

DEVIC-SZINDRÓMA – ESETISMERTETÉS, VALAMINT A DIAGNOSZTIKA ÉS A KEZELÉS AKTUÁLIS ELVEI

ILJICSOV Anna¹, BARSÍ Péter², VÁRALLYAY György², TÁTRAI Erika³, SOMFAI Gábor Márk³, BERECZKI Dániel¹, RUDAS Gábor², SIMÓ Magdolna¹

¹Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Tudásközpont, MR Kutatóközpont, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Szemészeti Klinika, Budapest

DEVIC SYNDROME – CASE REPORT, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PRINCIPLES

Iljicsov A, MD; Barsi P, MD; Várallyay Gy, MD; Tátrai E, MD; Somfai GM, MD; Bereczki D, MD; Rudas G, MD; Simó M, MD
Ideggogy Sz 2010;63(9–10):320–326.

A neuromyelitis optica (NMO, Devic-szindróma) ritka, a központi idegrendszeret érintő, relapszusokban zajló, autoimmun kórkép, amelyet a többi, demyelinisatióval járó betegségtől egy specifikusnak bizonyult autoantitést különböztet meg. E közelmúltban azonosított anti-aquaporin-4 ellenanyag kimutatásával meghatározható egy heterogén betegségecsoport, az úgynevezett NMO-spektrum. A diagnózishoz a klinikum, a képkalkotók és a szérumanititest kimutatása mellett a jövőben az optikai koherencia tomográfia nyújthat további segítséget. A korai diagnózis és az időben elkezdett terápia még súlyos állapotban is javíthatja a klinikai kimenetelt. A relapszus kezelése után tartós immunosuppresszív terápia bevezetése javasolt a további relapszusok megelőzése, és az állapot stabilizálása, illetve javítása céljából. Ismertetjük egy másfél éve kezelt, 51 éves nőbeteg kórtörténetét. Összefoglaljuk jelenlegi ismereteinket a kórkép patomechanizmusáról, diagnosztikájáról és kezeléséről. Bemutatjuk egy új, nem invazív szemészeti vizsgálattal, az optikai koherencia-tomográfiával (optical coherence tomography, OCT) kapcsolatos eddigi diagnosztikai tapasztalatokat. A módszer az első eredmények szerint alkalmas lehet az opticus neuritis korai differenciáldiagnosztikájára.

Kulcsszavak: neuromyelitis optica, Devic-szindróma, diagnosztikai kritériumok, optikai koherencia tomográfia (optical coherence tomography, OCT)

Neuromyelitis optica (NMO, Devic-szindróma) is a rare, relapsing autoimmune disease of the central nervous system, which is distinguished from other demyelinating disorders by a recently identified, specific autoantibody. By demonstrating the anti-aquaporin-4 IgG in the serum, a heterogeneous group of syndromes can be defined, called NMO-spectrum. In the future, optical coherence tomography may support this diagnosis besides the clinical features, imaging examinations and presence of serum antibody. Early recognition and treatment can improve clinical outcome even in serious condition. Long-term immunosuppressive therapy is advised to prevent further relapses and to stabilize or improve clinical status. Hereby, we report a case of a 51-year-old woman, under treatment for 1.5 years. We summarize the up-to-date knowledge about the pathomechanism, diagnostic strategy and therapy of neuromyelitis optica. We review recent findings and the diagnostic value of a new, non-invasive ophthalmological examination, the optical coherence tomography. According to the first results, this method may be helpful in the early differential diagnosis of optic neuritis.

Keywords: neuromyelitis optica, Devic-szindróma, diagnostic criteria, optical coherence tomography (OCT)

Levelezési cím (correspondent): Dr. ILJICSOV Anna, Semmelweis Egyetem, Neurológiai Klinika, 1083 Budapest, Balassa is. 6. E-mail: ianna@neur.sote.hu. Telefon: (06-1) 210-0330

Érkezett: 2009. november 17. Elfogadva: 2009. december 2.

