

Beata Zakrzewska-Pniewska, Halina Bartosik-Psujek, Waldemar Broła, Alicja Kalinowska, Alina Kułakowska, Dagmara Mirowska-Guzel, Mariusz Stasiołek, Sławomir Wawrzyniak, Monika Adamczyk-Sowa

Stanowisko Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego dotyczące zasad diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

Grupa robocza ekspertów Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego opracowała stanowisko na temat zasad diagnostyki i leczenia chorób ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD).

Ustalenia powstały w oparciu o opinie ekspertów i dane uzyskane z piśmiennictwa do dnia 1.09.2022r.

Wprowadzenie

Choroby z kręgu zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. *neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) to rzadkie autoimmunologiczne schorzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzujące się zapalną demielinizacją, utratą aksonów oraz astrocytopatią, które prowadzą do powstania patologicznych ognisk w obrębie nerwów wzrokowych, mózgu i rdzenia kręgowego. U części chorych (do 80%) stwierdza się w surowicy krwi przeciwciała przeciwko akwaporynie 4 (AQP4-IgG, ang. *antibodies to aquaporin-4*), które są swoistym biomarkerem diagnostycznym. W 2015 roku zaproponowano obowiązujące do dziś kryteria diagnostyczne NMOSD (**tabela 1**). U części chorych o fenotypie NMOSD - seronegatywnych dla AQP4-IgG – występują w surowicy przeciwciała przeciwko mielinowemu białku oligodendrocytów (MOG-Ab, ang. *antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein*).

Mimo zdefiniowanych kryteriów diagnostycznych, w praktyce klinicznej wczesne i prawidłowe rozpoznanie chorób z kręgu NMOSD pozostaje trudne. Stworzenie aktualnych zasad immunoterapii jest zatem pilną koniecznością, gdyż pojawiły się w ostatnich latach nowe cząsteczki mogące potencjalnie zmienić rokowanie w NMOSD. Szczególne trudności diagnostyczne sprawiają pacjenci seronegatywni wymagający przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej, która również bywa skomplikowana z uwagi na brak biomarkerów diagnostycznych pozwalających na różnicowanie heterogennych schorzeń o wspólnym fenotypie NMOSD.

Nasze rekomendacje stanowią podsumowanie doświadczeń zespołu zajmującego się stwardnieniem rozsianym (SM) i NMOSD pracującego w ramach Sekcji Stwardnienia Rozsianego i Neuroimmunologii Polskiego Towarzystwa Neurologicznego.

Diagnostyka NMOSD

NMOSD należy podejrzewać stwierdzając kliniczne cechy zajęcia co najmniej jednej ze struktur: nerwu wzrokowego, rdzenia kręgowego, pola najdalszego (*area postrema*), pnia mózgu lub międzymózgowia.

1. Podstawą rozpoznania jest spełnienie kryteriów diagnostycznych zaproponowanych przez Międzynarodowy Panel Ekspertów pod przewodnictwem Wingerchuka (2015) – **tabela 1**.
2. Postępowanie różni się w zależności od serostatusu AQP4-IgG. W populacji pacjentów, u których nie potwierdzono obecności AQP4-IgG, tzw. seronegatywnych lub o nieznanym serostatusie niezbędne jest spełnienie łącznie kryteriów klinicznych i radiologicznych (typowy obraz w MRI rdzenia kręgowego i/lub mózgowia).
3. W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim wykluczyć SM oraz choroby o podobnym obrazie klinicznym.
4. Chorzy z podejrzeniem NMOSD powinni być diagnozowani w ośrodku mającym doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób demielinizacyjno-zapalnych OUN.

