

Agnieszka Damiza-Detmer¹, Marta Milewska-Jędrzejczak¹,
Małgorzata Pawełczyk², Izabela Damiza³, Andrzej Głąbiński²

Received: 19.02.2019

Accepted: 16.04.2019

Published: 31.05.2019

Spektrum *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD) – rozpoznanie, epidemiologia, przebieg kliniczny, leczenie

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) – diagnosis, epidemiology, clinical course, treatment

¹ Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi, Łódź, Polska

² Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

³ Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Bydgoszcz, Polska

Adres do korespondencji: Agnieszka Damiza-Detmer, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 35 91, e-mail: damiza@vp.pl

Streszczenie

Choroba Devica (*neuromyelitis optica*, NMO) pierwszy raz została opisana pod tą nazwą w 1894 roku. Pierwotnie była uznawana za wariant stwardnienia rozsianego. Dzięki odkryciu przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (anty-Aq4-Ab) można było opisać *neuromyelitis optica* jako nową jednostkę nozologiczną, a także lepiej zrozumieć jej patofizjologię. Obecnie wyróżniamy postać seropozytywną spektrum *neuromyelitis optica* (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD) – z obecnymi przeciwciałami przeciw akwaporynie 4, oraz seronegatywną – bez tych przeciwciał. Postuluje się obecność trzeciej, wyodrębnionej z seronegatywnej postaci NMOSD – z pozytywnymi przeciwciałami przeciwko mielinie oligodendrocytów – anty-MOG. W 2015 roku Wingerchuk i wsp. opublikowali najnowsze kryteria dla rozpoznania *neuromyelitis optica* i jego spektrum. Spektrum *neuromyelitis optica* jest grupą zapalnych, demielinizacyjnych chorób ośrodkowego układu nerwowego, przebiegających z zajęciem rdzenia kręgowego oraz nerwów wzrokowych. Do najczęstszych manifestacji należą nawracające zapalenie nerwu wzrokowego bądź obustronne zapalenia nerwów wzrokowych oraz podłużne poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego. Zespół pola najdalszego, ostry zespół pniowy, objawowa narkolepsja czy ostry zespół diencefaliczny są stanami rzadziej występującymi, ale również wpisują się w obraz kliniczny spektrum *neuromyelitis optica*. Wyodrębnienie tej nowej jednostki pozwoliło na weryfikację dotychczasowego postępowania terapeutycznego i umożliwiło pacjentom prawidłowe leczenie. W niniejszym artykule autorzy przedstawiają obecnie obowiązujące kryteria diagnostyczne oraz proponowane leczenie w zaostrzeniu oraz leczenie podtrzymujące w oparciu o najnowsze doniesienia kliniczne.

Słowa kluczowe: choroba Devica, *neuromyelitis optica*, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, immunosupresja

Abstract

Devic's disease (*neuromyelitis optica*, NMO) was first described under this name in 1894, and it was originally thought of as a variant of multiple sclerosis. However, following the discovery of anti-aquaporin-4 antibodies (anti-Aq4-Ab), *neuromyelitis optica* was reported as a new nosological entity, and more insights were gained into its pathophysiology. At present, *neuromyelitis optica spectrum disorder* (NMOSD) is divided into seropositive and seronegative subgroups. Seropositive NMOSD is associated with the presence of anti-aquaporin-4 antibodies, and in the seronegative variant the antibodies are absent. The presence of a third variant, isolated from the seronegative form of NMOSD has also been postulated, characterised by the presence of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (anti-MOG). In 2015, Wingerchuk et al. published updated consensus diagnostic criteria for *neuromyelitis optica spectrum disorders*. NMOSD is a group of inflammatory demyelinating disorders of the central nervous system characterised by spinal cord and optic nerve involvement. The most common manifestations include recurrent optic neuritis or bilateral optic neuritis, and longitudinally extensive transverse myelitis. The clinical spectrum of *neuromyelitis optica* also comprises less common presentations such as area postrema syndrome, acute brain stem syndrome, symptomatic narcolepsy or acute diencephalic syndrome. Identification of the new nosological entity has contributed to the verification of conventional medical management, and brought improvements in patient therapy. The paper aims to present updated diagnostic criteria and proposed therapeutic modalities for the management of exacerbations as well as maintenance treatment based on the latest clinical evidence.

Keywords: Devic's disease, *neuromyelitis optica*, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, immunosuppression