www.elitmed.hu

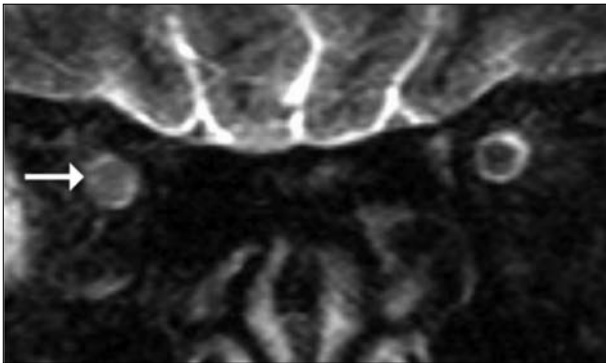
A korábban egészséges 51 éves nőbeteg panaszai mindkét combba sugárzó, fokozatosan erősödő derékfájdalommal kezdődtek, majd két hónap múlva mindkét alsó végtag zsibbadása és progrediáló gyengesége lépett fel. Az első panaszától számított három hónappal később már súlyos flaccid paraparesist, vizeletretenciót, a Th.9–10. magasságtól distalisan mindkét oldalon hypaesthesiát írtak le. Néhány nappal később 24 óra alatt mindkét szemére elvesztette a látását. Felvételekor mindkét oldalon amaurosis, plegiaközeli spasticus

paraparesist, mindkét oldalon Babinski-jelet, a Th.8–9. magasságtól distalisan minden érzéskvalitásban súlyos hypaesthesiát észleltünk, vizeletretenció miatt állandó katéterre szorult.

Ekkor készült első alkalommal thoracalis gerinc MR (1. ábra), amely a Th.2–11. csigolyaszegmentumok magasságában oedemat és folytonos, T2-jelintenzív laesiót mutatott a myelonban. Emellett az orbita-MR a jobb n. opticus (2. ábra), a chiasma és a bal tractus opticus demyelinisatióját ábrázolta, a koponya-MR (3. ábra) pedig néhány

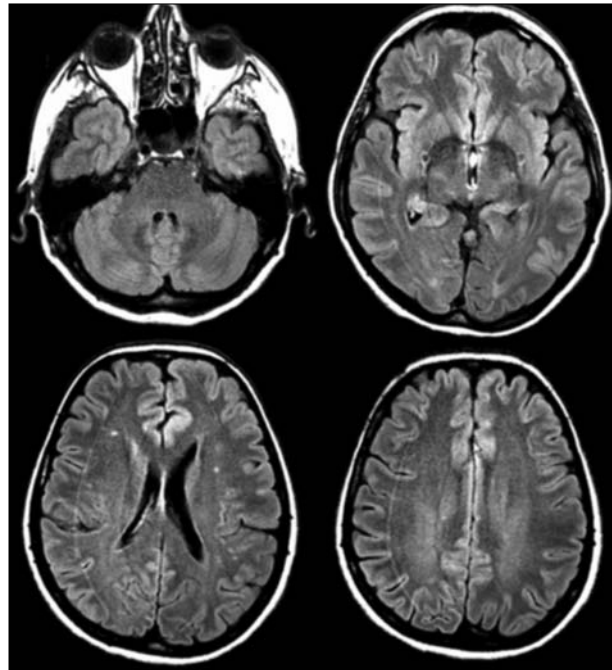


1. ábra. Az akut stádiumban végzett gerinc-MR-vizsgálat (A, B: sagittalis T2-, C, D: sagittalis T1-súlyozott képek) a Th.2–11. szegmentumokban a háti gerincvelő kiszélesedését és T2-súlyozott képeken inhomogén jelintenzitás-fokozódást mutat (nyilak az A és B képeken)



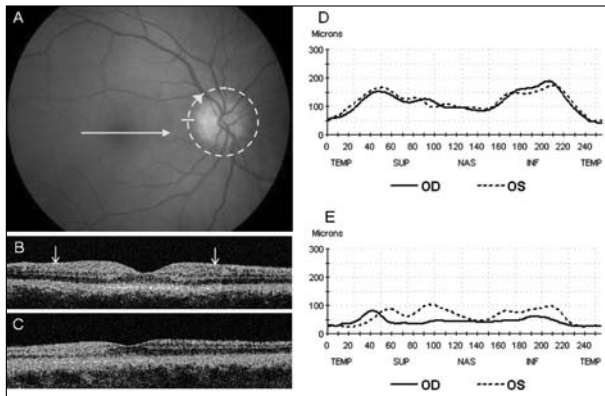
2. ábra. Az akut stádiumban végzett orbita-MR-vizsgálat coronalis STIR-képén a nyíl az oedemás, ezért duzzadt és fokozott jelintenzitású jobb nervus opticut mutatja

apró, aspecifikus fehérállományi laesiót mutatott. Szemészeti vizsgálattal mindkét oldali amaurosiszt találtak, a szemfenéken halvány papillák látszottak. Liquorvizsgálat egy hónappal korábban történt, összfehérje-tartalma 0,56 g/l, sejtszáma $1/\text{mm}^3$ volt. A klinikai tünetek és a képalkotó vizsgálatok eredménye alapján neuromyelitis opticát (NMO) véleményeztünk. Az ekkor levett szérumból a későbbiekben kimutatott anti-aquaporin-4 antitest is alátámasztotta a diagnózist. Klinikánkon a beteg öt alkalommal plazmaferézisben részesült, valamint 5000 mg összdózisban parenteralis methylprednisonolt kapott. A súlyos spasticus tónusfokozódás és alsó végtagi tónusbelövellések miatt tizanidint állítottunk be. Klinikai észlelésünk három hete alatt állapota nem változott. Otthonában tartós kis dózisú per os szteroidkezelésben és gyógytornában része-

