACJA I LECZENIE U 13 CHORYCH Z ROZPOZNANIEM NMOsd

Objawy pierwszego rzutu	
Poprzeczne zapalenie rdzenia	6 (46%)
Zapalenie nerwu wzrokowego	5 (38%)
Poprzeczne zapalenie rdzenia i zapalenie nerwu wzrokowego	1 (8%)
Zespół pniowy	1 (8%)
Grypopodobne objawy prodromalne	4 (31%)
Średni odstęp między pierwszym a drugim rzutem	28 miesięcy (zakres 3-110 miesięcy)
Wystąpienie LETM	7 (54%)
Trwałe obniżenie ostrości wzroku co najmniej w jednym oku	5 (38%)
Objawy zajęcia pnia mózgu w przebiegu zajęcia odcinka szyjnego rdzenia kręgowego	2 (15%)
Zmiany charakterystyczne dla NMO w MR mózgu i pnia mózgu	3 (23%)
Leczenie	
Kortykosteroidy w czasie rzutu	13 (100%)
IVIg w trakcie rzutu	3 (23%)
Azatiopryna	7 (54%)
Mykofenolat mofetilu	1 (8%)
Zgon	2 (15%)

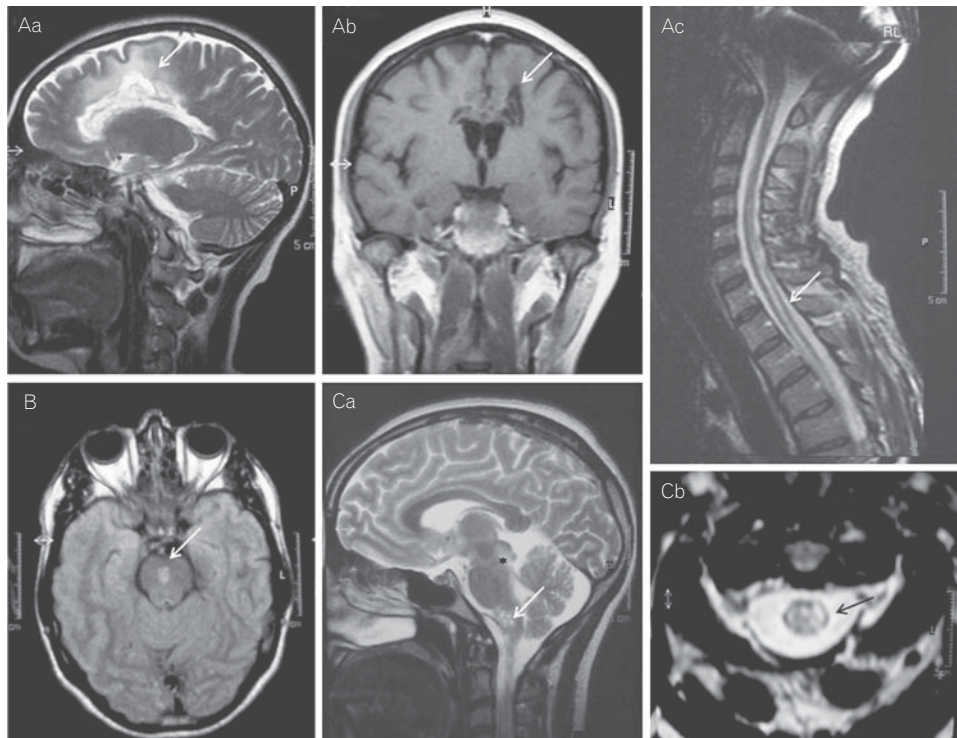
IVIg – dożylnie immunoglobuliny.

obecności przeciwciał NMO-IgG, które są, jak to niedawno ustalono, markerem diagnostycznym tej choroby.¹² W badaniu autorów NMOsd rozpoznawano u pacjentów z zapaleniem nerwu wzrokowego i rdzenia (z przeciwciałami NMO-IgG lub bez nich) oraz u chorych z postacią ograniczoną o dużym ryzyku (np. LETM, BRON, ON-AM czy z zespołami demielinizacyjnymi z towarzyszącymi zmianami w MR typowymi dla NMO) i przeciwciałami NMO-IgG. Miało to na celu zmniejszenie ryzyka włączenia pacjentów ze stwierdzeniem rozsianym we wczesnej fazie, mogącym przebiegać z objawami podobnymi do NMO lub innych chorób zapalnych o łagodnym przebiegu. Mogło to doprowadzić do niedoszacowania liczby przypadków NMOsd, ponieważ NMO-IgG charakteryzuje się dużą swoistością (100% w grupie badanej), natomiast znacznie mniejszą czułością.⁹ Istotnie, u większości pacjentów z klinicznym podejrzeniem NMOsd wynik badania w kierunku NMO-IgG był ujemny. Obecność NMO-IgG związana była z cięższym przebiegiem choroby, z większą liczbą rzutów i gorszym rokowaniem. Wynika to prawdopodobnie z różnych mechanizmów patogenetycznych leżących u podłoża tych chorób.

