

# Optinio neuromielito spektro sutrikimas: epidemiologija, patogenezė, diagnostika, gydymas, prognozė

J. Čemerkaitė\*  
I. Kaukėnaitė\*  
R. Liutkevičienė\*\*

\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija

\*\*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Oftalmologijos laboratorija

**Santrauka.** Optinio neuromielito spektro sutrikimas (angl. *Neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) yra reta uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pažeidžianti regos nervus ir nugaros smegenis. Pagrindinis NMOSD patogenetinis mechanizmas yra akvaporino-4 (AQP4), integralaus astrocitų plazminės membranos baltymo, ir antikūnų prieš akvaporiną-4 (AQP4-IgG) sąveika. Sergamumas NMOSD svyruoja nuo 0,039 iki 0,73/100 000 suaugusių gyventojų ir yra didžiausias Afrikoje bei Azijoje. Dažniausiai liga diagnozuojama 32–45 m. amžiuje, moterys serga dažniau. Kliniškai liga gali pasireikšti labai įvairiai. Tai priklauso nuo pažeistų CNS struktūrų. Dažniausiai pažeidžiamos vietos, kuriose AQP4 ekspresija yra gausiausia: nugaros smegenys, regos nervas, dorsalinė pailgųjų smegenų dalis, smegenų kamienas, gumburas ir pogumburis. Liga prasideda optinio neurito arba skersinio mielito simptomais, kiek rečiau – šių ligų deriniu. NMOSD diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, magnetinio rezonanso tomografijos radiniais ir AQP4-IgG antikūnų nustatymu kraujo serume. Pradinis ūmus NMOSD gydymas yra didelės metilprednizolono dozės, t. y. 1 gramas intraveniškai, tęsiamas nuo 3 iki 5 dienų. Recidyvų prevencijai išskiriami trys pirmo pasirinkimo vaistai: azatioprinas, mikofenolato mofetilis ir rituksimabas. Naujausiuose randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose įrodytas ir kitų monokloninių antikūnų, tokių kaip inebilizumabas, satralizumabas, tocilizumabas ir ekulizumabas, skyrimo palaikomajam NMOSD gydymui efektyvumas ir saugumas. Veiksniai, lemiantys blogesnę ligos prognozę, yra pirmo priepuolio sunkumas, didesnis recidyvų skaičius per pirmuosius dvejus metus, vyresnis amžius ligos pradžioje, sąsajos su kitais autoimuniniais sutrikimais. Mirštamumas per pirmuosius dešimt metų po ligos diagnozavimo siekia 20–25 %. COVID-19 pandemijos metu išskyla daug iššūkių, susijusių su NMOSD pacientų ligos recidyvais, padidėjusia infekcijos rizika ir gydymo taktikos parinkimu šiuo kritiniu laikotarpiu.

**Raktažodžiai:** optinio neuromielito spektro sutrikimas, NMOSD, demielinizuojančios centrinės nervų sistemos ligos, akvaporinas-4 (AQP4), AQP4-IgG, diagnostiniai kriterijai.

## ĮVADAS

NMOSD yra reta uždegiminė demielinizuojanti CNS liga, pažeidžianti regos nervus ir nugaros smegenis [1]. 1894 m. prancūzų gydytojas Eugene Devic aprašė pacientę, kuriai pasireiškė ūminis mielitas, o po vienos dienos – abipusis

optinis neuritas. Tik keletas pacientų, turinčių panašių simptomų, buvo pastebėti prieš E. Devic dokumentuotą atvejį. E. Devic mokinys Gault išnagrinėjo visus 17 aprašytų atvejų, taip pat ir E. Devic pacientę, ir pavartojo prancūzišką terminą „*neuro-myélite optique*“, kurio lietuviškas atitikmuo yra „ūminis optinis neuromielitas“. Nuo tada terminai „ūminis optinis neuromielitas“ ir „Devic liga“ pradėti vartoti sinonimiškai visame pasaulyje [2]. Istoriskai optinis neuromielitas laikytas viena iš išsėtinės sklerozės (IS) pasireiškimo formų, tačiau AQP4 ir AQP4-IgG identifikavimas leidžia optinį neuromielitą pripažinti atskira liga. Šiuo metu „ūminio optinio neuromielito“ termi-

### Adresas:

Justė Čemerkaitė  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija  
Eivenių g. 2, Kaunas  
El. paštas [juste.cemerkaite@gmail.com](mailto:juste.cemerkaite@gmail.com)

© Neurologijos seminarai, 2021. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

nas yra išplėstas į NMOSD apibrėžimą, kuris apibūdina platesnį klinikinių išraiškų spektrą [3]. NMOSD diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) radiniais ir AQP4-IgG antikūnų nustatymu kraujo serume. Ankstyva diagnostika ir gydymas gali sumažinti ilgalaikės negalios ar mirties riziką [4].

Šiame straipsnyje apžvelgiame NMOSD epidemiologiją, patogenezę, diagnostiką, klinikinius požymius, serologinius tyrimus, MRT diagnostiką, gydymo galimybes ir prognozę.

## EPIDEMIOLOGIJA

NMOSD yra reta liga. 2021 m. sisteminės apžvalgos duomenimis, sergamumas ja svyruoja nuo 0,039 iki 0,73/100 000 suaugusiųjų gyventojų ir nuo 0,01 iki 0,06/100 000 vaikų (iki 18 m.) [5]. Šio tyrimo metu nustatyta, kad Afrikos ir Azijos gyventojai turi didesnę NMOSD pasireiškimo riziką, palyginti su baltaodžiais. Dėl tokio nevienodo sergamumo pasiskirstymo skirtingose etninėse grupėse galima daryti prielaidą, kad ligos patogenezėje yra reikšmingi genetiniai veiksniai, tačiau trūksta tai patvirtinančių mokslinių tyrimų. Retrospektyvinio tyrimo, kuriame lygintas sergamumas tarp skirtingų rasių žmonių, duomenimis, azijiečiams ir afroamerikiečiams bei afroeuropiečiams liga pasireiškia anksčiau nei Europos šalių gyventojams. NMOSD sergantiems europiečiams buvo rečiau nustatomi CNS pataloginiai pakitimai MRT tyrime, palyginti su kitomis rasėmis. Ligos pradžioje sunkesni simptomai dažniau pasireiškė afroamerikiečiams ir afroeuropiečiams [6].

Ligos pasireiškimo rizika siejama ne tik su geografine padėtimi, bet ir su lytimi bei amžiumi. Kaip ir kitų autoimuninių ligų atveju, moterys NMOSD serga dažniau nei vyrai, tai yra siejama su moteriškų hormonų įtaka, tačiau reikalingi išsamesni tyrimai, įrodantys tikslų jų poveikio mechanizmą [4]. Dažniausiai liga pasireiškia 32–45 m. amžiuje [7], tačiau 15–20 % sergančiųjų sudaro vaikai iki 16 m. ir žmonės, vyresni nei 65 m. NMOSD dažniausiai nėra paveldimas, tačiau yra užfiksuoti keli šeiminiai atvejai [1]. Apytiksliai vienas iš keturių žmonių, kuriems yra rasta anti-AQP4, serga dar viena autoimunine liga, pavyzdžiui, sunkiąja miastenija, sisteminė raudonąja vilklige, Sjogreno liga, celiakija [4].