Diagnostyka serologiczna NMOSD

1. U pacjentów z objawami sugerującymi NMOSD należy oznaczyć miano AQP4-IgG w surowicy. Wyniki negatywne mogą dotyczyć przypadków o fenotypie NMOSD, lecz o innym patomechanizmie (inny, niezidentyfikowany typ przeciwciał) lub być związane z niską czułością stosowanych metod diagnostycznych. Rekomendowanymi metodami diagnostycznymi są metody komórkowe (*cell-based assays*, CBA). Mniej czułe są metody ELISA: wynik dodatni testu ELISA nie wymaga potwierdzenia; wynik ujemny testu ELISA należy zweryfikować testem CBA.
2. Celem uniknięcia wyników fałszywie negatywnych, badania serologiczne należy przeprowadzać u chorych przed rozpoczęciem leczenia glikokortykosteroidami i przed rozpoczęciem wymian osocza. Spełnienie tego warunku nie powinno jednak opóźniać leczenia. W przypadku braku możliwości wykonania badań serologicznych przed rozpoczęciem leczenia, należy zabezpieczyć materiał do badań.
3. W przypadku negatywnego wyniku testu serologicznego w kierunku obecności AQP4-IgG u pacjenta z typowymi objawami NMOSD, badanie należy powtórzyć po upływie 3-6 miesięcy od pierwszego oznaczenia.
4. W przypadku wystąpienia objawów sugerujących NMOSD, takich jak zapalenie n. wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego czy zespół z uszkodzenia pola najdalszego u chorych z pewnym rozpoznaniem choroby układowej (np. toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena) zalecane jest wykonanie oznaczenia AQP4-IgG w surowicy.
5. U chorych z symptomatologią typową dla NMOSD, ale z wynikami badań obrazowych (MR) sugerującymi stwardnienie rozlane, należy przeprowadzić kompleksową diagnostykę różnicową.
6. U pacjentów z symptomatologią sugerującą NMOSD, u których nie stwierdza się przy użyciu testów CBA obecności przeciwciał AQP4-IgG należy oznaczyć miano przeciwciał MOG-Ab w surowicy (metodą CBA).
7. Chorobę z obecnością MOG-Ab (MOGAD, ang. *MOG-associated disease*) rozpoznaje

się na podstawie kryteriów opracowanych przez Jariusza i wsp. (2018). Rozpoznanie MOGAD powinno być rozważane u chorych z symptomatologią zbliżoną do spektrum NMO (zapalenie n. wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie pnia mózgu lub zapalenie mózgu), u których nie stwierdzono obecności AQP4-IgG – **rycina 1**.

Diagnostyka neuroobrazowa (MR) NMOSD

1. Badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR) w NMOSD powinno opierać się na standardowym protokole, stosowanym zarówno w procesie diagnostycznym, jak i w celu kontroli przebiegu i aktywności choroby. Obowiązującymi kryteriami są kryteria diagnostyczne opublikowane w 2015 r.- **tabela 1**.
2. W celu różnicowania pomiędzy NMOSD i SM zaleca się wykonanie MR mózgowia przed i po podaniu kontrastu. Niezbędne jest stosowanie aparatury co najmniej 1,5 T.
3. U pacjentów z podejrzeniem NMOSD należy wykonać badanie MR rdzenia kręgowego przed i po podaniu kontrastu, obejmujące co najmniej dwa odcinki rdzenia kręgowego (szyjny i piersiowy). Często u chorych w ostrej fazie choroby stwierdza się obecność typowych dla NMOSD zmian polegających na długo-segmentowym (co najmniej 3 segmenty) zajęciu rdzenia – LETM (ang. *longitudinally extensive transverse myelitis*). W przypadku obecności zmian krótko-segmentowych, czyli obejmujących mniej niż 3 segmenty rdzenia (krótko-segmentowe zapalenie rdzenia kręgowego, STM- ang. *short-segment myelitis*), i prawidłowym bądź nie spełniającym kryteriów rozpoznania SM obrazie MR mózgowia należy wykonać test w kierunku obecności AQP4-IgG oraz rozważyć kontrolne badanie MR rdzenia kręgowego.
4. U pacjentów z zapaleniem nerwu wzrokowego i podejrzeniem NMOSD należy rozważyć wykonanie badania MR oczodołów. Typowe dla rozpoznania NMOSD w MR jest jednoczesne obustronne zajęcie n. wzrokowych, zmiany rozległe (z zajęciem więcej niż połowy długości nerwu), dominujące w tylnej części n. wzrokowego i/lub zajmujące skrzyżowanie n. wzrokowego.