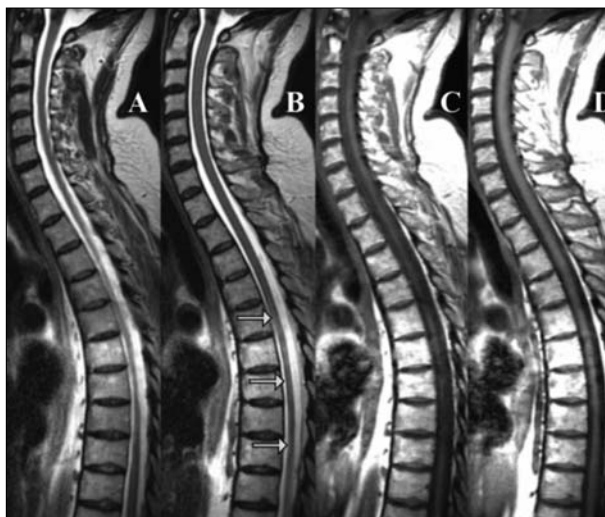


3. ábra. Az akut stádiumban végzett agyi MR-vizsgálat axiális FLAIR-képein néhány apró, aspecifikus fehérállományi góc látható

sült. Nyolc hónappal később járókerettel néhány lépést megtett, az állandó katéter eltávolíthatóvá vált, visusa mindkét oldalon javult, a legjobb korrigált látásélesség mindkét szemem 4-5 méterről ujjlávás volt. Belsőfékése során optikai koherencia tomográfia (OCT) történt (**4. ábra**). Az OCT-vizsgálat az idegrostok jelentős fokú pusztulását mutatta, amely a jobb szemem volt kifejezettebb. A peripapillaris idegrostréteg vastagsága a jobb szemem 43,5 μm , a bal szemem 62,6 μm volt, ellentétben az egészséges szemekre jellemző 98,1 \pm 10,9 μm -es értékkel¹. Az idegrostok pusztulása a macula lutea térfogatának csökkenésében is megmutatkozott, az egészségesek esetében mért 6,9 mm^3 -es értékről² a jobb szemem 5,5 mm^3 -re, a bal szemem 5,9 mm^3 -re csökkent. Hosszú távú kezelésként per os azathioprint állítottunk be fokozatosan emelkedő dózisban. A szérumból laboratóriumi vizsgálata egyéb autoantitestek irányában (lupus anticoagulans, ANCA, SSA, SSB, antinukleáris antitestek, dsDNA, reumafaktor, antifoszfolipid antitest) negatív eredménnyel zárult, az IgA/M/G mérés és szérumelektroforézis normális értékeket igazolt. Az egyéves kontrollvizsgálat során további javulást észleltünk, járókerettel hosszabb távolságot (50-100 métert) is megtett. Látása a jobb szemem kézmozgáslátásra csökkent, a bal szemem a legjobb korrigált látásélesség 0,4-re javult. Fő panaszát a dysthymia és az alsó végtagi fájdalmas tónusbelövellések jelentették, ezeket tünetileg kezeltük.



4. ábra. **A** Egészséges szem szemfenéki képe. Az egyenes nyíl a macula OCT-leképezésének helyét és irányát mutatja. A szaggatott vonal a peripapillaris OCT-leképezést mutatja, amely a vízszintes vonaltól indulva a nyíl irányában történt. **B** Egészséges macula OCT-képe. **C** Betegünk jobb oldali maculájáról készült OCT-leképezés. A macula szerkezete ép, de az egészségeshez képest vastagsága csökkent, valamint az ideghártyán legfelül látható hiperreflektív réteg (a **B** képen fehér nyilakkal jelölve), amely az idegrostok rétegének felel meg, elvékonyodott. A foveoláris behúzotttság az idegrostok rétegének elvékonyodása miatt kevésbé kifejezett. **D** Egészséges szem peripapillaris idegrostrétegvastagság-görbéi. **E** Betegünk peripapillaris idegrostrétegvastagság görbéi. A jobb szem a görbe szinte teljesen lapos, ami az idegsejtek nagyfokú pusztulására utal, míg a bal szemem felismerhető a vastagsági görbe normális lefutása, de a vastagsági értékek csökkentek