WSTĘP

Neuromyelitis optica (NMO), czyli zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia, jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o charakterze zapalno-demielinizacyjnym. Pierwotnie była uznawana za odmianę stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM) (Devic, 1894). Dopiero odkrycie w 2004 roku specyficznych przeciwciał IgG skierowanych przeciwko akwaporynie 4 (AQP4) (Lennon *et al.*, 2004) pomogło sklasyfikować NMO jako oddzielną jednostkę chorobową. Postać NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorder*) z obecnymi przeciwciałami przeciwko AQP4 nazywana jest seropozytywną, a bez tych przeciwciał – seronegatywną. U części pacjentów uznanych jako seronegatywnych ostatnie badania wykazały obecność przeciwciał przeciwko glikoproteinie mieliny oligodendrocytów (anty-MOG) (Alves Do Rego i Collongues, 2018). U pacjentów podwójnie seronegatywnych rozważa się niewykrywalne w badaniach niskie stężenie tych przeciwciał bądź obecność innych, nieznanych jeszcze przeciwciał. Klinicznie NMO i jego spektrum objawiają się przede wszystkim zajęciem nerwów wzrokowych oraz rdzenia kręgowego. W NMOSD występują również inne objawy związane z zajęciem mózgowia, takie jak zespół pola najdalszego, objawowa narkolepsja czy ostry zespół pniowy. Za charakterystyczne dla NMOSD uważa się: nawrotowe zapalenie nerwów wzrokowych (*relapsing isolated optic neuritis*, RION), podłużne poprzeczne zapalenie rdzenia (*longitudinally extensive transverse myelitis*, LETM), obustronne zapalenie nerwów wzrokowych (*bilateral optic neuritis*, BON). Terapia NMO i NMOSD obejmuje takie same schematy. Rozróżnia się leczenie zaostrzenia choroby oraz leczenie przewlekłe, tj. podtrzymujące leczenie immunosupresyjne.

PATOMECHANIZM

AQP4 jest tetramerycznym białkiem błonowym tworzącym kanał wodny. Największa ekspresja tego białka występuje w centralnym układzie nerwowym, ale obecne jest ono także w komórkach nabłonkowych kanalik zbiorczego nerki, w komórkach okładzinowych żołądka, w drogach oddechowych, gruczołach oraz mięśniach szkieletowych (Verkman, 2012). AQP4 występuje w astrocytach w mózgu, w rdzeniu kręgowym, nerwie wzrokowym, w oponie miękkiej i wyściółce kontaktującej się z płynem mózgowo-rdzeniowym (Nielsen *et al.*, 1997; Rash *et al.*, 1998). Patologiczne zmiany w NMO i NMOSD dotyczą głównie rdzenia kręgowego oraz nerwu wzrokowego, w mniejszym stopniu mózgu. Nie ma natomiast zmian w miejscach z obwodowym rozmieszczeniem AQP4 (Papadopoulos i Verkman, 2012). AQP4 występuje w dwóch głównych izoformach: dłuższej (M1) i krótszej (M23). Tetramery AQP4 tworzą zgrupowania, tzw. OAPs (*orthogonal arrays of particles*), które są utworzone przez

izoformę M23-AQP4 (Papadopoulos i Verkman, 2012). Charakterystyczne dla seropozytywnej postaci NMO przeciwciała przeciw AQP4 klasy IgG (NMO-IgG) wykazują preferencję do łączenia się do OAPs (Crane *et al.*, 2011; Mader *et al.*, 2010). Badania dowodzą, że przedostanie się AQP4-Ab-IgG do OUN zapoczątkowuje uszkodzenia charakterystyczne dla NMO. Po połączeniu się przeciwciał IgG z AQP4 następuje aktywacja układu dopełniacza oraz naciek granulocytów (Papadopoulos i Verkman, 2012). Reakcja immunologiczna jest mediowana przez zaktywowane limfocyty B i T. Konsekwencją humoralnej odpowiedzi organizmu wycelowanej w AQP4 jest znaczna utrata AQP4 oraz kwaśnego białka włóknikowego (*glial fibrillary acidic protein*, GFAP), będącego markerem uszkodzenia astrocytów, czego wynikiem jest obumieranie astrocytów. Obecność GFAP-pozytywnych lub AQP4-negatywnych astrocytów w uszkodzeniach może wskazywać na to, że utrata AQP4 poprzedza śmierć astrocytów (Lucchinetti *et al.*, 2002; Misu *et al.*, 2007; Roemer *et al.*, 2007). Aktywacja klasycznej drogi dopełniacza powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg, wzmoczony napływ leukocytów, zwłaszcza neutrofilów i eozynofiliów (Howe *et al.*, 2014; Lucchinetti *et al.*, 2002; Misu *et al.*, 2007). Prawdopodobną rolę eozynofiliów w NMOSD jest stymulacja odpowiedzi humoralnej, a uszkodzenie OUN następuje w wyniku wydzielania neurotoksyn i wolnych rodników (Kita, 2011).

U około 20–25% pacjentów z seronegatywną względem AQP 4-Ab postacią NMOSD ostatnie badania wykazały obecność przeciwciał anty-MOG (Alves Do Rego i Collongues, 2018). Postać NMOSD z przeciwciałami anty-MOG ma lepsze rokowanie od postaci z przeciwciałami anty-AQP4, co może wynikać z odwracalności zmian w mielinie, braku aktywacji układu dopełniacza i nacieku leukocytów wykazanych w badaniach histopatologicznych (Zhou *et al.*, 2017). Pacjenci seronegatywni względem AQP4-Ab-IgG nie wykazują charakterystycznych dla seropozytywnej postaci zmian w astrocytach i oligodendrocytach oraz cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza (Marignier *et al.*, 2010). Przyczyną reakcji zapalnej organizmu u pacjentów seronegatywnych może być niskie stężenie przeciwciał anty-AQP4, niewykrywalne w testach lub obecność niepoznanych jeszcze przeciwciał (Bernard-Valnet *et al.*, 2015; Vaknin-Dembinsky *et al.*, 2012).