## PATOGENEZĖ

Pagrindinis NMOSD patogenetinis mechanizmas yra AQP4, integralaus astrocitų plazminės membranos baltymo, ir AQP4-IgG sąveika [8]. AQP4 yra labiausiai paplitęs vandens kanalas CNS, daugiausia išsidėstęs astrocitų galinėse kojytėse. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad AQP4-IgG lemia struktūrinius ir funkcinius hemoencefalinio barjero pokyčius: padidėjusią IL-6, IL-1RA, IL-1, CXCL10, CXCL3 ir kitų uždegiminių citokinų sintezę, su-

mažėjusią ląstelių glaudžiųjų jungčių baltymo klaidino-5 ekspresiją ir dėl to padidėjusį hemoencefalinio barjero pralaidumą [9]. Perėję šį barjerą, AQP4-IgG jungiasi su AQP4, aktyvuojamas komplementas ir efektorinės ląstelės, tokios kaip natūralieji žudikai, kurie citotoksiškai veikia astroцитus. Dėl aktyvinto komplemento ir astrocitų išskiriamų citokinų poveikio didėja eozinofilų, neutrofilų, makrofagų migracija, dėl kurios dar labiau pažeidžiamas hemoencefalinis barjeras ir susidaro sąlygos didesniai AQP4-IgG patekimui į CNS. Dėl uždegiminių ląstelių degranuliacijos ir astrocitų pažeidimo vystosi antriniai pokyčiai: oligodendrocitų pažeidimas, demielinizacija, aksonų pažeidimai, lemiantys neurologinius simptomus [1].

## DIAGNOSTIKA

NMOSD diagnostika remiasi klinikiniais požymiais, MRT radiniais ir AQP4-IgG antikūnų nustatymu kraujo serume. Naujausi NMOSD diagnostikos kriterijai pateikiami lentelėje.

### Klinikiniai požymiai

NMOSD būdingiausia recidyvuojanti remituojanti klinikinė eiga, rečiau liga būna monofazinė (klinikinis izoliuotas sindromas), progresuojanti eiga pasitaiko itin retai [10]. Kliniškai liga gali pasireikšti labai įvairiai, tai priklauso nuo pažeistų CNS struktūrų, dažniausiai pažeidžiamos vietos, kuriose AQP4 ekspresija yra didžiausia: nugaros smegenys, regos nervas, dorsalinė pailgųjų smegenų dalis, smegenų kamienas, gumburas ir pogumburis [4]. Liga dažniausiai prasideda optinio neurito arba skersinio mieliteo simptomais, kiek rečiau – šių ligų deriniu. Stebima tendencija, kad AQP4-IgG seroteigiamiems pacientams skersinis mielitas yra dažnesnė pradinė ligos išraiška, palyginti su seroneigiamais pacientais [10, 11]. Lyginant su IS, NMOSD paūmėjimų skaičius per metus yra didesnis, taip pat paūmėjimai yra sunkesni – jiems gydyti dažniau skiriama intraveninė metilprednizolono terapija [10].

Optiniam neuritui yra būdingas ūmus vienos arba abiejų akių regėjimo sutrikimas, skausmingi akių judesiai, spalvinio matymo sutrikimai [4, 11, 12]. Neaiškus ar pablogėjęs matymas yra vienas iš labiausiai pacientus varginančių simptomų. Regėjimo aštrumas 0,1 ar prastesnis nustatomas beveik 80 % pacientų pirmo optinio neurito paūmėjimo metu ir beveik pusei pacientų toks išlieka ligos metu. Pirmojo paūmėjimo metu atliekant akių dugno apžiūrą, pusei pacientų nustatoma regos nervo disko (RND) edema, likusiems pacientams pakitimų nerandama, taip pat pusei pacientų nustatomi difuziniai akipločio defektai. Praėjus metams po pirmojo paūmėjimo, maždaug 80 % pacientų nustatoma RND atrofija [11]. Lyginant su optinio neurito paūmėjimais, sergant IS, NMOSD metu paūmėjimai dažniau būna abipusiai, sunkesni ir su prastesne ilgalaikė matymo prognoze [11, 12].

Skersiniam mielitui, priklausomai nuo nugaros smegenų pažeidimo lygio, būdinga paraparezė arba tetraparezė.

Lentelė. 2015 m. NMOSD diagnostikos kriterijai suaugusiems pacientams [3]

<p><b>NMOSD diagnostikos kriterijai, kai nustatomi AQP4-IgG:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bent 1 iš pagrindinių klinikinių sindromų</li> <li>2. AQP4-IgG serume, nustatyti geriausiu prieinamu metodu</li> <li>3. Atmestos kitos diagnozės</li> </ol>
<p><b>NMOSD diagnostikos kriterijai, kai AQP4-IgG nenustatomi arba nežinomi</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bent 2 iš pagrindinių klinikinių sindromų, atsiradę vieno ar kelių klinikinių paūmėjimų metu ir atitinkantys visus kriterijus:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) bent vienas iš klinikinių sindromų yra optinis neuritas, ūminis mielitas su išilgai ekstensyviu skersiniu mielitu (LETM) arba <i>area postrema</i> sindromas</li> <li>b) išplitimas erdvėje (2 ar daugiau skirtingi pagrindiniai klinikiniai sindromai)</li> <li>c) atitinka papildomus MRT kriterijus pagal klinikinį sindromą</li> </ol> </li> <li>2. AQP4-IgG serume nenustatyti, naudojant geriausią prieinamą metodą, arba tyrimo atlikti neįmanoma</li> <li>3. Atmestos kitos diagnozės</li> </ol>
<p><b>Pagrindiniai klinikiniai sindromai:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optinis neuritas</li> <li>2. Ūminis mielitas</li> <li>3. <i>Area postrema</i> sindromas: žagsėjimo arba pykinimo ir vėmimo epizodas, nepaaiškinamas kitomis priežastimis</li> <li>4. Ūminis smegenų kamieno sindromas</li> <li>5. Simptominė narkolepsija arba ūminis tarpinių smegenų klinikinis sindromas su tipišku NMOSD tarpinių smegenų pažeidimu MRT</li> <li>6. Simptominis galvos smegenų sindromas su tipišku NMOSD galvos smegenų pažeidimu</li> </ol>
<p><b>Papildomi MRT kriterijai esant NMOSD, kai AQP4-IgG nenustatomi arba nežinomi:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ūminis optinis neuritas: atlikus galvos smegenų MRT, nustatomi: a) normalūs radiniai arba tik nespecifiniai baltosios medžiagos pažeidimo židiniai arba b) T2 režimu hiperintensinis židinyss regos nerve arba T1W režimu gadolinį kaupiantis židinyss, besitęsiantis per daugiau nei pusę regos nervo ilgio arba apimantis regos kryžmę</li> <li>2. Ūminis mielitas: MRT turi būti nustatomas intramedulinis židinyss, apimantis 3 gretimus segmentus (LETM); arba 3 gretimus segmentus apimanti židininė nugaros smegenų atrofija pacientams, kurių anamnezė suderinama su ūminio mielito diagnoze</li> <li>3. <i>Area postrema</i> sindromas: turi būti nustatomi židiniai dorsalinėje pailgųjų smegenų dalyje arba <i>area postrema</i></li> <li>4. Ūminis smegenų kamieno sindromas: turi būti nustatomi periependiminiai smegenų kamieno židiniai</li> </ol>

Apatinių galūnių silpnumu skundžiasi du trečdaliai pacientų, rečiau nustatomas viršutinių galūnių silpnumas. Sunkesniais atvejais dėl nugaros smegenų pažeidimo gali atsirasti paraplegijos, tetraplegijos, kvėpavimo raumenų paralyzius [10, 12]. Dažniausiai pasireiškiantis su skersiniu mielitu susijęs simptomas yra galūnių arba liemens sensorikos sutrikimai ir skausmas, kurį patiria apie 70 % pacientų. Pusė pacientų skundžiasi šlapinimosi arba tuštinimosi sutrikimais [4, 10]. 44 % pacientų pasireiškia skausmingi toniniai raumenų spazmai, kurie visada susiję su MRT nustatomu nugaros smegenų pažeidimu. Didžiąja dalia pacientų spazmai būna kompleksiniai ir labai pablogina gyvenimo kokybę [13].

