

ЗАБОЛЯВАНИЯ ОТ СПЕКТЪРА НА ОПТИЧНИЯ НЕВРОМИЕЛИТ

КЛИНИЧЕН ПРЕГЛЕД И ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

ЗАБОЛЯВАНИЯТА ОТ СПЕКТЪРА НА ОПТИЧНИЯ НЕВРОМИЕЛИТ засягат пациенти предимно в млада и зряла възраст. Най-често протичат с увреждане на очния нерв/нерви и гръбначния мозък, с клиничната изява на затруднена до невъзможна самостоятелна походка или слабост в четирите крайника, сетивни, тазово-резервоарни и зрителни нарушения до степен на слепота. Aquaporin-4 (AQP4-IgG) играе основна роля в патогенезата, като съществуват демографски, клинични и прогностични разлики при пациентите, които са положителни за AQP4-IgG спрямо тези, които са отрицателни. Заболяването протича на пристъпи, които често остават траен неврологичен дефицит, особено ако останат нелекувани или терапията е започната несвоевременно. След всеки пристъп инвалидизацията се увеличава и в нелекуваните случаи прогнозата по отношение 5-годишната преживяемост е лоша. Поради тази причина от първостепенно значение е започването на ранно лечение както на пристъпите, така и на заболяването в дългосрочен план. Дългосрочната терапия цели да модифицира хода на болестта като доведе до намаляване и задържане инвалидизацията на пациентите. Към настоящия етап медикаментите, показали добър профил на ефикасност и безопасност в рандомизирани контролирани проучвания и разрешени от FDA и EMA за модифициращо хода на болестта лечение на AQP4-IgG-серопозитивни пациенти със заболявания от спектъра на оптичния невромиелит, са моноклоналните антитела eculizumab, inebilizumab и satralizumab.



г-р **Николина Семерджиева, гм^{1,2}**

¹МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София

²Медицински факултет, МУ-София

Ключови думи:

заболявания от спектъра на оптичния невромиелит, клинични характеристики, лечение

Оптичният невромиелит (ОНМ) е възпалително демиелинизиращо заболяване на централната нервна система (ЦНС), характеризиращо се с лезии, засягащи предимно оптичния нерв и гръбначния мозък. Заболяването е рядко – около 1% от демиелинизиращите заболявания на ЦНС. Най-високи заболяемост и болестност са отчетени в Афро-карибския регион, а най-ниски – в Австралия и Нова Зеландия^[1].

Първоначално се е считало, че ОНМ е монофазно нарушение, което протича клинично като спонтанен двустранен или едностранен оптичен неврит и трансверзален миелит, но

вече е известно, че типичният ход на заболяването е рецидивираш^[2]. Засяга предимно пациенти във възрастта 30-39 години. В около 15-20% заболяването дебютира в детска възраст и при възрастни над 65 години. Женският пол е по-често засегнат, като съотношението жени: мъже е 3-10:1^[1]. Пристъпите се характеризират с умерено тежко до тежко клинично протичане, като често след пристъп възстановяването е непълно, с остатъчна неврологична симптоматика. Заболяването може да доведе до значителна инвалидизация, свързана основно със силно затруднена до невъзможна са-

мостоятелна походка и зрителни нарушения, стигащи до слепота^[2].

Терминът „спектр на оптичен невромиелит“ е предложен за първи път от *Wingerchuk* през 2007 г. и включва класическия ОНМ, парциални форми на невромиелит – рекурентен изолиран ОН, остър трансверзален миелит, рекурентен миелит, билатерален ОН, ОНМ със стволова лезия (остър демиелинизиращ енцефаломиелит – ОДЕМ/аквапорин-4 – AQP4-регион), педиатричен ОНМ, мозъчно-стволов ОНМ (при хипоталамични или периаквадуктални лезии, протичащ със злокачествено хълцане или повръщане), миастения

гравис AQP-4 антитела, ОНМ асоцииран със системни болести (системен лупус, синдром на Sjögren) и азиатска оптикоспинална МС. Според международния консенсус от 2015 г. AQP4-серопозитивните ЗСОНМ се приемат за различна фенотипна изява на едно заболяване^[3].