5. ábra. Egy év múlva végzett kontroll-gerinc-MR-vizsgálaton (**A**, **B**: sagittális T2-, **C**, **D**: sagittális T1-súlyozott képek) a gerincvelői oedema megszűnt, a Th.5–9. szegumentumokban körülírt gerincvelő-atrophia látszik (nyilak a **B** képen)

Az addig per os szedett szteroidot fokozatosan leépítettük. A kontroll cervicalis és thoracalis gerinc-MR (**5. ábra**) myelonatrophiát és gliosist mutatott,

kontrasztanyag-halmozás nem látszott. Jelenleg a beteg egyedül, segédeszközzel (járókeret) közlekedik, látása olyan mértékben javult, hogy önállóvá vált. A 48 kg testsúlyú beteg gyógyszerei: napi 100 mg azathioprin, összesen napi 12 mg tizanidin, 20 mg citalopram.

A neuromyelitis optica spektrum mint önálló betegségcsoport

A közel azonos időben kialakuló myelitis transversa és neuritis retrobulbaris tünetegyüttesét már a XIX. század végén leírta Eugène Devic francia neurológus³. A kezdetben monofázisosnak tartott, ritka kórképet a XX. században már a sclerosis multiplex (SM) variánsai közé sorolták a patológiai kép hasonlósága, illetve a relapszusokban zajló körleflyás alapján. A csak spinalis és látópályát érintő relapszusokkal jellemzett optico-spinalis sclerosis multiplexet (OSMS), amely az ázsiai populációban jelentősen gyakoribb, mint a nyugati államokban, a klinikai és immunológiai tulajdonságai alapján már évtizedekkel ezelőtt megkülönböztették a hagyományos SM-től, de nem tekintették önálló kórképnek. A Devic-szindróma és a sclerosis multiplex klinikai jellemzőinek típusos eltérései alapján (**1. táblázat**) később európai és amerikai munkacsoportok is felvetették, hogy két külön entitásról van szó. Az NMO első diagnosztikai kritériumrendszerét 1999-ben Wingerchuk és munkacsoportja írta le, amelyet később a betegségre jellemző autoantitest azonosítását követően módosítottak^{4, 5}. Az NMO-betegek szérumának elemzése során 2004-ben Lennon és munkacsoportja mutatta ki a betegségre több mint 90%-ban specifikus IgG-antitestet (NMO-IgG), amely az első hipotézissel ellentétben nem pusztán a kiterjedt myelinpusztulás markere⁶. Az ellenanyag célmolekulája az aquaporin-4 (AQP4) ioncsatorna⁷, amely a központi idegrendszer víztereinek szabályozásában játszik fontos szerepet. Elsősorban az astrocyták perivascularis talpajnak membránján mutatható ki, a legnagyobb sűrűségben endymalisan, subpialisan és a hajszálerek lumenis felszínén. A szövettanilag perivascularis gyulladással, demyelinisatióval, axonpusztulással és necrosissal jellemzett idegrendszeri laesiók típusos elhelyezkedése jól magyarázható a targetmolekula expressziójával. Az anti-AQP4 antitest patomechanizmusban játszott szerepét alátámasztják az immunhisztokémiai⁸ és klinikai vizsgálatok is, amelyekben összefüggést mutattak ki a szérum anti-AQP4-szintje és a relapszusok között⁹, ugyanakkor további magyarázatot igényel, hogy a klinikailag definitív NMO-betegek szérumából csak az esetek körülbelül 75-80%-ában sikerül kimutatni az

1. táblázat. A sclerosis multiplex és a neuromyelitis optica jellemzői¹⁴

	Sclerosis multiplex	Neuromyelitis optica
Klinikai kezdet	85%-ban relapszáló-remittáló	mindig relapszussal indul
Kórlefolyás	15%-ban primer progresszív sosem monofázisos	80–90% relapszusokban 10–20% monofázisos
Átlagos életkor a tünetek kezdetekor (év)	29	39
Nemek aránya (nő:férfi)	2:1	9:1
Szekunder progresszív forma	gyakori	elvéte
Koponya-MR	periventricularis fehérállományi laesiók	nincs eltérés vagy nem specifikus fehérállományi laesiók 10%-ban csak hypothalamus, corpus callosum, periventricularis vagy agytörzsi eltérések
Gerinc-MR	1–2 szegmentumra terjed a gerincvelő fehérállományára érintett	≥3 csigolyaszegmentumra terjed, egybefüggően longitudinálisan extensive transverse myelitis (LETM) centrális elhelyezkedésű
Liquor: fehérvérsejtszám és citológia	enyhe pleiocytosis mononukleáris sejtek	esetenként kifejezett pleiocytosis polimorfonukleáris és mononukleáris sejtek
Liquor: oligoclonalis csíkok	85%-ban vannak jelen	15–30%-ban vannak jelen