Trečdalis pacientų patiria simptomus, kylančius dėl smegenų kamieno pažeidimo. Dažniausiai pasireiškia nekontroliuojamas žagsėjimas, pykinimas ir vėmimas, kurį sukelia dorsalinės pailgųjų smegenų dalies, kurioje yra *area postrema*, vėmimo reflekso centras, pažeidimas. Pažeidimo židiniai kitose smegenų kamieno dalyse sukelia retesnius simptomus – diplopiją, nistagmą, niežėjimą, klausos sutrikimą, veido raumenų paralizę, trišakio nervo neuralgiją, galvos svaigimą, dizartrią, disfagią, IX ir XII veidinių nervų paralyzių [12, 14]. Kitų CNS dalių pažeidimo sukelti simptomai yra reti. Dėl gumburo arba po-

gumburio pažaidos galima narkolepsija, hipersomnija, hipotermija, hipotenzija, bradikardija, apetito ir kūno svorio pokyčiai, atminties sutrikimai, hiponatremija, antrinė amenorėja, galaktorėja, hiponatremija [12, 15]. Esant galvos smegenų pusrutulių pažeidimui, priklausomai nuo jo lokalizacijos, gali pasireikšti encefalopatija, hemiparezė, akipločio defektai, epilepsija [4, 12].

#### Serologiniai tyrimai

AQP4-IgG yra specifinis NMOSD žymuo, pagrindinis ligos patogenezę lemiantis veiksnys, todėl šių antikūnų tyrimas turėtų būti atliekamas visiems pacientams, kuriems įtariamas NMOSD. Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, apie 90 % NMOSD pacientų yra AQP4-IgG seroteigiami [10, 11, 16]. Nėra nustatyta statistškai reikšmingų klinikinių ar radiologinių požymių skirtumų tarp seroteigiamų ir seroneigiamų pacientų grupių [10, 17].

Maždaug nuo trečdaliao iki ketvirtadaliao AQP4-IgG seroneigiamų pacientų nustatomi antikūnai prieš mielinio oligodendrocitų proteiną (anti-MOG), kuris yra vienas iš mieliną sudarančių baltymų. Šiuo metu nėra bendro sutarimo, ar šią būklę laikyti atskira liga, ar ją galima priskirti NMOSD, nors ligos kriterijai ir atitinka, tačiau patogenezė

skiriasi. NMOSD, kai anti-MOG yra teigiami, dažniau serga jaunesni, vyriškos lyties europiečiai, ligos klinikinės išeitys būna palankesnės, lyginant su AQP4-IgG seroteigiamais pacientais [1].

### MRT požymiai

MRT tyrimas yra labai svarbus, diagnozuojant NMOSD ir diferencijuojant jį nuo kitų ligų, nes kai kurie regos nerve, nugaros ir galvos smegenyse nustatomi požymiai ypač būdingi NMOSD. Tačiau nereikia pamiršti, kad 17 % pacientų nenustatomi jokie MRT pokyčiai [10], o maždaug trečdaliui pacientų gali būti nustatyti IS diseminacijos erdvėje kriterijus atitinkantys pažeidimo židiniai [17].

LETM, apibūdinamas kaip 3 ir daugiau nugaros smegenų segmentus apimantis T2 režimu hiperintensinis arba T1W režimu gadolinį kaupiantis pažeidimo židiny, yra pats specifiškiausias NMOSD MRT nustatomas požymis, nebūdingas IS [3, 10, 11, 16, 18]. Židiniai dažniausiai nustatomi centrinėje nugaros smegenų dalyje (daugiau nei 70 % židinio yra centrinėje pilkojoje medžiagoje), vidutiniškai 47 mm ilgio, dažniausiai apimantys krūtininius nugaros smegenų segmentus. Būdinga kakliniuose segmentuose esančių židinių ekstenzija į smegenų kamieną [16]. Lėtinio pažeidimo metu nustatoma aiškių ribų, 3 gretimus segmentus apimanti nugaros smegenų atrofija su galimais difuziniais T2 signalo pokyčiais atrofiškame segmente. Nugaros smegenų atrofija ir edema NMOSD metu nustatoma dažniau nei sergant IS [3, 16]. Iki 20 % atvejų randama <3 segmentus apimančių nugaros smegenų pažeidimo židinių [3, 11, 18].

Sergant ūminiu optiniu neuritu, atlikus MRT tyrimą, įprastai nustatomi T2 režimu hiperintensiniai arba T1W režimu gadolinį kaupiantys, daugiau nei pusę regos nervo ilgio apimantys židiniai vienoje arba abiejose akyse, dažniausiai pažeidžiantys intrakranijinį regos nervo segmentą ir galintys nusitęsti iki regos kryžmės ar regos laido [3, 18]. Tačiau 40 % pacientų nenustatoma jokių pokyčių [11, 16]. 24 % atvejų kartu nustatoma regos nervo edema [16].

Didžiąjai daliai pacientų gali būti nustatomi nespecifiniai baltosios medžiagos pažeidimo židiniai galvos smegenyse, tačiau dauguma jų nesukelia simptomų [3, 17, 18]. Iki pusės pacientų nustatoma tipiškų (bet ne patognominių) pažeidimo židinių, iš kurių dažniausi yra T2 režimu hiperintensiniai židiniai periependiminiuose regionuose aplink šoninius, trečiąjį, ketvirtąjį skilvelius, taip pat esantys dorsalinėje pailgųjų smegenų, ypač *area postrema*, dalyje [17]. Rečiau pažeidimo židiniai randami didžiojoje smegenų jungtyje, jie būna ilgi, dažnai apimantys visą jungties ilgį, ūmaus pažeidimo metu edemiški ir heterogeniniai. Išskirtinis požymis yra galimas žievinio nugaros smegenų laido pažeidimas, kuris nustatomas 23–44 % atvejų, nors šiame regione nėra būdinga ryški AQP4 ekspresija [18].

### Papildomi tyrimai

Smegenų skysčio ir optinės koherentinės tomografijos (OKT) tyrimai neturi tokios didelės diagnostinės vertės,

palyginti su anksčiau aprašytais tyrimais, tačiau gali būti vertingi diferencinei diagnostikai, ypač bandant diferencijuoti tarp NMOSD ir IS. Ištyrus NMOSD sergančių pacientų likvorą, jame galima nustatyti didesnę leukocitų ir baltymo kiekį, lyginant su IS sergančių pacientų likvoru, tačiau oligokloninės juostos nustatomos retai [10, 11]. Persirgus NMOSD optiniu neuritu, yra būdingas OKT metodu nustatomas tinklainės nervinių skaidulų ir ganglinių ląstelių sluoksnių suplonėjimas, ypač viršutiniame ir apatiniame kvadrantuose, kuris būna ryškesnis nei pacientų, persirgusių IS sukeltu optiniu neuritu [11, 19].

### GYDYMAS

NMOSD pacientų gydymo taktika priklauso nuo klinikinės situacijos: išskiriamas ūmaus ligos pasireiškimo (pirmo epizodo ar recidyvo), palaikomasis, kuriuo siekiama išvengti recidyvų ir su jais susijusios negalios, ir simptominis gydymas.