Както ОНМ, така и ЗСОНМ са свързани с наличието на аквапорин 4-имуноглобулин G (AQP4-IgG), който съществува при приблизително 80–90% от пациентите с ОНМ и при повече от половината пациенти със ЗСОНМ. AQP4-IgG селективно се насочва към аквапорин-4 преобладаващия протеин на водния канал, широко експресиран в астроцитите, иницира комплемент-зависима цитотоксичност, причинявайки инфилтрация на гранулоцити, еозинофили и лимфоцити, което води до увреждане на аксоните и миелина^[3,4]. За разлика от множествената склероза (МС) при ЗСОНМ първоначално се увреждат астроцитите, а след това настъпва увреда на олигодендроцитите, последвана от демиелинизация и загуба на неврони. Това нарежда ЗСОНМ в групата на каналопатиите^[4]. AQP4-IgG серонегативните ОНМ имат някои демографски, клинични и прогностични характеристики, различни от AQP4-IgG серопозитивните ОНМ, като при част от тях се откриват антитела срещу миелин-олигодендроцитния гликопротеин (MOG)^[3].

Патогенеза

Патогенезата на заболяването е свързана предимно с хуморалния В-клетъчен имуен отговор, тригериран основно от експресията на AQP4-IgG^[4]. Въпреки това полиморфонуклеарната инфилтрация в ЦНС

е важна характеристика на активното заболяване и е характерна за Th17-медирана патология, съответно Т-клетъчният аутоимунитет може също да играе роля. Интерлевкин-6 (IL-6) е плейотропен цитокин, който е значително повишен в серума и ликвора на пациенти със ЗСОНМ. Предполага се, че IL-6 може да оказва различни ефекти по отношение патогенезата на ЗСОНМ, като води до стимулиране производството на антитела срещу аквапорин-4, нарушаване целостта и функционалността на кръвно-мозъчната бариера и повишаване провъзпалителната диференциация и активране на Т-лимфоцитите^[5].

Диагностични критерии и диференциална диагноза

За поставяне на диагноза AQP4-серопозитивно ЗСОНМ (Международен консенсус за ЗСОНМ, Neurology, 2015 г.) е необходимо наличието на поне един от по-долу изброените клинични критерии, положителен тест за AQP4-IgG с възможно най-добрата налична методика (по възможност клетъчно-базиран тест) и изключване на други алтернативни диагнози (саркоидоза, неопластично/паранеопластично заболяване, съдово заболяване, инфекция)^[6].

Основни клинични критерии:

1. Оптичен неврит.
2. Остър миелит.
3. Синдром на area postrema (пристъпи на хълцане, гагене и повръщане).
4. Симптоматична нарколепсия или

остър диенцефален клиничен синдром със ЗСОНМ типични диенцефални лезии при магнитно-резонансна томография (МРТ) на главен мозък.

5. Остър синдром на мозъчния ствол.
6. Симптоматичен церебрален синдром с типични за ЗСОНМ лезии в бялото мозъчно вещество на МРТ.

Ако серологичното изследване е отрицателно или серологичният статус е неизвестен, диагнозата изисква наличието на поне два основни клинични критерия – оптичен неврит, наличие на допълнителни критерии от образните (МРТ) изследвания и изключване на други алтернативни диагнози.

Образните (МРТ) критерии включват:

1. За оптичен неврит – нормално оброчно изследване или неспецифични лезии в бялото мозъчно вещество, или T2-хиперинтензни лезии, или T1-гадолиний усилен лезии, обхващащи над 1/2 от дължината на зрителния нерв или ангажиращи chiasma opticum.
2. За остър трансверзален миелит – асоциирани интрамедуларни лезии (или фокална гърбначно-мозъчна атрофия след прекаран миелит), обхващащи три или повече последователни сегмента на гърбначния мозък при клиника, съответстваща на остър миелит.
3. За синдром на area postrema – лезии в областта на area postrema (дорзалната част на продълговатия мозък).
4. За остър мозъчно-стволов синдром – перипендими стволони лезии.

Атипичните симптоми, които изключват вероятността за ЗСОНМ, са:

1. Прогресивен ход на заболяването (да се изключи МС).
2. Атипична продължителност от началото на пристъпа до неговата максимална клинична изява – под четири часа (да се изключи мозъчен инсулт) или над четири седмици (да се изключи неоплазма или саркоидоза).
3. Парциален трансверзален миелит (да се изключи МС).
4. Наличие на олигоклонални ивици при ликворна електрофореза (да се изключи МС).
5. Кортикални лезии на МРТ, както и МРТ лезии, ангажиращи пог три сегмента или локализиращи предимно в периферната част на гръбначния мозък^[6].