NMO-antitestet¹⁰. A vizsgálat szenzitivitását egyes esetekben még kisebbnek (módszertől függően 30–47%-nak), specifikusságát viszont igen nagy-nak (95–100%) találták¹¹, mások nagyobb szenzitivitásról (73%) és kisebb specifikusságról (91%) számoltak be¹². Olyan eseteket is közöltek, ahol az ellenanyag a szérumban nem volt jelen, de a liquorból kimutatták¹³.

A specifikus ellenanyag azonosításával a kórkép definíciója és diagnosztizálása megváltozott. Ennek segítségével nemcsak a módosított klinikai kritériumokat (**2. táblázat**) teljesítő NMO-eseteket lehet elkülöníteni a sclerosis multiplextől, hanem az izoláltan a látóideget vagy a myelont érintő, demyelinissal járó kórképek egy csoportja is körvonalazható, amelyeket összefoglalva NMO-spektrum-nak nevezünk. Ide tartozik a bilaterális vagy ismétlődő neuritis optica (recurrent inflammatory optic neuritis, RION), a monofázisos vagy visszatérő, legalább három csigolyaszegmentumot érintő myelitis (LETM, lásd alább), a szisztémás autoimmun betegséghez társuló neuritis optica vagy LETM, továbbá a neuritis opticanak és az LETM-nek azok az esetei, amikor NMO-ra jellegzetes laesiók mutathatók ki koponya-MR-vizsgálattal (lásd alább). A felsorolt kórképek nem teljesítik ugyan az NMO diagnosztikai kritériumait, azonban az antitest-pozitivitás alapján ugyanazt a patomechanizmust feltételezik a hátterükben¹⁴. Valószínűleg az ázsiai típusú optico-spinalis sclerosis multiplex esetek egy része is NMO, azonban az OSMS pontos besorolásáról, illetve az ázsiai LETM heterogenitásáról ma még nincs egységes álláspont^{15, 16}.

Mind az NMO-, mind az SM-betegek körében az

2. táblázat. Módosított diagnosztikai kritériumok⁵

Definitív NMO

Opticus neuritis

Akut myelitis

Az alábbi három kiegészítő feltétel közül legalább kettő teljesül:

1. A gerinc-MR-felvételen legalább három csigolyaszegmentum-hosszúságú, egybefüggő myelonlaesio
2. A koponya-MR-vizsgálattal kimutattott eltérések nem felelnek meg a sclerosis multiplex diagnosztikai kritériumainak
3. NMO-IgG-szeropozitivitás

átlagpopulációnál nagyobb a szisztémás autoimmun betegségek aránya, valamint a nem szervspecifikus autoantitestek előfordulása a szérumban, a két betegcsoport között ebben nincs szignifikáns különbség⁵. Számos esetben észlelték, hogy az NMO Sjögren-szindrómával, szisztémás lupus erythematosusszal¹⁷, myasthenia gravisszal, autoimmun thyreoiditisszal, colitis ulcerosával, rheumatoid arthritisszal vagy coeliakiával társult.

Az új eredmények tükrében az NMO-spektrum-ba tartozó kórképeket autoantitest-mediált immunreakciónak tartjuk, amely komplementfelszabadulást vált ki, és következményes gyulladás, oedemához, demyelinissal és necrosishoz vezet a központi idegrendszer prediszponált területein. A humorális immunválasz szerepének felismerésével a kezelésre irányuló kutatások is új irányt vettek.

Klinikai kép és diagnózis

Az NMO ritka kórkép, előfordulásáról egyelőre kevés átfogó tanulmány készült. Egy Kubában, 2008-ban végzett vizsgálat eredménye szerint 100 000 lakosra számítva, a prevalencia értéke 0,52, az incidencia pedig 0,053 évente¹⁸. Nők körében jelentősen gyakoribb, mint férfiak esetében. A tünetei jellemző módon idősebb életkorban kezdődnek, mint a sclerosis multiplexé (átlagosan a 4. évtizedben), de ritkán gyermekkorban is előfordul. A kórkép felismerését nehezíti, hogy a betegcsoport klinikai megjelenése (mind a tünetek, mind az időbeli lefolyás) igen változatos lehet. A klinikai kép heterogenitása miatt a korábbi diagnosztikai kritériumokat 2006-ban úgy módosították, hogy az NMO definitív diagnózisához a két alapvető klinikai tünet (akut myelitis és neuritis optica) mellett a három támogató feltétel közül kettőnek kell teljesülnie, emellett például a kevésbé jellegzetes liquorvizsgálatot a specifikus NMO-antitest vizsgálatával helyettesítették⁵ (**2. táblázat**).