#### Ūmaus ligos pasireiškimo ar recidyvo gydymas

Ūmaus ligos pasireiškimo ar pasikartojimo gydymas yra labai svarbus, nes ūmių atakų metu gali būti stipriai sutrikdytos neurologinės funkcijos ar net ištikti mirtis, o jų kartojimasis lemia sunkią negalią. Pavyzdžiui, tyrime, kuriame vertintas imunosupresinių vaistų, skiriamų palaikomajam NMOSD gydymui, efektyvumas, pastebėta, kad tiriamųjų, sergančių NMOSD, regėjimo sutrikimo sunkumas siejamas su ankstyvo ūmių atakų gydymo veiksmingumu, o palaikomasis imunosupresinis gydymas jam įtakos neturėjo [20]. Pradinis NMOSD gydymas yra didelės metilprednizolono dozės, t. y. 1 gramas intraveniškai, tęsiamas nuo 3 iki 5 dienų. Po šio gydymo kurso skiriami peroraliniai gliukokortikoidai, kurių dozė iš lėto mažinama [21]. Gliukokortikoidai pasižymi plačiu imunosupresiniu poveikiu, juos skiriant siekiama sumažinti ūmaus ligos pasireiškimo ar recidyvo sunkumą bei išvengti ankstyvo atkryčio. Trumpalaikis gydymas šiuo vaistu yra gerai toleruojamas, tačiau svarbu stebėti dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip hiperglikemija, hipertenzija, elektrolitų disbalansas, virškinamojo trakto opos ir kt., pasireiškimo [1].

Pacientams, kuriuos gydant gliukokortikoidais nepasiekiami reikiamo efekto, gali būti taikomos gydymosi aferezės: pakaitinė plazmos terapija (IB lygio rekomendacija), kurios metu paciento kraujo plazma atskiriama nuo kitų kraujo komponentų, pašalinama ir pakeičiama koloidų arba koloidų ir kristaloidų tirpalais, arba imunoadsorbicijos procedūra (IC lygio rekomendacija), kurios metu iš nuo kitų kraujo komponentų atskirtos kraujo plazmos yra pašalinami imunoglobulinai [22]. Kai kuriais atvejais sunkių paūmėjimų metu šios procedūros gali būti taikomos ir kaip pirmo pasirinkimo gydymas, ypač jeigu ankstesnių paūmėjimų metu buvo stebėtas geras atsakas į gydymą aferezės, bet ne į gliukokortikoidus. Remiantis Amerikos aferezės draugijos rekomendacijomis, ūmaus ligos pasi-

reiškimo ar recidyvo metu šios procedūros turėtų būti atliekamos kiekvieną arba kas antrą dieną. Vidutiniškai skiriamos 5 procedūros, tačiau jų skaičius parenkamas individualiai atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Remiantis sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, kurioje įrodytas pakaitinės plazmos terapijos efektyvumas, duomenimis, šį gydymo metodą reikėtų taikyti kuo anksčiau: geresnis atsakas į gydymą pasiekiamas, kai procedūra pradeda per 14 dienų nuo paūmėjimo pradžios, nei vėliau [23]. Nors manoma, kad pakaitinės plazmos terapijos poveikis pasireiškia dėl AQP4-IgG pašalinimo, įdomu tai, kad jos buvo veiksmingesnės AQP4-IgG seroneigiamiesiems pacientams, palygti su seroteigiamais pacientais.

Tais atvejais, kai nei gliukokortikoidai, nei gydomošios aferezės yra neveiksmingi, galimas alternatyvus gydymas – į veną suleidžiamas imunoglobulinas (IVIg). Tačiau, analizuojant šio gydymo metodo efektyvumą, ūmių NMOSD atakų metu pastebėta, kad trečdalis pacientų, gydomų vien IVIg, pasiekia tik vidutinę remisiją, o likusių pacientų pasiektos remisijos lygis yra žemas (šiam tyrimo remisijos lygis vertintas pagal išplėstinės negalios vertinimo skalės (EDSS) (angl. *Expanded Disability Status Scale*) balų pokytį) [24]. Šio tyrimo rezultatai atskleidžia, kad paūmėjimų gydymas IVIg yra mažiau efektyvus nei gydymas didelėmis metilprednizolono dozėmis, tačiau sunkių paūmėjimų metu (kurių metu, vertinant EDSS, surenkama daugiau nei 6 balai) ankstyvas gydymas IVIg kartu su metilprednizolonu yra pranašesnis už gydymą tik metilprednizolonu. Tačiau tuo atveju, jeigu, pradėjus gydymą tik metilprednizolonu, nėra sulaukiama atsako, papildomas IVIg skyrimas išeičių nepagerina ir nėra tikslingas.

Kleiter su bendraautorais išanalizavo daugiau nei 1000 ūmių NMOSD atakų gydymo strategijas ir nustatė, kad jos yra labai heterogeninės – iš viso nustatytos 54 skirtingos gydymo metodų pritaikymo dažnio ir eiliškumo kombinacijos [25]. Daugiau nei 80 % tiriamųjų pirmo pasirinkimo gydymas buvo didelės metilprednizolono dozės, daugiau nei 50 % tiriamųjų tai buvo vienintelis skirtas gydymo kursas. Gydomošios aferezės dažniau skirtos vėlesnėmis gydymo stadijomis. Po pirmojo gydymo kurso visišką remisiją pasiekė 19 % tiriamųjų, 16,4 % nebuvo atsako į gydymą, tačiau tik trečdaliui tiriamųjų po pirmojo gydymo kurso gydymas buvo tęsiamas. Nustatyta, kad, tęsiant gydymą, remisijos buvo pasiektos dažniau ir ypač mažėjo pacientų, kuriems atsakas į gydymą nepasireiškė, dalis. Taigi, NMOSD paūmėjimo metu, nesulaukus norimo atsako į pirmos eilės gydymą, rekomenduojama skirti papildomus gydymo kursus, kombinuoti gydymo metodus. Tyrimo pastebėta, kad bendra NMOSD paūmėjimų gydymo prognozė yra prasta: tik 21,6 % tiriamųjų po paskutinio gydymo kurso nustatyta visiška remisija, o 6 % remisijos nepasiekė.

### Recidyvų prevencija

Negydančių pacientų, sergančių NMOSD, apie 50 % jų negalėtų vaikščioti ir būtų akli, trečdalis mirtų per 5 metus nuo ligos pasireiškimo. Dėl tokio ligos progresavimo ir

sukeliamos negalios pacientai imunosupresantais pradami gydyti iš karto nustačius diagnozę [4]. Išskiriami trys pirmo pasirinkimo vaistai: azatioprinas, DNR ir RNR endogeninių purinų antagonistas, slopinantis limfocitų dauginimąsi, mikofenolato mofetilis, kuris yra inozino monofosfato dehidrogenazės inhibitorius, slopinantis limfocitų sintezę, ir rituksimabas, monokloninis antikūnas, kuris, prisijungdamas prie B limfocitų paviršiuje esančių CD19 ir CD20 baltymų, sukelia B limfocitų apoptozę [1]. Rekomenduojamos šios standartinės dozės: azatioprino 2,5–3 mg/kg per dieną, mikofenolato mofetilo 750–1500 mg 2 kartus per dieną. Kadangi šių vaistų biologinis aktyvumas pasireiškia tik po 4–6 mėn. nuo gydymo pradžios, rekomenduojama kartu skirti prednizolono 30–60 mg per dieną, kol azatioprinas ar mikofenolato mofetilis tampa visiškai veiksmingas. Vėliau prednizolono dozė turėtų būti iš lėto mažinama per 6 mėn. [26]. Jeigu gydoma rituksimabu, jo skiriama intraveniškai dvi 1000 mg dozės, tarp kurių daroma 14 d. pertrauka. Tokie 2 dozių kursai gali būti kartojami kas 6 mėn. arba pagal CD19 B limfocitų skaičių (tokiu atveju reikėtų monitoruoti CD19+ limfocitų skaičių, kas mėnesį atliekant tėkmės citometriją, ir pakartotinis kursas turėtų būti skiriamas, kai CD19 limfocitų skaičius sudaro

1 % bendro limfocitų skaičiaus). Kadangi rituksimabo poveikis pasireiškia greičiau nei azatioprino ar mikofenolato mofetilio, prednizolono kartu su rituksimabu reikėtų skirti iki 2–4 sav. po pirmo gydymo kurso antros dozės.