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania NMO wynosi 0,5–4,4/100 000 i jest najwyższa w populacji Dalekiego Wschodu (Pandit *et al.*, 2015). Średni wiek zachorowania to 39 lat, znacząco częściej choroba występuje u kobiet (K:M 9:1) (Wingerchuk *et al.*, 2007). Ryzyko zaostrzenia może zwiększyć się w trzecim trymestrze ciąży oraz w okresie połogu (Bourre *et al.*, 2012). Około 3% pacjentów z NMO ma w rodzinie chorych na tę chorobę (Matiello *et al.*, 2010). Przebieg w większości przypadków jest nawrotowy (80–90%),

a w reszcie przypadków NMO ma charakter jednofazowy – najczęściej w postaci seronegatywnej, jako izolowane zapalenie nerwu wzrokowego lub poprzeczne zapalenie rdzenia (LETM) (Wingerchuk i Weinschenker, 2003; Wingerchuk *et al.*, 2007).

ROZPOZNANIE, OBJAWY KLINICZNE I DIAGNOSTYKA

W 2015 roku Wingerchuk i wsp. opublikowali międzynarodowy konsensus dla kryteriów diagnostycznych umożliwiających rozpoznanie NMO i jego spektrum. Jednym z ustaleń było ujednoczenie nomenklatury. Obecnie preferuje się używanie określenia spektrum NMO – NMOSD, zamiast choroby Devica czy NMO, które obejmuje wszystkie prezentacje kliniczne tej jednostki chorobowej. W skład NMOSD wchodzi:

- NMO;
- zespoły kliniczne z ograniczoną prezentacją:
 - idiopatyczne pojedyncze lub nawracające epizody poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego (zmiany w co najmniej 3 segmentach kręgowych w rezonansie magnetycznym) – LETM;
 - zapalenie nerwów wzrokowych – nawracające lub obustronne jednocześnie;
- azjatycka oczno-rdzeniowa postać stwardnienia rdzeniowego;

- zapalenie nerwów wzrokowych lub rozległe zapalenie rdzenia kręgowego związane z układowymi chorobami autoimmunologicznymi;
- zapalenie nerwów wzrokowych lub zapalenie rdzenia kręgowego z towarzyszącymi zmianami w mózgowiu typowymi dla NMO (podwzgórze, ciało modzelowate, okołokomorowo lub pień mózgu) (Wingerchuk *et al.*, 2015). Najważniejszy dla NMOSD był podział na postać seropozytywną z przeciwciałami anti-AQP4-Ab (80%) oraz seronegatywną (14–22%), w której przeciwciała są niewykrywalne bądź nie jest znany ich status (Collongues *et al.*, 2019; Wingerchuk *et al.*, 2015). Kryteria uwzględniają objawy kliniczne, obecność przeciwciał anti-AQP4-Ab-IgG oraz obraz rezonansowy (tab. 1).

W literaturze opisywana jest również postać NMOSD z negatywnymi anti-AQP4-Ab, ale pozytywnymi przeciwciałami anti-MOG. Dotyczy ona około 4–11% chorych spełniających kryteria NMOSD z 2015 roku i jest szczególnie skorelowana z wiekiem. Postać anti-MOG pozytywna występuje w 50% u dzieci i u 10% dorosłych z NMO (Alves Do Rego i Collongues, 2018; Collongues *et al.*, 2019). Główną prezentacją kliniczną są nawracające zapalenia nerwu wzrokowego z obrzękiem tarczy nerwu II oraz znaczną utratą ostrości widzenia. Znacznie rzadziej niż w anti-AQP4-Ab pozytywnym NMOSD mamy w tej postaci do czynienia z zajęciem mózgowia, rdzenia przedłużonego czy mózdzku (Höftberger *et al.*, 2015).

Główne objawy kliniczne	NMOSD z AQP4-IgG dodatnią	NMOSD z AQP4-IgG ujemną lub nieoznaczoną	Kryteria rezonansowe dla NMOSD bez AQP4
<ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie nerwu wzrokowego • Ostre zapalenie rdzenia kręgowego • Zespół pola najdalszego – niewyjaśniona czkawka, nudności lub wymioty • Ostry zespół pniowy • Objawowa narkolepsja lub ostry zespół diencefaliczny (międzymózgowiowy – zahamowanie lub pobudzenie prostych popędów, polifagia, polidypsja, popęd seksualny, apatia, dystymia, hipersomnia) z typowymi dla NMOSD diencefalicznymi zmianami w rezonansie magnetycznym • Objawowy zespół mózgowy z typowymi dla NMOSD zmianami w mózgu 	<ul style="list-style-type: none"> • Przynajmniej 1 główny objaw kliniczny • Dodatnia AQP4-Ab-IgG (przy użyciu najlepszej dostępnej metody) • Wykluczenie innego rozpoznania 	<ul style="list-style-type: none"> • Co najmniej 2 główne objawy kliniczne występujące w wyniku 1 lub więcej rzutów oraz spełniające wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ◦ przynajmniej 1 z głównych objawów klinicznych musi być zapalenie nerwu wzrokowego, ostre zapalenie rdzenia z LETM lub zespół pola najdalszego ◦ rozproszenie w przestrzeni (2 główne objawy kliniczne lub większa ich liczba) ◦ spełnienie dodatkowych kryteriów w rezonansie magnetycznym • Ujemny wynik AQP4-IgG (przy użyciu najlepszej metody) lub brak możliwości wykonania badania • Wykluczenie innego rozpoznania 	<ul style="list-style-type: none"> • Ostre zapalenie nerwu wzrokowego – w rezonansie magnetycznym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ brak zmian bądź niespecyficzne zmiany w istocie białej mózgu LUB ◦ zmiany hiperintensywne w sekwencji T2 bądź ulegające wzmocnieniu kontrastowemu w sekwencji T1 zajmujące >1/2 długości nerwu wzrokowego lub zajmujące skrzyżowanie wzrokowe • Ostre zapalenie rdzenia – w rezonansie magnetycznym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zmiany wewnątrzrdzeniowe rozciągające się na co najmniej 3 segmenty rdzenia LUB ◦ co najmniej 3 segmenty z ogniskową atrofią rdzenia u pacjenta z ostrym zapaleniem rdzenia w wywiadzie • Zespół pola najdalszego – w rezonansie magnetycznym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zmiany w obrębie pola najdalszego LUB grzbietowej części rdzenia przedłużonego • Ostry zespół pniowy – w rezonansie magnetycznym: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zmiany okołowysciółkowe w pniu mózgu
AQP4-Ab-IgG – przeciwciała przeciw AQP4.			