A kritériumok meghatározása során úgy találták, hogy a legalább három csigolyaszegmentum-hosszúságú, összefüggő myelitis (longitudinálisan extensív transzverzális myelitis, LETM) önmagában 98%-ban szenzitív és 83%-ban specifikus ismérve az NMO-nak⁵. Segíti az elkülönítést a sclerosis multiplex részjelenségeként kialakuló myelitistől a morfológia¹⁹ mellett az is, hogy a nyúltvelőre is ráterjedő gerincvelői laesio SM-ben extrém ritka, míg NMO-ban gyakori lelet^{4, 20}.

Az első diagnosztikai kritériumok szerint még kizáró feltétel volt, ha a gerincvelőn és a látóidegen kívül egyéb központi idegrendszeri régió érintettségére utaló tünet is észlelhető volt. Az utóbbi évek szélesebb körű radiológiai elemzése azonban azt igazolták, hogy a koponya-MR a betegek akár 60%-ában is mutathat intracerebrális eltéréseket. Ezek többsége nem specifikus és általában nem tünetképző²¹. A nem specifikus laesiók a betegek hozzávetőlegesen 10%-ában periependymalisan helyezkednek el, például a III. és IV. kamra körül, illetve a hypothalamus régiójában, amelyek megfelelnek azoknak a területeknek, ahol nagyobb az AQP4-expresszió²². A fenti eredmények alapján a 2006-os kritériumrendszer nem zárja ki egyéb neurológiai tünetek jelenlétét, azonban továbbra is hangsúlyozza, hogy a koponya-MR által kimutatott laesiók nem jellegzetesek SM-re, annak ellenére, hogy a követéses vizsgálatok szerint a definitív NMO-betegek körülbelül 10%-ában a későbbiekben az intracerebrális eltérések kimerítik az SM diagnosztikai kritériumait is²¹.

Az AQP4-antitest kimutatása segítséget nyújt az NMO-spektrumba tartozó betegek diagnosztizálásában,

emellett valószínűleg prognosztikailag is jelentős. Ezt igazolják az RION- és az izolált LETM-betegek követéses vizsgálatait, amelyekben összefüggést mutattak ki a szeropozitivitás, valamint a klinikailag definitív NMO kialakulásának esélye között^{23, 24}.

Az 1999-es diagnosztikai feltételek között a három támogató kritérium egyike a liquorban észlelt, SM-re nem jellemző pleiocytosis (≥ 50 fehérvérsejt/mm³ vagy ≥ 5 neutrophil/mm³) volt. Miután a pleiocytosis nem elég specifikus, illetve szenzitív lelet, az új diagnosztikai kritériumok között ez nem szerepel.

Mivel az NMO gyakran társul autoimmun kórképekhez, ezért javasolt a részletes laboratóriumi vizsgálat az esetleges autoantitestek kimutatása céljából.

Az NMO az esetek 80-90%-ában relapszusokban zajlik, és csak az esetek kisebb része monofázisos. Az első tünetet követő relapszus 60%-ban egy éven belül, 90%-ban három éven belül jelentkezik, azonban ritkán évtizedek is eltelhetnek a kettő között. Klinikailag jellegzetes, hogy a tünetek (mind a látásélesség-csökkenés, mind a paresis) súlyosabbak, mint ahogy az az SM-ben általános, és gyakran maradványtünetek észlelhetők a kezelés mellett is. Ugyanakkor nem jellemző a szekunder progresszív kórlefordulás⁴.

Optikai koherencia tomográfia – új diagnosztikai lehetőség?