При част от пациентите могат да се позитивират неспецифични антители, напр. антинуклеарни, анти-двойноверижни ДНК антители, анти-Ро, анти-La. Освен това един на 4^{ма} болни със ЗСОНМ може да страда и от друго аутоимунно заболяване^[3,6]. Ливорът обикновено показва лека до умерено изразена смесена плеоцитоза, като за разлика от МС при болните от ЗСОНМ не е характерна олигоклонална ликворна електрофореза. Други допълнителни изследвания, допринасящи в диференциално-диагностичен план, включват зрителни предизвикани потенциали, оптична кохерентна томография, нива на вит. В12 и др.^[3].

Диференциална диагноза трябва да се направи на първо място с МС, както и със саркоидоза, неоплазми и хронични инфекции^[3,6].

Клинична картина

Клиничната картина за ЗСОНМ в около 90% протича по формата на пристъпи със симптоми от засягане на една или няколко области на ЦНС, с пълно или частично обратно развитие на неврологичната симптоматика след преминаване на пристъпа, последвани от периоди на ремисия. Обикновено при пристъпния ход на заболяването пристъпите са свързани с развитието на оптичен неврит и/или остър миелит, докато монофазният ход по-често се свързва с едновременно засягане на зрителния нерв и миелона. Прогресивният курс изглежда изключително необичаен^[7].

Симптомите по време на пристъп от страна на зрителния нерв (едностранно или двустранно засягане) включват замъглено зрение до липса на такова в едното или в двете очи; нарушение на цветното зрение и възприемането на контраста; болка – най-често се усеща дълбоко орбитално и се засилва при движение. Двустранният неврит на зрителния нерв е силно предиктивен за ЗСОНМ^[8].

Симптомите от страна на засягане на гръбначния мозък (остър трансверзален миелит) са мускулна слабост – пареза до пареза в крайниците (долните или и четирите крайника) в зависимост от нивото на увреда; изтръпване или други сетивни нарушения; загуба на повърхностна телесна сетивност от определено ниво дистално; болка във врата, гърба и/или в крайниците; загуба на контрол при уриниране и дефекация или ретенция с трудно до невъзможно изпразване на пикочния мехур; спастичитет; болезнени тонични спазми в засегнатите крайници с промяна в позата^[5,7]. При висока шийна локализация има опасност от смъртен изход поради потискане на дишането

или поради вторични инфекции и/или тромбоемболизъм, свързани със залежаване на пациента. В над 33% от пациентите, които дебютират с остър трансверзален миелит, имат значително увреждане при над 2 години проследяване, а 23% остават приковани към инвалиден стол след около 6 години^[9]. След пристъп с остър миелит около 50% от AQP4-IgG серопозитивните пациенти имат риск да развият последващ пристъп в рамките на 12 месеца^[10].

При синдрома на *area postrema* се установява неконтролирано и трудно за повлияване гадене и повръщане, както и хълцане^[7]. Синдромът на *area postrema* е първоначална изява на ЗСОНМ в около 12%^[11]. При диенцефално засягане се развива нарколепсия с ексцесивна сънливост, ендокринни нарушения, хипо/хипертермия и др.^[12].

При засягане на мозъчния ствол, към синдрома на *area postrema* може да се добавят парези на краниалните нерви, напр. очевдигателни нарушения (двойно виждане, страбизъм), нистагъм или загуба на слух, загуба на обоняние и т.н. В тежките случаи може да се стигне до летален изход поради засягане на дихателния център^[13].

В около 60% се установяват неспецифични церебрални симптоми – непредизвикана умора, депресия, обърканост до енцефалопатия, симптоматична епилепсия, хемипарези. Установява се покачваща се честота на когнитивните нарушения^[7].

Болката е един от силно инвалидизиращите симптоми. Тя е невропатна – много силна, трудно повлияваща се от лечение, често води до безсъние и изтощение на болните^[13].

Ранното поставяне на диагнозата и ранното лечение са от решаващо значение, тъй като всеки нов прис-

търп на заболяването е свързан с прогресивно и необратимо влошаване на състоянието. Без лечение около половината от пациентите със ЗСОНМ биха били слепи и/или приковани към инвалиден стол, а около 1/3 биха имали летален изход в рамките на 5 години от изявата на първия пристъп^[5,8]. Смъртността при пациентите със ЗСОНМ варира между 9% и 32% в зависимост от възрастта, честотата на пристъпите и степента на възстановяване след тях. Най-честата причина за смърт е респираторна инфекция, последвана от респираторна недостатъчност вследствие на цервикален миелит^[1,9].