Zalecenia dotyczące leczenia rzutu

1. W przypadku rzutu NMOSD zaleca się stosowanie wlewów dożylnych metyloprednizolonu (1g dziennie przez 3-5 dni, czasami do 7 dni) lub wykonanie wymiany osocza (PLEX).
2. Sterydoterapia powinna być kontynuowana w postaci doustnej ze stopniową redukcją dawki, przez 2 - 8 tygodni, w zależności od ciężkości rzutu.
3. W przypadku ciężkiego rzutu zalecane jest wykonanie PLEX jako leczenie pierwszego wyboru. Plazmaferezy stosuje się również przy braku odpowiedzi na wlewy dożylnie metyloprednizolonu.
4. Można także rozważyć podawanie dożylnych wlewów immunoglobulin poliwalentnych.

Zalecenia dotyczące przewlekłego leczenia immunosupresyjnego (IST ang. immunosuppressive therapy)

Uwaga: poniższe zalecenia nie dotyczą choroby z obecnością przeciwciał przeciw MOG (MOGAD).

1. Po rozpoznaniu NMOSD zalecane jest **jak najwcześniejsze rozpoczęcie przewlekłego leczenia**, które ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia rzutu choroby, gdyż w NMOSD każdy rzut wiąże się z dużym ryzykiem nieodwracalnego deficytu neurologicznego.
2. Zalecane rodzaje immunoterapii w NMOSD:
 - 2.1. Leki stosowane w seropozytywnym i seronegatywnym NMOSD:
 - nieselektywne leki immunosupresyjne (IS), takie jak:
 - **azatiopryna (AZA)** ,
 - **mykofenolan mofetylu (MMF)**,
 - długoterminowo **glikokortykosteroidy** doustnie bądź terapię łączone: IS + glikokortykosteroidy doustnie.

- przeciwciało monoklonalne: **rytuksymab** w cyklicznych wlewach dożylnych, także w terapii skojarzonej.

2.2. Leki stosowane w seropozytywnym NMOSD:

Poniższe przeciwciała monoklonalne wykazują wysoką skuteczność w leczeniu seropozytywnego NMOSD; mogą być również stosowane jako leki pierwszego wyboru:

- **ekulizumab**: podawany dożylnie w monoterapii
- **inebilizumab**: podawany dożylnie w monoterapii
- **satralizumab**: podawany podskórnie; można stosować w monoterapii lub jako terapię łączoną z innymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak glikokortykosteroidy, AZA czy MMF.

Monitorowanie leczenia NMOSD

U chorych leczonych przewlekłe zaleca się monitorowanie skuteczności terapii za pomocą oceny klinicznej (ocena występowania rzutów, progresji niepełnosprawności) oraz okresowego wykonywania badań MR mózgowia i/lub rdzenia kręgowego z częstością zależną od stanu klinicznego.

Szczególne sytuacje chorych z NMOSD

U kobiet z NMOSD w ciąży i karmiących piersią w przypadku wystąpienia rzutu zaleca się podawanie dożylnie metyloprednizolonu we wlewach (w ciąży począwszy od II trymestru); Akceptowane jest, w uzasadnionych przypadkach, stosowanie długoterminowo glikokortykosteroidów doustnie. W przypadku wystąpienia ciężkiego rzutu w ciąży można również rozważyć wykonywanie PLEX. W ciąży można także stosować dożylnie wlewy immunoglobulin poliwalentnych.

Wybrane pozycje piśmiennictwa:

1. Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, Planchon SM, Matiello M, Mealy MA, Goodman A. On-behalf of the Guthy-Jackson Foundation NMO International Clinical Consortium. **Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders.** *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):1786-1801. doi: 10.1007/s00415-021-10783-4.
2. Carnero Contentti E, Rojas JI, Cristiano E, Marques VD, Flores-Rivera J, Lana-Peixoto M, Navas C, Papais-Alvarenga R, Sato DK, Soto de Castillo I, Correale J. **Latin American consensus recommendations for management and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders in clinical practice.** *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Oct;45:102428. doi: 10.1016/j.msard.2020.102428. Epub 2020 Jul 29. Erratum in: *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Jul;52:103026. PMID: 32763842.
3. Costello F. **Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders.** *Continuum (Minneap Minn).* 2022 Aug 1;28(4):1131-1170. doi: 10.1212/CON.0000000000001168. PMID: 35938660.
4. Jasiak-Zatońska M., Michalak S., Kozubski W., Kalinowska-Łyszczarz A. **Pułapki diagnostyczne w chorobach z kręgu neuromyelitis optica.** *Aktualn Neurol* 2021, 21 (3), p. 143–154. DOI: 10.15557/AN.2021.0019
5. Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, Fujihara K, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel 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 Neuroinflammation.* 2018 May 3;15(1):134. doi: 10.1186/s12974-018-1144-2.
6. Juryńczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, Asgari N, Barnes D, Boggild M, Chaudhuri A, D'hooghe M, Evangelou N, Geraldes R, Illes Z, Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Levy M, Marignier R, McGuigan C, Murray K, Nakashima I, Pandit L, Paul F, Pittock S, Selmaj K, de Sèze J, Siva A, Tanasescu R, Vukusic S, Wingerchuk D, Wren D, Leite I, Palace J. **Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes.** *J Neurol.* 2016 Jan;263(1):140-9. doi: 10.1007/s00415-015-7952-8. Epub 2015 Nov 3.
7. Solomon JM, Paul F, Chien C, Oh J, Rotstein DL. **A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 May 9;14:17562864211014389. doi: 10.1177/17562864211014389
8. 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 Jul 14;85(2):177-89. doi: 10.1212/WNL.0000000000001729. Epub 2015 Jun 19.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne NMOSD (wg Wingerchucka i wsp., 2015)

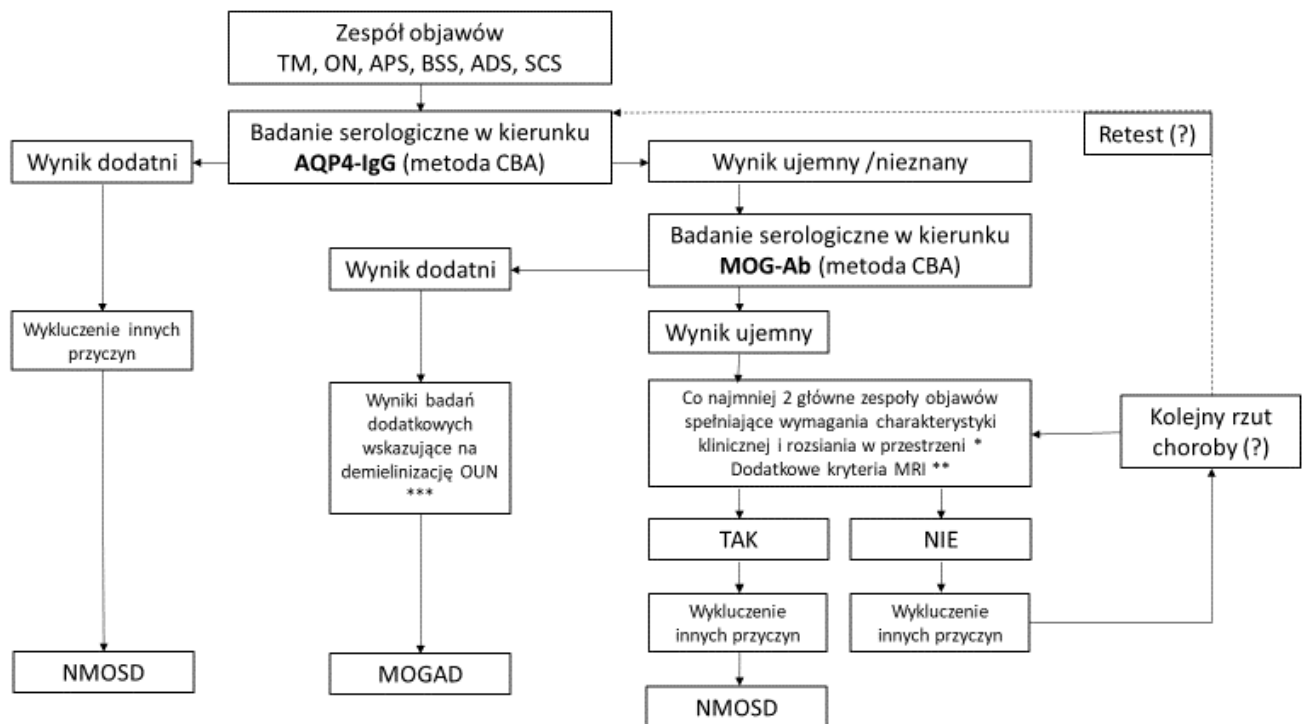
Choroba z kręgu NMO/spektrum NMO (NMOsd)		Główne zespoły objawów klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie nerwów wzrokowych (ON); • ostre zapalenie rdzenia kręgowego; • zespół uszkodzenia pola najdalszego (area postrema): epizod czkawkki lub nudności z wymiotami, którego nie można inaczej wyjaśnić; • ostry zespół uszkodzenia pnia mózgu; • narkolepsja lub ostry zespół uszkodzenia międzymózgowia (żarłoczność, senność, hipotermia) z typowymi dla NMOsd zmianami w MRI; • objawowy zespół półkulowy z typowymi dla NMOsd zmianami w MRI mózgowia.
NMOsd AQP4-IgG (+)	NMOsd AQP4-IgG (-)	
1) ≥ 1 z 6 typowych głównych zespołów objawów; 2) seropozytywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą (rekomendowana metoda to CBA); 3) wykluczenie innych chorób.	1) ≥ 2 główne zespoły objawów, które są wynikiem 1 lub więcej epizodów (rzutów) oraz spełnione są następujące warunki: a) ≥ 1 główny zespół objawów musi być następujący: zapalenie nerwów wzrokowych, ostre zapalenie rdzenia kręgowego z podłużnie szerzącymi się poprzecznymi zmianami zapalnymi (LETM) lub zespół uszkodzenia pola najdalszego; b) rozsianie w przestrzeni (≥ 2 różne główne zespoły objawów) c) spełnione dodatkowe kryteria MRI; 2) seronegatywność w zakresie AQP4-IgG stwierdzona najlepszą dostępną metodą lub brak możliwości oznaczenia AQP4-IgG; 3) wykluczenie innych chorób.	Dodatkowe kryteria MRI dla NMOsd AQP4-IgG (-) <ul style="list-style-type: none"> • ON: (a) bez zmian lub tylko niespecyficzne zmiany w istocie białej; lub (b) zmiany T2-hiperint. w nerwach wzrokowych lub T1-Gd (+) obejmujące $>1/2$ długości nerwu wzrokowego albo skrzyżowanie wzrokowe; • ostre LETM: śródrdzeniowa zmiana ≥ 3 sąsiednie segmenty (LETM) lub atrofia rdzenia kręgowego ≥ 3 sąsiednie segmenty u pacjentów z zapaleniem rdzenia w wywiadzie; • zespół uszkodzenia pola najdalszego: zmiana w grzbietowej części rdzenia przedłużonego lub w area postrema; • ostry zespół uszkodzenia pnia mózgu: zmiana w pniu mózgu okolicyściółkowo.