Palyginti imunosupresantų, skiriamų NMOSD recidyvų prevencijai, efektyvumą ir saugumą yra sudėtinga, nes trūksta randomizuotų, placebo kontroliuojamų tyrimų, įrodančių kažkurio vaisto pranašumą prieš kitus. Dažniausiai lyginami retrospektyvinių ir prospektyvinių tyrimų duomenys. Remiantis sisteminės apžvalgos ir metaanalizės, kurioje palygintas gydymo visais 3 vaistais veiksmingumas, duomenimis, rituksimabas labiausiai sumažino metinių recidyvų skaičių, o vartojant mikofenolato mofetilį pastebėta mažiausiai nepageidaujamų reiškinių [27]. Shi su bendraautorais atliktame prospektyviniame kohortiniame tyrimo pastebėta, kad, vartojant tiek azatiopriną, tiek mikofenolato mofetilį, reikšmingai sumažėja recidyvų skaičius ir nustatomos mažesnės EDSS balų vertės, lyginant su tiriamaisiais, kuriems buvo skirti tik gliukokortikoidai ar visai neskirtas gydymas imunosupresantais [20]. Tačiau, nors skirtumas tarp šių vaistų veiksmingumo nebuvo pastebėtas, didžioji dalis pacientų geriau toleravo gydymą mikofenolato mofetiliu galimai dėl to, kad gydomiems azatioprinu pasireiškė daugiau nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip leukopenija, trombocitopenija, hepatotoksiškumas, plaukų slinkimas ir kt. 2020 m. publikuotame multicentriniame, randomizuotame, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame tyrimo, kuriame 72 savaites vertintas rituksimabo saugumas ir efektyvumas, tiriamiesiems, gydytiems rituksimabu, nebuvo nustatyta recidyvų, o tiriamiesiems, kuriems skirtas placebo, nustatytos 7 remisijos. EDSS balų pokytis tarp abiejų tiriamųjų grupių buvo panašus, todėl galima daryti

prielaidą, kad ligos sunkumo sumažėjimą lemia kartu vartojami gliukokortikoidai [28]. Yra duomenų, kad palaikomas gydymas imunosupresantais turėtų būti tęsiamas bent 5 metus nuo pirmojo LETM pasireiškimo, tačiau reikalingi tolimesni ilgalaikio NMOSD gydymo stebėjimo tyrimai, kuriais remiantis būtų galima numatyti gydymo trukmę [1].

Prognozuojama, kad artimiausiais metais reikšmingą vietą NMOSD gydyme užims monokloniniai antikūnai, veikiantys skirtingus ligos patogenezėje dalyvaujančius taikinius: B limfocitus (jau aprašytas rituksimabas ir inebilizumabas), IL-6 receptorius (satralizumabas ir tocilizumabas), komplemento baltymą C5 (ekulizumabas) [29]. Metaanalizėje, kurioje vertinti šių monokloninių antikūnų randomizuotų klinikinių tyrimų rezultatai, nustatyta, kad NMOSD gydymas monokloniniais antikūnais yra efektyvus ir saugus [30]. Gydant monokloniniais antikūnais, sėkmingai sumažinama ligos recidyvo rizika, metinis recidyvų skaičius, pagerėja neurologinė funkcija. Taip pat nebuvo nustatytas dažnesnis nepageidaujamų reiškinių pasireiškimas tarp tiriamųjų, gydomų monokloniniais antikūnais, palyginti su placebo grupe. Priešingai, terapija monokloniniais antikūnais parodė tendenciją sumažinti sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnį. Dažniausiai užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo infekcijos (viršutinių kvėpavimo takų ir šlapimo takų), galvos skausmas, su infuzija susijusios reakcijos, galūnių, sąnarių ar nugaros skausmas. Šios metaanalizės duomenimis, ekulizumabas geriau nei kiti monokloniniai antikūnai sumažina ligos remisijos riziką, o antikūnai, veikiantys IL-6 (satralizumabas ir tocilizumabas) geriau nei kiti monokloniniai antikūnai, sumažina EDSS balų skaičių.

Taigi, trūkstant ilgalaikio stebėjimo rezultatų, palaikomojo gydymo pasirinkimas priklauso nuo vaisto prieinamumo, kainos, gretutinių ligų, ligos eigos. Jeigu liga dažnai recidyvuoja, nepaisant adekvačios imunosupresijos, rekomenduojama pakeisti gydymą vaistu, kuriam būdingas kitoks veikimo mechanizmas. Galimas dviejų imunosupresantų skyrimas (pvz., rituksimabo ir mikofenolato mofetilio), tačiau trūksta duomenų apie tokios gydymo taktikos saugumą ir efektyvumą [26].

### Simptominis gydymas

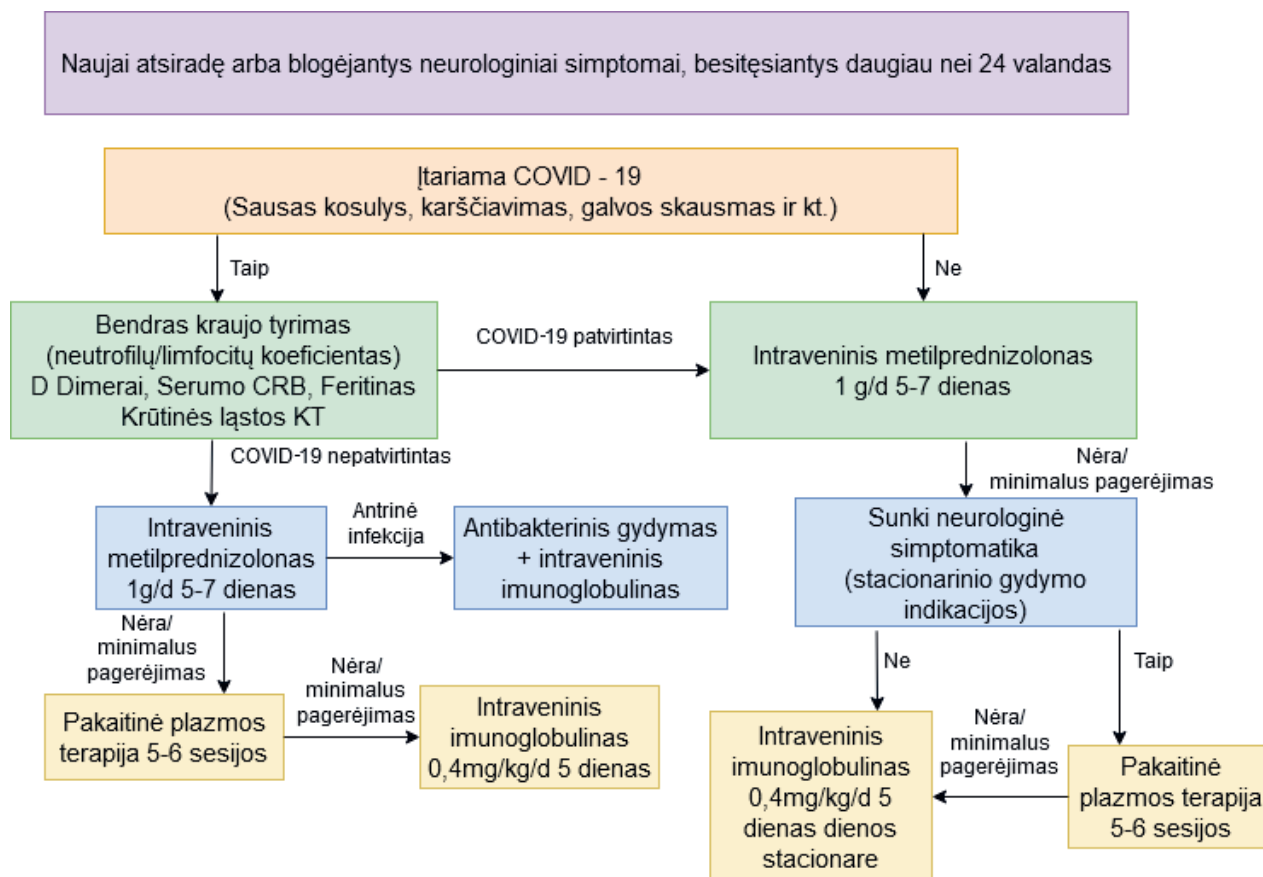
Pacientų, sergančių NMOSD, gyvenimo kokybei pagerinti reikalingas simptominis gydymas, kineziterapija ir pagalbinės priemonės. Skiriamas gydymas prieštraukuliniais, antispazminiais, laisvinamaisiais vaistais, antidepresantais, siekiant palengvinti skausmingus toninius spazmus, spastiškumą, vidurių užkietėjimą, depresiją [31]. Toniniams spazmams gydyti yra efektyvios mažos karbamazepinų dozės [32]. Reguliari kineziterapija, įtvartai, botulino toksino injekcijos, ramentai, neįgaliojo vežimėlis gali padėti pacientams judėti. Tiems, kuriems liga sukelia akumą, rekomenduojama darbo terapija ir neregio lazdelė, siekiant prisitaikyti prie pasikeitusių gyvenimo sąlygų [31].