Ciekawą obserwacją była zmienność spektrum objawów klinicznych u pacjentów z obecnymi przeciwciałami NMO-IgG. Wśród zespołów neurologicznych autorzy stwierdzili zarówno typowe objawy NMO, niekiedy z zajęciem rdzenia kręgowego na długim odcinku lub bez zajęcia rdzenia, jak i zapalenie rdzenia z objawami mózgowymi lub bez nich, a także izolowane zespoły pniowe. Jedyną wspólną ce-

chę był nawrotowy przebieg. Co więcej, często obserwowano zajęcie obszarów mózgu innych niż typowe dla NMO, takich jak ciało modzelowate i drogi suteczki. Obecne w surowicy przeciwciała NMO-IgG rozpoznają epitopy powierzchniowe AQP4, białka błonowego, które przez interakcje z naczyniami krwionośnymi reguluje przepływ wody do wnętrza i na zewnątrz astrocytów i utrzymuje integralność bariery krew-mózg.^{6,7} Jak ostatnio dowiedziano, NMO-IgG wiąże się z astrocytami, co zaburza ekspresję AQP4 i zwiększa przepuszczalność bariery śródbłonek/astrocyt.¹⁶ W badaniach neuropatologicznych wykazano utratę cząsteczek AQP4 w mózgu chorych z NMO, a także obecność złogów immunoglobulin oraz nacieków złożonych z granulocytów.¹⁷ Heterogenność objawów klinicznych NMOsd oraz zmian stwierdzanych w badaniach MR nie jest zaskoczeniem, biorąc pod uwagę rozpowszechnienie AQP4 w mózgu oraz zmniejszenie jej ilości w mózgowiu u chorych z NMO.¹⁸ Z drugiej strony najwyraźniejsze zmiany patologiczne stwierdza się w nerwach wzrokowych i w rdzeniu kręgowym, a także w mniejszym nasileniu w obszarach okołowyściółkowych,¹⁸ co potwierdzają wyniki badań MR.^{10,11} Ta „wybiórczość” zajęcia tkanek może być związana z większym stężeniem antygeny w tych obszarach lub wynikać ze szczególnej wrażliwości na penetrację przeciwciał.¹⁹ Potwierdza to także fakt, że obszary mózgu, w których włókna istoty białej przebiegają w zwartych wiązkach (np. w nerwach wzrokowych, rdzeniu kręgowym, drogach suteczki, konarach mózdzku czy w ciele modzelowatym), są najbardziej podatne na obrzęk i zmiany zapalne będące następstwem uogólnionych zaburzeń homeostazy wodnej. W badaniu autorów zmiany w mózgu i pniu mózgu (z wykluczeniem ognisk będących przedłużeniem zmian w rdzeniu kręgowym) stwierdzono u trzech chorych (23%, 30% spośród chorych z przeciwciałami NMO-IgG). We wszystkich przypadkach zmiany w MR stwierdzano od początku choroby, dawały one przemijające objawy kliniczne (tab. 1). Obserwacja ta stoi w sprzeczności z wynikami wcześniejszego badania z udziałem dorosłych z NMO, w którym zmiany w MR stwierdzano rzadko (u 10% chorych), zwykle w późniejszej fazie choroby i zwykle nie dawały one objawów.¹⁸ Bardziej dramatyczne następstwa miało zajęcie dolnej części pnia mózgu, będące przedłużeniem zmian w szyjnym odcinku rdzenia kręgowego, co było przyczyną zgonu dwóch chorych. Co ciekawe, autorzy stwierdzili przeciwciała NMO-IgG u 5 z 25 pacjentów z nawracającym lub obustronnym zapaleniem nerwu wzrokowego, a odsetek ten jest podobny do opisywanych w innych pracach.⁶ U wszystkich tych chorych w ciągu 3-84 miesięcy doszło do zapalenia rdzenia kręgowego, w przeciwieństwie do chorych z LETM bez przeciwciał NMO-IgG, wśród których jedynie 50% rozwinęło zapalenie nerwu wzrokowego w późniejszej fazie choroby. Nie jest jasne, czy ta rozbieżność wynika z innego mechanizmu patobiologicznego czy z indywidualnych różnic w miejscowej penetracji przez immunoglobuliny G.