Лечение

Първа линия на лечение при третиране на пристъпите на ЗСОНМ е терапията с кортикостероид във високи дози – интравенозно приложение на метилпреднизолон (IVMP) в доза 1000 mg/дневно в продължение на 3-7 дни (един или два курса), последвано от приложение на перорални кортикостероиди в намаляваща доза. IVMP, започнат в рамките на 5 дни от началото на оптичен неврит, способства пълното възстановяване на зрителната острота за разлика от започването му по-късно^[14].

Ако стероидното лечение се окаже неефективно, може да се приложи терапевтична плазмафереза (PLEX) през ден в продължение на 2 седмици (1,5 L обем, 5–7 терапевтични курса). PLEX може също да се прилага като първа линия терапия или едновременно с IVMP в тежки случаи. Времето от началото на пристъпа до приложението на PLEX е стабилен предиктор за степента на ремисия^[15].

При слабо повлияване симптомите на пристъпа от IVMP и/или PLEX, може да се приложи интравенозно

таблица 1

ИМУНОМОДУЛИРАЩА/ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЯ ПРИ ЗСОНМ

Медикаменти за дългосрочно лечение на ЗСОНМ:

Конвенционални имunosупресори	Кортикостероиди Azathioprine (AZA) Mycophenolate mofetil (MMF) Methotrexate Cyclosporine A Tacrolimus Mitoxantrone
Медикаменти, изчерпващи В-клетките	Rituximab Inebilizumab
Медикаменти, блокиращи Interleukin-6	Tocilizumab Satralizumab
Медикаменти, блокиращи комплемент	Eculizumab

лечение с имуноглобулин-G (IVIG)^[16].

Симптоматичната терапия включва лечение на болката, включително болезнени тонични спазми (най-често с carbamazepine), на спастичитета, тазово-резервоарните нарушения, депресията, умората, профилатика на дълбоки венозни тромбози, инфекции и други хронични усложнения^[14].

В дългосрочен план за превенция на пристъпите на ЗСОНМ и последващата инвалидизация е необходимо провеждането на имуномодулираща/имunosупресивна терапия (Табл. 1), която трябва да започне при поставянето на диагнозата, в най-добрия случай след първия пристъп^[16]. Трябва да се има предвид, че част от медикаментите, модифициращи хода на болестта при МС, като бета-интерферони, fingolimod и natalizumab, са неефективни или могат да влошат протичането на ЗСОНМ^[7].

От FDA и EMA са одобрени три медикаменти – хуманизиран моноклонални антители, за лечение на AQP4-IgG серопозитивни пациенти със ЗСОНМ – Soliris (eculizumab), Uplizna (inebilizumab) и Enspryng (satralizumab). Лекарствата, използвани „off label”

за дългосрочно лечение, включват *Rituximab*, *Mycophenolate mofetil (MMF)*, *Azathioprine (AZA)*, *Prednisone/Prednisolone* и *Methotrexate*^[14].

Пероралните кортикостероиди – Prednisolone в доза 5-10 mg/ден или Prednisone 30 mg/ден, са често използвани особено в комбинация с имunosупресорите MMF или AZA, като комбинираната терапия е по-ефективна спрямо самостоятелното приложение на MMF или AZA. Кортикостероидите се прилагат и докато MMF/AZA достигнат необходимия имunosупресивен ефект. Продължителното стероидно лечение се свързва с редица нежелани ефекти – метаболитни, остеопоротични, гастроинтестинални нарушения и др.^[17]

AZA в дневна доза 2–3 mg/kg и MMF в дневна доза 1000–3000 mg достигат терапевтичен ефект след 4-6 месеца употреба. В редица ретроспективни, проспективни проучвания и метаанализи AZA и MMF намаляват инвалидизацията и годишната честота на пристъпите, като някои проучвания показват превъзходство на MMF, а други на AZA^[18,19]. При пациентите, лекувани с AZA, са отчетени повече странични ефекти, свързани

предимно с повишване на чернодробните ензими и панцитопения^[14,18].

Единични неконтролирани ретроспективни проучвания на други имunosупресивни терапии като Methotrexate 15–25 mg/седмично; Mitoxantrone – 12 mg/m²/месечно × 6, последвано от поддържаща доза – 6 mg/m², до обща кумулативна доза <120 mg/m² със или без съпътстваща стероидна терапия съобщават за постигане стабилизиране на състоянието. Суclophosphamide показва неубедителни резултати по отношение на терапевтичния отговор^[14].