### PROGNOZĖ

NMOSD būdinga bloga prognozė su daugybe neurologinių pasekmių, ypač sergant recidyvuojančia forma [33]. Recidyvai yra dažni, pasireiškia iki 90 % visų sergančiųjų ir dažniausiai yra ankstyvi, t. y. 50 % pacientų ligos atkrytis pasireiškia pirmaisiais ligos metais, 75 % – antraisiais-trečiaisiais metais [32]. Kinijoje atlikto tyrimo metu tirti 143 anti-AQP4 seroteigiami NMOSD pacientai, kurie buvo suskirstyti į dvi grupes pagal antinuklearinių antikūnų (ANA) nustatymą: ANA+ ir ANA- pacientus. Tiriamųjų grupių palyginimas atliktas remiantis klinikiniais požymiais, laboratoriniais testais ir MRT rezultatais. 4 balai pagal EDSS laikyti ribiniu tašku, vertinant ligos progresavimą. Tyrimas parodė, kad ligos trukmė yra trumpesnė ANA+ nei ANA- pacientams, kai EDSS < 4 balai. Laikotarpis nuo ligos pradžios iki tol, kol pacientui nustatomi 4 balai pagal EDSS, yra daug ilgesnis ANA- pacientų, lyginant su ANA+ pacientais. Taigi antinukleariniai antikūnai yra susiję su sunkesniu ligos pasireiškimu, todėl NMOSD pacientams su AQP4 antikūnais ANA gali būti naudojamas kaip prognostinis žymuo [34]. Kiti veiksniai, lemiantys blogesnę ligos prognozę, yra pirmo priepuolio sunkumas, didesnis recidyvų skaičius per pirmuosius dvejus ligos metus, vyresnis amžius ligos pradžioje, sąsajos su kitomis autoimuninėmis ligomis [6]. Dažniausia mirties priežastis yra neurogeninis kvėpavimo nepakankamumas. Mirštamumas per pirmuosius dešimt metų po ligos diagnozavimo siekia 20–25 % [32].

### NMOSD IR COVID-19 INFEKCIJA

Siekiant sumažinti COVID-19 infekcijos plitimą ir užsikrėtimo riziką, sergantieji NMOSD turėtų vykdyti Pasaulio sveikatos organizacijos pateiktas rekomendacijas: laikytis socialinio atstumo, dėvėti kaukes, dažnai plauti rankas su vandeniu ir muilu arba naudoti alkoholinius rankų dezinfekcinius skysčius [35]. Pacientus reikėtų supažindinti su COVID-19 infekcijai būdingais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, kosulys ir dusulys [36]. Pasikartojantys NMOSD recidyvai sunkina ligos eigą, todėl svarbu pacientus skatinti tęsti recidyvų prevencijos terapiją gliukokortikoidais, azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, rituksimabu, tocilizumabu ar ekulizumabu [36, 37]. Jeigu dėl COVID-19 infekcijos sukeltos būklės reikia nutraukti ar atidėti gydymą, galima vartoti vidutinės gliukokortikoidų dozės (pvz., 20 mg prednizolono), siekiant išvengti atkryčių. Vidutinio sunkumo COVID-19 infekcijos patvirtinimas nėra indikacija nutraukti NMOSD gydymą. Gydymo sustabdymas galėtų būti svarstomas tiems pacientams, kurie yra hospitalizuojami dėl sunkios šios infekcijos eigos. Tokiems pacientams galima laikinai sustabdyti NMOSD gydymą ir jį atnaujinti po 4 savaičių arba kai nebebus infekcijos simptomų. Ūmi infekcija gali laikinai pabloginti



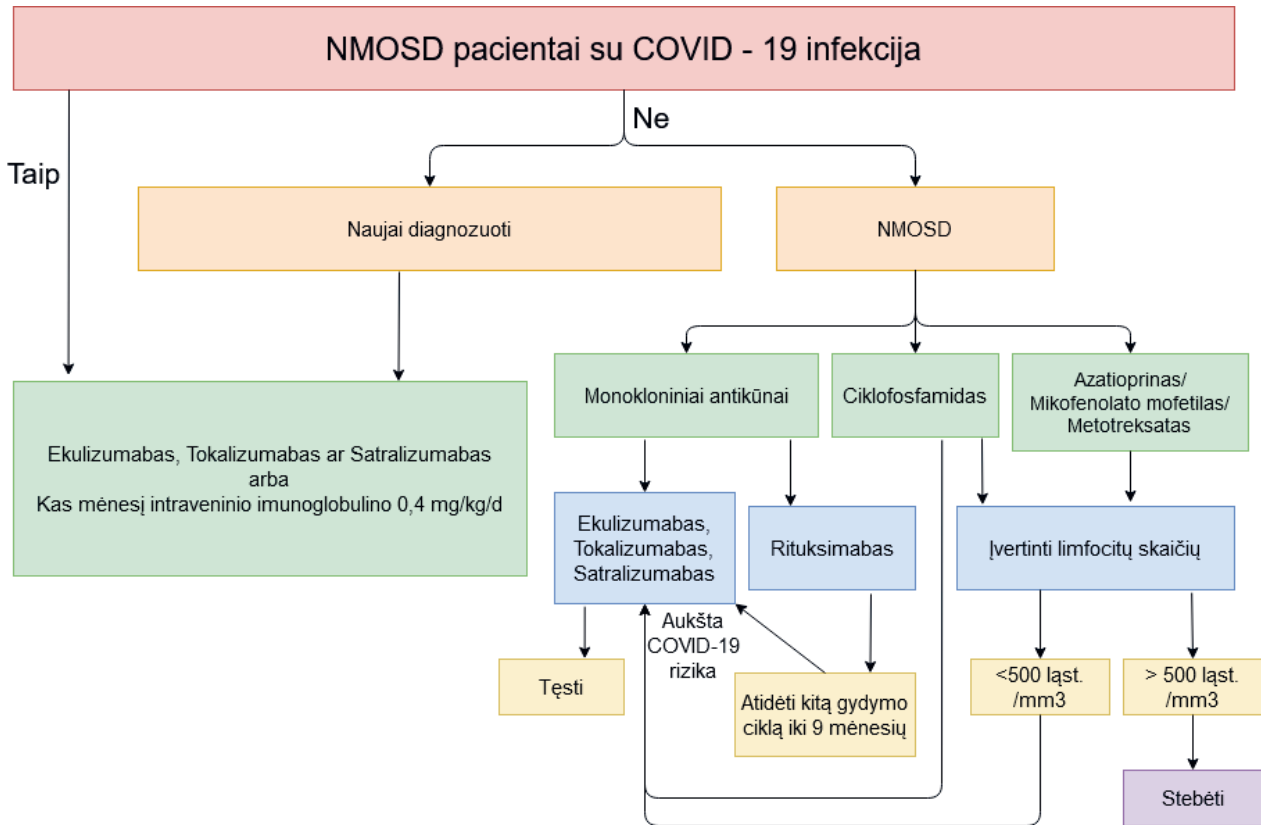
1 pav. NMOSD recidyvų gydymas COVID-19 pandemijos laikotarpiu [40]