Tab. 1. Kryteria rozpoznania NMOSD (na podstawie Wingerchuk *et al.*, 2015)

W postępowaniu diagnostycznym NMOSD wymaga w pierwszej kolejności różnicowania z SM. Nawracające zapalenie nerwu wzrokowego, obustronne zapalenie nerwów wzrokowych i LETM są objawami typowymi dla NMOSD (Wingerchuk *et al.*, 2015). Nieprawidłowości w badaniu wzrokowych potencjałów wywołanych częściej są obserwowane u chorych z NMOSD niż u pacjentów z SM (Wu *et al.*, 2008).

Prążki oligoklonalne w płynie mózgowo-rdzeniowym są bardziej charakterystyczne dla SM i występują u ponad 80% przypadków; u chorych na spektrum NMO można je znaleźć u mniej niż 20% (Wingerchuk *et al.*, 2015). Najważniejsza dla rozpoznania NMOSD, poza przeciwciałami anti-AQP4-Ab, jest diagnostyka obrazowa – rezonans magnetyczny mózgowia oraz rdzenia kręgowego (tab. 2).

NMOSD jako choroba o podłożu autoimmunologicznym często współwystępuje z innymi schorzeniami wynikającymi z autoagresji, takimi jak toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, zespół Sjögrena, mieszana choroba tkanki łącznej, celiakia czy pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (Wingerchuk i Weinschenker, 2012). U pacjentów ze spektrum NMO opisano również izolowaną obecność przeciwciał ANA, bez rozpoznania choroby układowej, choć ich znaczenie kliniczne nie jest do końca jasne i wymaga dalszych badań (Lee *et al.*, 2019).

LECZENIE

Prawidłowo postawiona diagnoza NMOSD umożliwia zastosowanie prawidłowej terapii. Jest to ważne, gdyż leczenie stosowane w SM użyte w przypadku NMO w najlepszym wypadku jest nieskuteczne klinicznie (np. octan glatirameru), a w najgorszym może prowadzić do nasilenia objawów NMOSD (np. fingolimod, interferon beta) (Min *et al.*, 2012; Palace *et al.*, 2010; Shimizu *et al.*, 2010; Yoshii *et al.*, 2016). Leczenie opiera się na dwóch głównych celach: leczeniu rzutu oraz przewlekłym leczeniu podtrzymującym. Ważnym aspektem jest także terapia objawowa.

Leczenie rzutu

NMOSD ma przebieg remisyjno-rzutowy ze stopniową progresją niesprawności i uszkodzenia OUN (Wingerchuk *et al.*, 2007). Leczenie rzutu ma na celu zmniejszenie reakcji zapalnej, zminimalizowanie uszkodzenia OUN oraz poprawę stanu klinicznego. Na chwilę obecną mamy trzy główne metody postępowania zaostrzeniem objawów spektrum NMO.

W pierwszej kolejności, podobnie jak w rzucie SM, należy rozpocząć dożylną steroidoterapię. Ma ona na celu zahamowanie toczącej się reakcji zapalnej oraz obrzęku. Standardowo stosuje się dawkę 1000 mg metyprednizolonu