Az OCT viszonylag új keletű szemészeti vizsgáló eljárás, amely lehetővé tette a retina nagy felbontású keresztmetszeti leképezését, ezáltal megítélhetővé vált a retina finom szerkezete, a teljes retina, valamint az idegrostréteg vastagsága, így az axonpusztulás mértéke is. A berendezés az ultrahanghoz hasonló módon működik, azzal a különbséggel, hogy hang helyett fénynyalábot használ, ezáltal felbontása jelentősen nagyobb, és nem igényel kontaktust a szemmel²⁵. A közelmúltban végzett összehasonlító vizsgálatokban rámutattak, hogy a sclerosis multiplex, illetve az NMO részjelenségeként fellépő opticus neuritist követően az utóbbi esetben szignifikánsan kisebb volt az átlagos idegrostréteg-vastagság (retinal nerve fiber layer, RNFL). Az RNFL-csökkenés NMO-ban nagyobb mértékben érintette a retina felső és alsó kvadránsát, mint SM-ben²⁶. A két kórképben észlelhető szemfenéki eltérések összehasonlítása során az NMO-esetekben gyakrabban találtak vascularis elváltozásokat (a peripapillaris erek morfológiai változásait, valamint fokális arteriolaris szűkületeket)²⁷. Egy másik vizsgálat azt mutatta, hogy az RNFL korrelál a klinikai állapottal (EDSS-érték-

kel), ami a hipotézis szerint a kiterjedt axonalis károsodás jele²⁸. A biztató eredmények alapján a szerzők úgy vélik, hogy a könnyen kivitelezhető, nem invazív, reprodukálható OCT-vizsgálat segíthet majd az opticus neuritis differenciáldiagnózisában, illetve az NMO-betegek követésében. További, szélesebb körű kutatások szükségesek annak eldöntésére, hogy alkalmas-e ez a módszer a későbbi kórlefolyás előrejelzésére az első klinikai eseményként jelentkező neuritis retrobulbaris idején.

A szubklinikus opticus neuritis kimutatásában azonban az OCT-vizsgálatnál érzékenyebb a vizuális kiváltott válasz²⁹ (visual evoked potential, VEP), habár ez elsősorban SM-ben segíthet a diagnosztikában, mivel NMO-ban a szubklinikus érintettség ritka.

Kezelés

A kórkép ritka előfordulása és súlyos tünetei miatt a kezelést nem értékelték kettős vak, véletlen besorolásos vizsgálatban, így elsősorban kis esetszámú, illetve retrospektív klinikai beszámolók állnak rendelkezésünkre. Az akut tünetek kezelésében elsődleges szerepe van a nagy dózisú parenterális kortikoszteroidnak, azonban nem minden beteg reagál erre megfelelően. Az utóbbi években súlyos tünetek esetén több demyelinisációs kórképben egyre szélesebb körben, igazoltan jó eredményekkel alkalmazták a plazmaferézist³⁰. Az NMO humorális autoimmun eredetének felismerése óta felvetették, hogy az ilyenkor leírt gyors és kedvező klinikai válasz hátterében az áll, hogy eltávolítják a keringésből a patomechanizmusban szerepet játszó antitesteket, azonban ennek ellentmondani látszik, hogy az NMO-IgG-szeropozitivitás nem befolyásolta a kezelés hatékonyságát^{31, 32}.

A súlyos maradványtüneteket okozó relapszusok megelőzése céljából hosszú távú kezelés szükséges. Egy 2000–2005 között végzett vizsgálat alapján az interferonterápia nem csökkenti a relapszusrátát NMO-ban³³, ellenben az immunszuppresszív kezelés³⁴ hatékonynak bizonyult. A monoterápiában adott per os szteroid mellett is ritkábbá váltak a relapszusok³⁵, azonban a legerjedtebb klinikai gyakorlatban a szteroidot azathioprinnel kombinálják³⁶. Kis esetszámú vizsgálatban jó eredményeket értek el mitoxantronnal is³⁷, valamint az egyéb tartós immunszuppresszív kezelések sikertelensége esetén intravénás immunglobulin is hatásosnak bizonyult³⁸.

IRODALOM

1. Budenz DL, Anderson DR, Varma R, Schuman J, Cantor L, Savell J, et al. Determinants of normal retinal nerve fiber layer thickness measured by Stratus OCT. *Ophthalmology* 2007;114:1046-52.

Hasonló esetben biztató eredményekről számoltak be rituximabbal³⁹, valamint a micophenolat mofetilrel is⁴⁰. A hatóanyagok mindegyike mellett előfordultak súlyos mellékhatások vagy terápiarezisztens esetek. Az optimális terápiás protokoll megalkotásához további, nagyobb esetszámú és hosszabb követésű vizsgálatok szükségesek.