NMOSD eiga, sukelti pseudorecidyvą, todėl, prieš pradėdant ūmų ligos atkryčio gydymą, reikėtų įsitikinti, ar tai yra ne COVID-19 infekcijos sukelti trumpalaikiai simptomai [36].

Dėl ilgalaikio palaikomojo gydymo NMOSD pacientai gali būti imunosupresinės būklės. Be to, pastebėta, kad stresinės situacijos pasunkina esamus ligos simptomus ar recidyvus. Šiaurės Kalifornijoje atliktas tyrimas, kurio metu, naudojant klinikinį klausimyną, buvo siekiama nustatyti, ar pacientai, sergantys NMOSD, yra imlesni susirgti COVID-19 infekcija ir kaip pandemijos keliamas stresas paveikė jau esamus neurologinius simptomus. Nors nė vienam iš tirtųjų nebuvo nustatyta COVID-19 infekcija, 12 % NMOSD pacientų pasireiškė esamų neurologinių simptomų pablogėjimas, dar 12 % pacientų nustatyti nauji neurologiniai simptomai. Šie pacientai patvirtino patiriantys daugiau streso nei įprastai ir jautė su stresu susijusius simptomus, tokius kaip nerimas, depresija, nemiga. Aprašytame tyrime iškelta hipotezė, kad pandemijos sukelta nežinomybė ir stresas galėjo turėti įtakos blogėjančioms neurologinėms būklėms, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant patvirtinti šią hipotezę [38]. Kitas tyrimas, kuriuo buvo siekiama nustatyti COVID-19 infekcijos pasireiškimą tarp 149 NMOSD pacientų, atliktas Irane. Remiantis jo rezultatais, nepaisant imuninę sistemą silpninančio gydymo, infekcijos paplitimo dažnis tarp NMOSD pacientų yra beveik toks pats, kaip ir sveikų žmonių populiacijoje. Tačiau NMOSD sergantiems pa-

cientams infekcijos eiga buvo sunkesnė, 60 % iš jų buvo reikalinga hospitalizacija, kai tik 20 % nesergančių gretutinėmis ligomis ir COVID-19 užsikrėtusių žmonių turėjo indikacijų gydymui stacionare. Pastebėta, kad visi hospitalizuoti NMOSD pacientai buvo gydyti rituksimabu [35]. 2020 m. balandžio mėnesį atlikta internetinė 157 pacientų, kuriems diagnozuotas NMOSD, apklausa, siekiant išsiaiškinti COVID-19 paplitimą. 50,3 % apklaustųjų buvo gydomi rituksimabu ir 49,7 % - azatioprinu. COVID-19 infekcija buvo diagnozuota šešiams pacientams, iš kurių dviem taikytas stacionarinis gydymas, abu jie buvo gydyti rituksimabu. Kadangi AQP4-IgG yra svarbus NMOSD patogenezėje, gydymas rituksimabu, lemiantis B ląstelių išsivystymą periferiniame kraujyje, yra veiksmingas mažinant ligos aktyvumą, tačiau susirūpinimą kelia dėl sumažėjusio imunoglobulinų kiekio padidėjusi infekcijos rizika. Remiantis minėtų dviejų tyrimų rezultatais, keliamas klausimas, ar gydymas rituksimabu yra susijęs su sunkesne užsikrėtusiųjų COVID-19 infekcija ligos eiga, tačiau tam patvirtinti reikalingi tolimesni išsamesni tyrimai [39].

2020 m. rugpjūčio mėnesį išspausdintame straipsnyje pateikiami rekomaciniai NMOSD ligos gydymo COVID-19 pandemijos metu algoritmai, pagrįsti kiekvieno vaisto veikimo mechanizmu ir jo poveikiu imuninei sistemai, atsižvelgiant į šiuo metu turimus duomenis, vykdomus tyrimus ir ekspertų išvadas. Tačiau sprendimai dėl gydymo NMOSD pacientams turėtų būti individualizuojami,



2 pav. Pradinis ir palaikomasis NMOSD gydymas COVID-19 pandemijos laikotarpiu [40]

atsižvelgiant į ligos trukmę, eigą ir sunkumą, taip pat į COVID-19 riziką.

1 paveikslėlyje pateiktas NMOSD paūmėjimų gydymo COVID-19 pandemijos metu algoritmas. Pirmo pasirinkimo gydymas, kaip ir įprastai, yra metilprednizolono pulsterapija. Jeigu paūmėjimas yra sunkus arba pirmo pasirinkimo gydymas nėra veiksmingas, tiems pacientams, kuriems stacionarizavimas nėra reikalingas, rekomenduojama taikyti gydymą didelėmis IVIg dozėmis, nes pakaitinės plazmos terapijos procedūros siejamos su ilgesne hospitalizacija, didesne infekcijų ir hemodinaminio nestabilumo rizika.

2 paveikslėlyje pateiktas NMOSD pradinio ir palaikomojo gydymo COVID-19 pandemijos metu algoritmas. Pirmo pasirinkimo pradinis ir palaikomasis sergančiųjų NMOSD gydymas ekulizumabu, tokalizumabu ir satralizumabu yra saugus ir tiems, kuriems patvirtinama COVID-19 infekcija. Kasmėnesinis IVIg skyrimas palaikomajam gydymui gali būti naudingas anti-MOG serotigiamiesiems pacientams. Nerekomenduojama pirmą kartą nustatytam NMOSD gydyti skirti azatiopriną, mikofenolato mofetilį, metotreksatą, rituksimabą ar ciklofosfamidą. Pacientams, kuriems anksčiau skirtas gydymas rituksimabu ir praėjo 9 mėnesiai po vaisto infuzijos, rekomenduojama keisti gydymą, paskiriant vieną iš kitų monokloninių antikūnų. Pandemijos metu gydymas azatioprinu, mikofenolato mofetiliu, metotreksatu gali būti tęsiamas kaip palaikomoji terapija, reguliariai kartojant bendrą kraujo tyrimą. Dozės nustatomos individualiai pagal paciento ligos

sunkumą, limfocitų skaičių. Jei limfocitų kiekis sumažėja iki  $500/\text{mm}^3$  arba, gydant metotreksatu, pasireiškia pneumonitas, taikytą gydymą reikėtų nutraukti ir pradėti skirti monokloninius antikūnus [40].