<p>Rezonans magnetyczny rdzenia kręgowego, faza ostra</p>	<ul style="list-style-type: none"> • LETM związane z ostrym TM: <ul style="list-style-type: none"> ◦ zwiększony sygnał w strzałkowym obrazie T2 obejmującym 3 segmenty kręgosłupa lub większą ich liczbę ◦ przewaga centralnego uszkodzenia rdzenia (ponad 70% zmian w centralnej części istoty szarej) ◦ wzmacniające się po kontraście zmiany w T1 • Inne charakterystyczne zmiany: <ul style="list-style-type: none"> ◦ dogłowe szerzenie się zmian w pniu mózgu ◦ poszerzenie/obrzęk rdzenia ◦ zmniejszenie sygnału w obrazach T1 w zmianach odpowiadających zmianom wzmacniającym się w obrazach T2
<p>Rezonans magnetyczny rdzenia kręgowego, faza przewlekła</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Poprzeczna podłużna atrofia rdzenia (ostro odgraniczony zanik rdzenia obejmujący więcej niż 3 kompletne segmenty) z lub bez zmian ogniskowych lub rozproszonego sygnału T2 w atroficznych częściach rdzenia
<p>Rezonans magnetyczny nerwu wzrokowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jedno- lub obustronne zwiększenie sygnału w T2 bądź wzmacnianie się zmian po kontraście w T1 w obrębie nerwu wzrokowego lub skrzyżowania nerwów; stosunkowo długie zmiany (powyżej połowy długości między gałką oczną a skrzyżowaniem nerwów wzrokowych)
<p>Rezonans magnetyczny mózgowia: charakterystyczne dla NMOSD wzorce zmian w mózgu (zwiększenie sygnału w T2, o ile nie jest napisane inaczej)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiany obejmujące grzbietową część rdzenia (szczególnie pole najdalsze) albo małe, zlokalizowane, często obustronne lub sąsiadujące ze zmianami w górnym odcinku szyjnym rdzenia kręgowego • Powierzchnia okołowysciółkowa 4. komory w pniu mózgu/mózdzku • Zmiany obejmujące podwzgórze, wzgórze lub powierzchnię okołowysciółkową komory 3. • Duże, zlewające się jedno- lub obustronne zmiany podkorowe lub w istocie białej • Długie (>1/2 długości ciała modzelowatego), rozproszone, heterogeniczne zmiany w obrębie ciała modzelowatego • Długie, jedno- lub obustronne uszkodzenia dróg korowo-rdzeniowych obejmujących torebkę wewnętrzną i konary mózgu • Rozległe okołowysciółkowe uszkodzenie mózgu, często wzmacniające się po kontraście

TM – transverse myelitis, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego.

podawanego dożylnie przez 5 dni. Następnie należy zastosować doustną kontynuację steroidu w dawce 1 mg/kg/mc. przez 2–8 tygodni, ze stopniową redukcją dawki, zależnie od ciężkości objawów klinicznych (Burton *et al.*, 2012; Kessler *et al.*, 2016). Niektóre badania sugerują, że postać NMOSD z dodatnimi przeciwciałami anti-MOG jest wysoce wrażliwa na steroidoterapię (Jarius *et al.*, 2016).

Leczeniem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia leczenia steroidami bądź niedostatecznej poprawy, są zabiegi plazmaferez (Bonnar *et al.*, 2009). Ich duża skuteczność jest potwierdzona szczególnie w przypadku rzutu w postaci ostrego zapalenia rdzenia kręgowego (Kleiter *et al.*, 2016). W zależności od stanu klinicznego pacjenta wykonuje się 5–7 zabiegów. Podczas nich dochodzi do usunięcia komponentów związanych z kaskadą zapalną, co skutkuje zahamowaniem tej reakcji w OUN. Pomimo inwazyjności tej procedury i dość częstych powikłań (nawet do 36% plazmaferez), z których najczęstszą są infekcje, korzyści wynikające z jej zastosowania przewyższają ryzyko komplikacji (Kessler *et al.*, 2016; Shemin *et al.*, 2007). Badania sugerują, że terapia złożona z dożylniej steroidoterapii z następnymi plazmaferezami jest skuteczniejsza niż złożona z samych steroidów (Abboud *et al.*, 2016). Najnowsze prace badawcze potwierdzają jak najszybszą konieczność rozpoczęcia plazmaferez, gdyż opóźnienie leczenia wiąże się z gorszym rokowaniem co do odzyskania sprawności (Bonnar *et al.*, 2018).

W przypadku braku skuteczności steroidów oraz plazmaferez alternatywnym leczeniem pozostaje zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) w dawce 0,4 mg/kg mc./dobę przez 5 dni. Zastosowanie IVIg i ocena ich skuteczności opierają się na opisie leczenia 10 pacjentów i nie są poparte badaniami randomizowanymi (Elsone *et al.*, 2014b; Viswanathan *et al.*, 2015). Czas rekonwalescencji pacjentów po leczeniu zaostrzenia NMOSD może wynosić nawet 6–24 miesiące. W tym czasie niezwykle ważne są rehabilitacja oraz podtrzymujące leczenie immunosupresyjne (Calis *et al.*, 2011; Kessler *et al.*, 2016).

Leczenie podtrzymujące

Chorzy spełniający kryteria NMOSD wymagają przewlekłego leczenia immunosupresyjnego. Pierwszy opis leczenia podtrzymującego choroby Devica pochodzi z 1998 roku i dotyczy stosowania azatiopryny (AZT). Od tamtej pory do kanonu leczenia weszły: rituksymab (RTX), mykofenolan mofetylu (MMF), cyklofosfamid (CYC), mitoksantron (MITO) (Collongues *et al.*, 2019; Kessler *et al.*, 2016). Każdy z tych leków jest używany poza ich zarejestrowanymi wskazaniami, tzw. *off-label*. Obecnie w 2. i 3. fazie badań klinicznych są białka monoklonalne: ekulizumab, inebilizumab, tocilizumab (Collongues *et al.*, 2019; Kessler *et al.*, 2016).