Jelenleg tehát többnyire az alábbi protokoll szerint állítják be a hosszú távú kezelést: per os szteroid 1 mg/ttkg/nap dózisban, egy- vagy kétnaponkénti adagolásban, emellé azathioprinnel fokozatosan emelve, ameddig el nem éri a fenntartó dózist (2–3 mg/ttkg/nap). Kombinált kezelés javasolt nagyjából egy évig, majd a szteroidot lassan csökkentve el lehet hagyni, az azathioprinnel pedig monoterápiában legalább öt évig ajánlott adni. A gyógyszereszedés alatt rendszeres laboratóriumi kontroll szükséges a vérkép és a májfunkció ellenőrzésére.

Összefoglalás

Az évtizedek óta ismert klinikai tünetegyüttesre jellemző specifikus anti-aquaporin-4 ellenanyagot és célmolekuláját a közelmúltban azonosították. A szövettani, immunológiai és képalkotó vizsgálatok is alátámasztani látszanak a jelenleg elfogadott elméletet, amely szerint a betegség a központi idegrendszert érintő, relapszusokban zajló, humorális autoimmun kórkép. Az ellenanyag kimutatásának segítségével meghatározható az a heterogén betegségcsoport is, amelyekben ugyan nem teljesülnek az NMO diagnosztikai kritériumai, mégis feltételezhetően azonos formakörbe tartoznak, ezeket összefoglaló néven NMO-spektrumnak nevezzük. E kórképek mielőbbi felismerése fontos, mert többnyire kifejezett maradványtüneteket okoznak, de időben elkezdett kezelésük javítja a klinikai kimenetelt, még súlyos állapotban is. Tartós immunszuppresszív terápia bevezetése javasolt a relapszusok megelőzése, és az állapot stabilizálása, illetve javítása céljából. A diagnózishoz a képalkotó vizsgálatok és a szérumanalízis kimutatása mellett a jövőben az OCT nyújthat további segítséget, amely az első eredmények szerint alkalmas lehet az opticus neuritis korai differenciáldiagnosztikájára.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük dr. Illés Zsoltnak, a Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika docensének az anti-AQP4 antitest meghatározásában nyújtott segítségét.

2. Eriksson U, Alm A. Repeatability in and interchangeability between the macular and the fast macular thickness map protocols: a study on normal eyes with Stratus optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol* 2008 Oct 7.

- [Epub ahead of print] doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01345.x
3. Devic E. Myéliste subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Méd* 1894;8:1033-4.
 4. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
 5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-9.
 6. Magaña SM, Pittock SJ, Lennon VA, Keegan BM, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica IgG serostatus in fulminant central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Arch Neurol* 2009;66:964-6.
 7. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
 8. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1224-34.
 9. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008;131:3072-80.
 10. Waters P, Jarius S, Littleton E, Leite MI, Jacob S, Gray B, et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch Neurol* 2008;65:913-9.
 11. Fazio R, Malosio M, Lampasona V, De Feo D, Privitera D, Marnetto F, et al. Anti-aquaporin 4 antibodies detection by different techniques in neuromyelitis optica patients. *Mult Scler* 2009;15(10):1153-63.
 12. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
 13. Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2009;72:1101-3.
 14. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-15.
 15. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima I, Fujihara K, Lennon VA. OSMS is NMO, but not MS: proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006;5:110-1.
 16. Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Shi N, Kawano Y, Wu XM, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler* 2009;15:834-47.
 17. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non-organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65(1):78-83.
 18. Cabrera-Gómez JA, Krutzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodríguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 2009;256:35-44.
 19. Bajzik G. A sclerosis multiplex képkötő diagnosztikájának aktuális kérdései. *Ideggyogy Sz* 2009;62:90-6.
 20. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-7.
 21. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-6.
 22. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-8.
 23. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-9.
 24. Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008;70:2197-200.
 25. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254(5035):1178-81.
 26. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Klawiter EC, Shepherd J, Trinkaus K, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 2009;72:1077-82.
 27. Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fiber layer and vascular changes in neuromyelitis following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psych* 2009;80:1002-5.
 28. de Seze J, Blanc F, Jeanjean L, Zéphir H, Labauge P, Bouyon M, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2008;65:920-3.
 29. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potential in optic neuritis. *Neurology* 2009;73:46-52.
 30. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomised trial of plasma exchange in acute central nervous system demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-6.
 31. Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-32.
 32. Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487-92.
 33. Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon-beta(1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009;62:167-70.
 34. Papeix C, Vidal JS, de Seze J, Pierrot-Deseilligny C, Tourbah A, Stankoff B, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:256-9.
 35. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007;13:968-74.
 36. Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-20.
 37. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006;63:957-63.
 38. Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 2004;31:265-7.
 39. Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab. *Arch Neurol* 2008;65:1443-8.
 40. Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. *Arch Neurol* 2009;66:1128-33.