## IŠVADOS

NMOSD yra reta liga, kurios pasireiškimo rizika priklauso nuo lyties, amžiaus ir geografinės padėties. Ligai patvirtinti yra naudojami 2015 m. diagnostikos kriterijai, kuriais remiantis įvertinami klinikiniai požymiai, MRT radiniai ir AQP4-IgG antikūnai kraujo serume. Ankstyva diagnostika ir gydymas gali sumažinti ilgalaikės negalios ar mirties riziką. Pradiniam ūmių būklių gydymui yra skiriamas metilprednizolonas, o recidyvų prevencijai – imunosupresantai ir monokloniniai antikūnai. Monokloninių antikūnų veiksmingumas ir saugumas įrodytas randomizuotuose klinikiniuose tyrimuose ir prognozuojama, kad ateityje šie vaistai užims reikšmingą vietą, gydant NMOSD. Siekiant pagerinti sergančiųjų gyvenimo kokybę, ne mažiau svarbus yra simptominis gydymas, kineziterapija ir pagalbinės priemonės. COVID-19 pandemijos metu NMOSD pacientai ir juos gydantys gydytojai susiduria su įvairiais sunkumais, susijusiais su ligos kontrole. Gydymas pandemijos metu turėtų būti parenkamas kiekvienam pacientui individualiai, atsižvelgiant į ligos trukmę, eigą, sunkumą bei COVID-19 riziką.



Literatūra

1. Wu Y, Zhong L, Geng J. Neuromyelitis optica spectrum disorder: pathogenesis, treatment, and experimental models. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 27: 412–8. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.002>
2. Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 797. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-8>
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–89. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001729>
4. Huda S, Whittam D, Bhojak M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* 2019; 19: 169–76. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
5. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology* 2021; 96: 59–77.
6. Kim SH, Mealy MA, Levy M, et al. Racial differences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2018; 91: E2089–99. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006574>
7. Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology* 2016; 87: S59–66. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002824>
8. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–7. <https://doi.org/10.1084/jem.20050304>
9. Cobo-Calvo A, Ruiz A, Richard C, et al. Purified IgG from aquaporin-4 neuromyelitis optica spectrum disorder patients alters blood-brain barrier permeability. *PLoS One* 2020; 159: 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238301>
10. Bukhari W, Clarke L, O’Gorman C, et al. The clinical profile of NMOSD in Australia and New Zealand. *J Neurol* 2020; 267: 1431–43. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09716-4>
11. Srikajon J, Siritho S, Ngamsombat C, et al. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* 2018; 4(3): 2055217318791196. <https://doi.org/10.1177/2055217318791196>
12. Rosales D, Kister I. Common and rare manifestations of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0619-4>
13. Li Q, Wang B, Yang J, et al. Painful tonic spasm in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder: prevalence, subtype, and features. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102408. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102408>
14. Kremer L, Mealy M, Jacob A, et al. Brainstem manifestations in neuromyelitis optica: a multicenter study of 258 patients. *Mult Scler J* 2014; 20: 843–7. <https://doi.org/10.1177/1352458513507822>
15. Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: a case report and literature review. *Arch Neurol* 2012; 69: 1355–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.300>
16. Tatekawa H, Sakamoto S, Hori M, et al. Imaging differences between neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis: a multi-institutional study in Japan. *Am J Neuroradiol* 2018; 39: 1239–47. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5663>
17. Cacciaguerra L, Meani A, Mesaros S, et al. Brain and cord imaging features in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Neurol* 2019; 85: 371–84. <https://doi.org/10.1002/ana.25411>
18. Dutra BG, Da Rocha AJ, Nunes RH, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders: spectrum of MR imaging findings and their differential diagnosis. *Radiographics* 2018; 38: 169–93. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170141>
19. Mateo J, Esteban O, Martínez M, et al. The contribution of optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Front Neurol* 2017; 8: 493. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00493>
20. Shi Z, Du Q, Chen H, et al. Effects of immunotherapies and prognostic predictors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a prospective cohort study. *J Neurol* 2020; 267: 913–24. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09649-7>
21. Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders – an update. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.001>
22. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3): 171–354. <https://doi.org/10.1002/jca.21705>
23. Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol* 2020; 350: 577449. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577449>
24. Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44: 102325. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102325>
25. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79: 206–16. <https://doi.org/10.1002/ana.24554>
26. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–79. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.014>
27. Huang W, Wang L, Zhang B, et al. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 246–52. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.009>
28. Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 298–306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30066-1)
29. Holmøy T, Høglund RA, Illes Z, et al. Recent progress in maintenance treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10235-5>
30. Xue T, Yu J, Chen S, et al. Different targets of monoclonal antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis evidenced from randomized controlled trials. *Front Neurol* 2020; 11: 604445. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.604445>

31. Carroll WM, Fujihara K. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2010; 12: 244–55. <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0071-z>
32. Crout TM, Parks LP, Majithia V. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome): an appraisal. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 54. <https://doi.org/10.1007/s11926-016-0599-3>
33. Sherman E, Han MH. Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17: 48. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0378-x>
34. Fan R, Zhang Y, Xu Y, et al. Serum antinuclear antibodies associate with worse prognosis in AQP4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Brain Behav* 2021; 11(1): e01865. <https://doi.org/10.1002/brb3.1865>
35. Salama S, Giovannoni G, Hawkes CH, et al. Changes in patient and physician attitudes resulting from COVID-19 in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 42: 102259. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102259>
36. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, et al. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94: 949–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009507>
37. Carnero Contentti E, Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: a new challenge. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 41: 102097. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102097>
38. Tomczak A, Han MH. The impact of COVID-19 on patients with neuromyelitis optica spectrum disorder; a pilot study. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102347. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102347>
39. Mirmosayyeb O, Vaheb S, Barzegar M, et al. Screening neuromyelitis optica patients for COVID-19 infection. *Autoimmun Rev* 2020; 19(11): 102669. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102669>
40. Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shehata HS, et al. Management strategies of patients with neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic era. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 759–67. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S261753>

J. Čemerkaitė, I. Kaukėnaitė, R. Liutkevičienė

**NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDER: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, AND PROGNOSIS**

**Summary**

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare acute inflammatory disease of the central nervous system (CNS) predominantly affecting the optic nerve and the spinal cord. The main pathogenetic mechanism of NMOSD is the interaction of aquaporin-4 (AQP4), an integral astrocyte plasma membrane protein, and antibodies against aquaporin-4 (AQP4-IgG). The incidence of NMOSD ranges from 0.039 to 0.73 per 100,000 adult population, and the highest incidence estimates are associated with African and Asian ethnicities. The median age at presentation is 32–45 years, the disease affects women more often than men. Clinical manifestations of the disease depend on lesions in those areas of the CNS where AQP4 is most pronounced: spinal cord, optic nerves, dorsal medulla, brainstem, thalamus, and hypothalamus. Initially, NMOSD typically presents with optic neuritis or transverse myelitis, or, less commonly, a combination of both. Diagnosis of NMOSD is based on clinical symptoms, MRI findings, and detection of AQP4-IgG antibodies in serum. All acute attacks should be treated with high-dose intravenous methylprednisolone, i.e., 1 gram per day for three to five consecutive days. Maintenance treatment to prevent NMOSD relapses includes azathioprine, mycophenolate mofetil, and rituximab. Recent results of randomised clinical trials with monoclonal antibodies such as inebilizumab, satralizumab, tocilizumab, and eculizumab have proved their efficacy and safety in maintenance treatment of NMOSD. Factors leading to a worse prognosis include the severity of the first attack, higher number of relapses in the first two years, older age at the disease onset, and association with other autoimmune disorders. The overall 10-year mortality after diagnosis is 20–25%. Challenges in treating NMOSD during the COVID-19 pandemic include clinical relapses, susceptibility to infection, and disease management during this critical period.

**Keywords:** neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD, demyelinating diseases of the central nervous system, aquaporin-4 (AQP4), AQP4-IgG, diagnostic criteria.

Gauta:  
2020 12 29

Priimta spaudai:  
2021 02 16