Azatiopryna

AZT jest inhibitorem syntezy zasad purynowych szybko proliferujących komórek, w szczególności limfocytów B i T.

Jako immunosupresant pierwotnie była używana po przeszczepach, następnie w chorobach autoimmunologicznych. W leczeniu NMO po raz pierwszy użyto jej w dawce 2 mg/kg mc./dobę w skojarzeniu z doustnym steroidem (prednizon) w dawce 1 mg/kg mc./dobę, uzyskując poprawę stanu klinicznego pacjentów (Mandler *et al.*, 1998). Po tym sukcesie rozpoczęto badania na dużą skalę z użyciem AZT w wyższych dawkach – 3–4 mg/kg mc./dobę w połączeniu z prednizonem w dawce 1 mg/kg mc./dobę. Wyniki wykazały skuteczność wyższej dawki (spadek Expanded Disability Status Scale, EDSS u 80% chorych) oraz mniejszą efektywność monoterapii AZT (Bichueti *et al.*, 2018; Costanzi *et al.*, 2011; Elson *et al.*, 2014a). Nie opisano istotnej zależności efektu AZT od postaci NMOSD (Collongues *et al.*, 2019; Kessler *et al.*, 2016). Pełny rezultat leczenia AZT uzyskuje się po 3–6 miesiącach stosowania. Działań niepożądanych doświadcza 60% chorych i najczęściej dotyczą one układu pokarmowego oraz krwiotwórczego. Dwa badania retrospektywne i jedno badanie kliniczne otwarte wykazały mniejszą skuteczność AZT w porównaniu z RTX czy MMF (Jeong *et al.*, 2016; Mealy *et al.*, 2014; Nikoo *et al.*, 2017).

Mykofenolan mofetylu

MMF jest wybiórczym, odwracalnym inhibitorem dehydrogenazy monofosforanu inozyny. Zmniejsza liczbę limfocytów T i B oraz hamuje ich napływ do miejsca zapalenia. Jest lekiem bezpieczniejszym i mającym mniej powikłań niż AZT (Eisen *et al.*, 2005). Stosowaną dawką MMF jest 1500–3000 mg/dobę w dawkach podzielonych, tak aby poziom limfocytów wynosił 1000–1500/μl. Leczenie rozpoczyna się od 500 mg 2 razy dziennie, a następnie zwiększa ją co 6 tygodni do osiągnięcia odpowiedniego poziomu limfocytów. Zanim osiągnie się wymagany poziom limfocytów, często dodaje się do MMF prednizon w dawce 10 mg/dobę (Jiao *et al.*, 2018; Kessler *et al.*, 2016).

W jednym z nowszych badań pacjentów z NMOSD podzielono na grupy w zależności od obecności przeciwciał AQP4-Ab oraz MOG bądź ich braku. Leczone ich MMF jako lekiem pierwszego rzutu w dawce 2000 mg/dobę, uzyskując poprawę lub stabilizację u 80% pacjentów (na podstawie skali EDSS). U 49% nie obserwowano nawrotu w 24-miesięcznej obserwacji. Status serologiczny pacjentów nie wpływał na uzyskane wyniki (Montcuquet *et al.*, 2017).

Rituksymab

RTX jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20, powodującym zniszczenie subpopulacji CD20 limfocytów B. Nie przenika on przez barierę krew–mózg, osiągając w OUN tylko 1% stężenia znajdującego się w surowicy po podaniu dożylnym (Collongues *et al.*, 2019). Powszechnie stosuje się dwojakie dawkowanie: 375 mg/m² raz w tygodniu przez 4 kolejne tygodnie lub dawka 1000 mg powtórzona dwukrotnie w odstępie 14 dni. Powoduje to uszkodzenie komórek CD20 na co najmniej 6 miesięcy. Kurację powinno się po tym czasie powtórzyć, po wcześniejszym

oznaczeniu poziomu komórek CD19/20 limfocytów B (Collongues *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2018). Aby zapobiec działaniom niepożądanym, związanym z podaniem RTX, stosuje się w premedykacji metyloprednizolon (100 mg), acetaminofen (650 mg) oraz lek przeciwhistaminowy mniej więcej 45 minut przed infuzją RTX (Kessler *et al.*, 2016).

Z metaanalizy z 2016 roku dotyczącej RTX wynika, że znacząco redukuje on liczbę nawrotów oraz zmniejsza wynik EDSS w 80% przypadków (Damato *et al.*, 2016). Objawy niepożądane występują u 26% pacjentów i najczęściej dotyczą reakcji związanych z infuzją oraz infekcji. Dotychczas nie opisano przypadku postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) (Collongues *et al.*, 2019; Damato *et al.*, 2016).