Моноклоналното антитяло Rituximab (i.v.) се свързва със CD20, намалявайки активността на В-клетъчния отговор. Два мета-анализа показват редуция на годишния брой пристъпи със стабилизация или подобрение в състоянието. В болшинството проведени проучвания до момента Rituximab показва превъзходство над AZA и над MMF както по отношение на терапевтичния изход, така и по отношение на профила на безопасност^[20].

Tocilizumab (i.v.) е хуманизирано моноклонално антитяло, което конкурентно се свързва с IL-6 рецепторите и по този начин блокира активността му. Отворени проучвания на Tocilizumab при AQP4-IgG серопозитивни пациенти със ЗСОНМ демонстрират намаляване на годишната честота пристъпи^[21]. Пациенти, рефрактерни на Rituximab, показват намаляване на клиничната и радиологична активност след лечение с Tocilizumab. Медикаментът подобрява умората и невропатната болка, което предполага, че IL-6 може да участва в тези механизми^[22].

Ecilizumab (i.v.) въздейства върху системата на комплемента като възпрепятства превръщането на терминалния протеин на компле-

мента C5 в активните C5a и C5b и предотвратява хемотаксиса, освобождаването на цитокини и вазодилатацията. Резултатите от ефикасността и безопасността на Ecilizumab са изследвани в рандомизираното контролирано проучване PREVENT за лечение на серопозитивни ЗСОНМ пациенти със силно активно заболяване. Приблизително при около 25% от пациентите се потвърждава ефикасността на Ecilizumab като монотерапия. По отношение на безопасността Ecilizumab е демонстрирал профил, подобен на плацебо. Предвид факта, че екулизумаб повишава риска от инфекция от бактерии, особено менингококи, всички пациенти са получили менингококова ваксина две седмици преди първата доза^[23].

Inebilizumab (i.v.) е хуманизирано моноклонално антитяло срещу CD19, широко експресиран върху В-клетките на хуморалния имунен отговор. В двойно-сляпото плацебо контролирано рандомизирано проучване фаза 2/3 N-Momentum, Inebilizumab е прилаган при серопозитивни и серонегативни AQR4-IgG пациенти със ЗСОНМ в комбинация с кортикостероид и е показал значителна (над 70%) редуция на релативния риск за годишна честота на пристъпите, с по-изразен ефект в групата на AQR4-IgG серопозитивните пациенти. По отношение на безопасността Inebilizumab е показал профил, сходен с този на плацебо^[24].

Satralizumab (s.c.) е хуманизирано моноклонално антитяло срещу IL-6R. Ефикасността и безопасността на Satralizumab са оценени в две двойно-слепи рандомизирани контролирани изпитвания. За първи път е оценяван ефектът и върху пограстващи – в проучванията са включени лица над 12 години^[25,26]. В първото проучване SAcuraSky, AQP4-IgG серопози-

тивните пациенти със ЗСОНМ са показали 79% намаление на риска от рецидив спрямо плацебо, а AQP4-IgG серонегативните пациенти – 34% спрямо плацебо^[25]. Във второто проучване фаза 3 (SAkuraStar) пациентите, които са получавали Satralizumab като монотерапия, са имали намаление на относителния риск от 55% във времето до първия пристъп в сравнение с плацебо групата. По-добра ефикасност е показана при AQP4-IgG позитивната група пациенти – 77% срещу 41%. Satralizumab е показал благоприятен профил на безопасност и в двете проучвания^[26].

В етап на разработка и изпитване в клинични проучвания са нови молекули и стратегии за лечение на ЗСОНМ, включващи BAT4406F, SHR1459, ravulizumab, bortezomib, cetirizine, telitacicept и автоложна трансплантация на хемопоетични стволови клетки^[14].

Заклучение

В заключение е важно да се отбележи, че поради нарастващата инвализация след всеки пристъп на ЗСОНМ е необходимо ранното установяване и лечение на пристъпите на ЗСОНМ, както и възможно най-ранното стартиране на имуномодулираща терапия, модифицираща хода на заболяването. Към момента одобрените от FDA и EMA медикаменти за имуномодулиращо лечение на AQP4-IgG-серопозитивни пациенти със ЗСОНМ, с доказани в комбинация с имunosупресивна терапия. Това е и единственият от трите медикамента, който може да бъде прилаган и в детско-юношеската възраст – за лица над 12 години. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.