Intrygująca jest obserwowana przez autorów istotna heterogenność stopnia ciężkości choroby. U czterech chorych



RYCINA. Strzałki wskazują zmiany w obrazowaniu tłumienia sygnału wolnego płynu (FLAIR), T1 lub T2. **(Aa)** Pacjent 10. Zlewne zmiany okołowysiółkowe oraz w ciele modzelowatym (głównie w przedniej części kolana oraz w trzonie) o charakterze hiperintensywnym palczastym kształcie, obejmujące istotę białą płata czołowego i ciemieniowego, z towarzyszącymi zmianami torbielowatymi i rozplywnymi, widocznymi w obrazach T1 **(Ab)**. **(Ac)** U tego samego pacjenta: wielosegmentowe zmiany w części środkowej rdzenia kręgowego. **(B)** Pacjent 13: zmiany w środkowej części górnego odcinka pnia mózgu, bez wzmocnienia kontrastowego, obecne były także zmiany w okolicy wysiółki komory czwartej (nie ukazane na zdjęciach). **(Ca)** Pacjent 3: wieloogniskowe zmiany w rdzeniu przedłużonym, rozciągające się do drugiego segmentu rdzenia szyjnego, obejmujące jego część środkową i przednią **(Cb)**, z towarzyszącymi zmianami w istocie szarej okofowodociągowej (gwiazdka).

z NMOsd, mimo licznych rzutów, końcowy wynik w skali EDSS wyniósł 1. U wszystkich nastąpiła znaczna poprawa objawów neurologicznych po włączeniu leczenia kortykosteroidami.

Możliwym wyjaśnieniem są odmienne mechanizmy immunologiczne, takie jak udział limfocytów T czy przeciwciał skierowanych przeciwko innym składnikom ośrodkowego układu nerwowego niż AQP4, które różnie wpływają na uszkodzenie tkanek. Zależy to od indywidualnych cech układu immunologicznego, wieku w momencie zachorowania lub innych czynników, być może uwarunkowanych genetycznie.

Podsumowując, w badaniu autorów wykazano małą częstość występowania chorób z kręgu NMO u pacjentów z chorobami demielinizacyjnymi, a także częste pojawianie się ograniczonych lub atypowych postaci NMOsd.

Podziękowania

Elisa Bizzoco uzyskała wsparcie z Ente Cassa Di Risparmio di Firenze (grant nr 2007-0752).

Konflikt interesów

Nie zgłoszono.

Reproduced kind permission from Springer Science+Business Media: Journal of Neurology, Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution, 2009, Volume 256, Number 11, 1891-1898.

PIŚMIENICTWO

1. Wingerchuk DM (2004) Neuromyelitis optica: current concepts. *Front Biosci* 9: 834–840. doi: 10.2741/1267
2. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG (2007) The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6: 805–815. doi: 10.1016/S1474-4422 (07) 70216-8
3. Kira J, Kanai T, Nishimura Y, Yamasaki K, Matsushita S, Kawano Y, Hasuo K, Tobimatsu S, Kobayashi T (1996) Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 40: 569–574. doi: 10.1002/ana.410400405
4. Osuntokun BO (1971) The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 12: 417–442. doi: 10.1016/0022-510X (71) 90110-9
5. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, Alvarenga H, Poser CM (2002) Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 429–435. doi: 10.1136/jnnp.73.4.429

6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106–2112. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR (2005) IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202: 473–477. doi: 10.1084/jem.20050304
8. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, Gheraldes R, Vale T, Jacob A, Palace J, Maxwell S, Beeson D, Vincent A (2008) Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 65: 913–919. doi: 10.1001/archneur.65.7.913
9. Waters P, Vincent A (2008) Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J* 15: 99–105
10. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2006) Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63: 390–396. doi: 10.1001/archneur.63.3.390
11. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA (2006) Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63: 964–968. doi: 10.1001/archneur.63.7.964
12. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG (2006) Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66: 1485–1489. doi: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtelotte WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227–231. doi: 10.1002/ana.410130302
14. Fazio R, Malosio ML, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, Centonze D, Ghezzi A, Comi G, Furlan R, Martino G (2008) Evaluation of different techniques to detect anti-aquaporin 4 antibodies in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 14: S5. doi: 10.1177/1352458508096324
15. Wu JS, Zhang JM, Carroll WM, Kermode AG (2008) Characterisation of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1022–1026. doi: 10.1136/jnnp.2007.131177
16. Vincent T, Saikali P, Cayrol R, Roth AD, Bar-Or A, Prat A, Antel JP (2008) Functional consequences of neuromyelitis optica-IgG astrocyte interactions on blood–brain barrier permeability and granulocyte recruitment. *J Immunol* 181: 5730–5737
17. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM, Trebst C, Weinshenker B, Wingerchuk D, Parisi JE, Lassmann H (2002) A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125: 1450–1461. doi: 10.1093/brain/awf151
18. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF (2007) Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 130: 1194–1205. doi: 10.1093/brain/awl371
19. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF (2007) Comparative immunopathogenesis of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 20: 343–350. doi: 10.1097/WCO.0b013e3280be58d8