Mitoksantron

MITO jest lekiem przeciwnowotworowym, będącym silnym inhibitorem topoizomazy II. Silnie hamuje proliferację limfocytów T i B. Niewiele jest badań opisujących działanie MITO w NMOSD, jednak w tych dostępnych wyniki są obiecujące. W jednym z nich poprawę stwierdzono u 4 na 5 pacjentów (Weinstock-Guttman *et al.*, 2006). W badaniu tym zastosowano dawkowanie 12 mg/m² dożylnie co 3 miesiące, powtarzane do dawki łącznej 100–120 mg/m². MITO jest lekiem bardzo toksycznym, powodującym m.in. supresję szpiku kostnego, infekcje oportunistyczne czy kardiomiopatię (Sellner *et al.*, 2010).

Cyklofosfamid

CYC jest cytostatykiem o działaniu alkilującym, które prowadzi do fragmentacji łańcuchów DNA. Powoduje on supresję immunologiczną poprzez oddziaływanie na limfocyty T i B. Większość doniesień dotyczących leczenia NMO CYC odnosi się do opisów przypadków pacjentów ze współistniejącymi chorobami tkanki łącznej, takimi jak toczeń czy zespół Sjögrena. Dawkowanie w tych przypadkach to 7–25 mg/kg dożylnie raz w miesiącu przez 6 miesięcy (Collongues *et al.*, 2019; Sellner *et al.*, 2010).

Nowe perspektywy leczenia

Ekulizumab (Soliris®) jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji. Zarejestrowany jest do leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego oraz odpornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporaźnej z obecnymi przeciwciałami przeciw receptorowi acetylocholin (Collongues *et al.*, 2019). Obecnie w fazie 3. jest randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą kontrolowaną placebo (jako terapia dodatkowa do leczenia AZT lub MMF) z wykorzystaniem ekulizumabu w leczeniu NMOSD-AQP4-Ab pozytywnego (NCT01892345). Alexion Pharmaceuticals przeprowadzająca to badanie poinformowała w sierpniu 2018 roku, że ekulizumab zmniejsza ryzyko nawrotu o 94,2%

w porównaniu z placebo. Po 48 tygodniach nie obserwowano rzutu u 97,9% chorych leczonych ekulizumabem w porównaniu z 63,2% chorych otrzymujących placebo.

Tocilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się swoiście z receptorami IL-6, przez co hamuje reakcję zapalną mediowaną przez tę interleukinę. Lek ten został zarejestrowany do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o uogólnionym początku (Kessler *et al.*, 2016). W jednym z badań, w którym wzięło udział 7 Japończyków z NMOSD, podawano tocilizumab w skojarzeniu z AZA lub prednizonem, uzyskując redukcję liczby rzutów oraz dodatkowo zmniejszenie dolegliwości bólowych u tych chorych (Araki *et al.*, 2014). Obecnie prowadzone jest także badanie z użyciem tego leku w monoterapii NMOSD – zarówno postaci seropoztywnej, jak i seronegatywnej (NCT03062579).

Inebilizumab (MEDI-551) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD19 subpopulacji limfocytów B. Nie ma opisu użycia tego leku w NMOSD (Collongues *et al.*, 2019). Obecnie w fazie 2b rozpoczęło się randomizowane badanie kontrolowane podwójnie ślełą próbą, mające ocenić skuteczność MEDI-551 u chorych na NMOSD (NCT02200770).

PODSUMOWANIE

Od czasów wyodrębnienia choroby Devica jako wariantu SM do czasów obecnych, gdzie mówimy o spektrum NMO, udało się dość dobrze poznać tę jednostkę chorobową. Więcej wiemy o jej obrazie klinicznym, patomechanizmie oraz mamy coraz lepsze narzędzia diagnostyczne. Dzięki nowemu algorytmowi diagnostycznemu chorzy na NMOSD mają szansę na szybsze rozpoznanie, a co za tym idzie – wcześniejsze włączenie prawidłowego leczenia. Badania nad NMOSD nadal trwają, zwłaszcza w kręgu jego wariantu seronegatywnego. Najbardziej pocieszającym faktem są toczące się badania kliniczne nad lekami dedykowanymi dla chorych z NMOSD, gdyż obecnie stosowane leczenie jest poza wskazaniami z charakterystyki produktu leczniczego oraz pozostaje dla tych pacjentów nier refundowane.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Abbdou H, Petrak A, Mealy M et al.: Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler* 2016; 22: 185–192.
- Alves Do Rego C, Collongues N: Neuromyelitis optica spectrum disorders: features of aquaporin-4, myelin oligodendrocyte glycoprotein and double-seronegative-mediated subtypes. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 458–470.

- Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al.: Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: a pilot study. *Neurology* 2014; 82: 1302–1306.
- Bernard-Valnet R, Liblau RS, Vukusic S et al.: Neuromyelitis optica: a positive appraisal of seronegative cases. *Eur J Neurol* 2015; 22: 1511–1518, e82–e83.
- Bichuetti DB, Perin MMM, Souza NA et al.: Treating neuromyelitis optica with azathioprine: 20-year clinical practice. *Mult Scler* 2018; 1352458518776584.
- Bonnan M, Valentino R, Debeugny S et al.: Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 346–351.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S et al.: Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009; 15: 487–492.
- Bourre B, Marignier R, Zephir H et al.; NOMADMUS Study Group: Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology* 2012; 78: 875–879.
- Burton JM, O'Connor PW, Hohol M et al.: Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD006921.
- Calis M, Kirnap M, Calis H et al.: Rehabilitation results of patients with acute transverse myelitis. *Bratisl Lek Listy* 2011; 112: 154–156.
- Collongues N, Ayme-Dietrich E, Monassier L et al.: Pharmacotherapy for neuromyelitis optica spectrum disorders: current management and future options. *Drugs* 2019; 79: 125–142.
- Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al.: Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011; 77: 659–666.
- Crane JM, Lam C, Rossi A et al.: Binding affinity and specificity of neuromyelitis optica autoantibodies to aquaporin-4 M1/M23 isoforms and orthogonal arrays. *J Biol Chem* 2011; 286: 16516–16524.
- Damato V, Evoli A, Iorio R: Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1342–1348.
- Devic E: Myélite aiguë dorso-lombaire avec névrite optique – Autopsie. In: *Congrès Français de Médecine (Première Session; Lyon, 1894; procès-verbaux, mémoires et discussions; publiés par M. le Dr L. Bard). Asselin et Houzeau, Louis Savy, Paris, Lyon 1895: 434–439.*
- Eisen HJ, Kobashigawa J, Keogh A et al.; Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators: Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 517–525.
- Elsone L, Kitley J, Luppe S et al.: Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. *Mult Scler* 2014a; 20: 1533–1540.
- Elsone L, Panicker J, Mutch K et al.: Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler* 2014b; 20: 501–504.
- Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T et al.: Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. *Mult Scler* 2015; 21: 866–874.
- Howe CL, Kaptzan T, Magaña SM et al.: Neuromyelitis optica IgG stimulates an immunological response in rat astrocyte cultures. *Glia* 2014; 62: 692–708.
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al.; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS): MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 280.
- Jeong IH, Park B, Kim SH et al.: Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler* 2016; 22: 329–339.
- Jiao Y, Cui L, Zhang W et al.: Dose effects of mycophenolate mofetil in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: a case series study. *BMC Neurol* 2018; 18: 47.
- Kessler RA, Mealy MA, Levy M: Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: acute, preventive, and symptomatic. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 2.
- Kita H: Eosinophils: multifaceted biological properties and roles in health and disease. *Immunol Rev* 2011; 242: 161–177.
- Kleiter I, Gahlen A, Borisow N et al.; Neuromyelitis Optica Study Group: Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol* 2016; 79: 206–216.
- Lee EJ, Lim YM, Kim SY et al.: The clinical and prognostic value of antinuclear antibodies in NMO-IgG seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2019; 328: 1–4.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al.: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
- Lin J, Li X, Xue B et al.: Low-dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol* 2018; 317: 1–4.
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al.: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002; 125: 1450–1461.
- Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F et al.: Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One* 2010; 5: e10455.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219–1220.
- Marignier R, Nicolle A, Watrin C et al.: Oligodendrocytes are damaged by neuromyelitis optica immunoglobulin G via astrocyte injury. *Brain* 2010; 133: 2578–2591.
- Matiello M, Kim HJ, Kim W et al.: Familial neuromyelitis optica. *Neurology* 2010; 75: 310–315.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J et al.: Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: multicenter study of treatment efficacy. *JAMA Neurol* 2014; 71: 324–330.
- Min JH, Kim BJ, Lee KH: Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2012; 18: 113–115.
- Misu T, Fujihara K, Kakita A et al.: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224–1234.
- Montcuquet A, Collongues N, Papeix C et al.; NOMADMUS study group and the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP): Effectiveness of mycophenolate mofetil as first-line therapy in AQP4-IgG, MOG-IgG, and seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2017; 23: 1377–1384.
- Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M et al.: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 1997; 17: 171–180.
- Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V et al.: Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol* 2017; 264: 2003–2009.
- Palace J, Leite MI, Nairne A et al.: Interferon beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 2010; 67: 1016–1017.
- Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M et al.; GJCF International Clinical Consortium & Biorepository for Neuromyelitis Optica: Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review. *Mult Scler* 2015; 21: 845–853.
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2012; 11: 535–544.
- Rash JE, Yasumura T, Hudson CS et al.: Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 11981–11986.

- Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al.: Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194–1205.
- Sellner J, Boggild M, Clanet M et al.: EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1019–1032.
- Shemin D, Briggs D, Greenan M: Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher* 2007; 22: 270–276.
- Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al.: IFN β -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 2010; 75: 1423–1427.
- Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Kassir I et al.: T-cell reactivity against AQP4 in neuromyelitis optica. *Neurology* 2012; 79: 945–946.
- Verkman AS: Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med* 2012; 63: 303–316.
- Viswanathan S, Wong AHY, Quek AML et al.: Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2015; 282: 92–96.
- Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al.: Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006; 63: 957–963.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG: Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848–853.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG: The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler* 2012; 18: 5–10.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL et al.; International Panel for NMO Diagnosis: International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85: 177–189.
- Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al.: A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 603–605.
- Wu JS, Zhang MN, Carroll WM et al.: Characterisation of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1022–1026.
- Yoshii F, Moriya Y, Ohnuki T et al.: Fingolimod-induced leukoencephalopathy in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 7: 53–57.
- Zhou L, Huang Y, Li H et al.: MOG-antibody associated demyelinating disease of the CNS: a clinical and pathological study in Chinese Han patients. *J Neuroimmunol* 2017; 305: 19–28.