Wingerchuk, D.M., et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177-189.

Rycina 1. Algorytm diagnostyczny NMOSD

a) diagram b) wyjaśnienie (rozwińcie) zastosowanych w diagramie skrótów

a)



b)

Skróty:

- ON – *optic neuritis*, zapalenie nerwu wzrokowego
- TM - *transverse myelitis*, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego,
- LETM – *longitudinally extensive transverse myelitis*, podłużne rozległe zapalenie rdzenia kręgowego
- APS – *area postrema syndrome*, zespół pola najdalszego
- BSS – *brainstem syndrome*, zespół pniowy
- ADS – *acute diencephalic syndrome*, ostry zespół zajęcia międzymózgowia z typowymi dla NMOSD zmianami MRI
- SCS – *symptomatic cerebral syndrome*, zespół mózgowy z typowymi dla NMOSD zmianami MRI
- AQP4-IgG – przeciwciała przeciwko akwaporynie 4
- MOG-Ab – przeciwciała przeciwko mielinowemu białku oligodendrocytów (MOG)
- MOGAD – *MOG associated disease*, choroba z obecnością przeciwciał anty-MOG

(*) Co najmniej 2 główne zespoły objawów występujące jako wynik co najmniej jednego zaostrzenia klinicznego; co najmniej 1 podstawową prezentacją kliniczną musi być ON, TM z LETM, lub APS; rozsiew w przestrzeni oznacza wystąpienie 2 lub więcej różnych głównych zespołów objawów

(**) Zgodnie z Tabelą 1

(***) wyniki badań MRI lub elektrofizjologicznych (VEP u pacjentów z izolowanym ON) zgodne z procesem demielinizacyjnym OUN