

Dominika Czarnecka, Mariusz Stasiótek

Zaburzenia neurologiczne związane z przeciwciałami anti-MOG – nowa jednostka chorobowa czy jedna z postaci chorób spektrum NMO?

MOG antibody-associated disease – a new entity or one of the forms of the NMO spectrum?

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dominika Czarnecka, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. S. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, tel.: +48 42 677 66 94, e-mail: dominika.czarnecka@office365.umed.pl

Streszczenie

Glikoproteina mieliny oligodendrocytów (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG) to białko biorące udział w utrzymaniu struktury mieliny. Ostatnie badania pokazują, że przeciwciała anti-MOG występują w surowicy części pacjentów spełniających kryteria rozpoznania chorób spektrum *neuromyelitis optica* (NMO), u których nie wykryto przeciwciał przeciwko akwaporynie 4 (AQP4). Przeciwciała anti-MOG są elementem odpowiedzi zapalnej przeciwko składnikom mieliny – odpowiedź ta prowadzi do uszkodzenia pierwotnie demielinizacyjnego, podczas gdy przeciwciała anti-AQP4 w pierwszej kolejności prowadzą do destrukcji astrocytów. Dostępne dane na temat odmienności mechanizmów immunopatologicznych, charakterystyki demograficznej pacjentów, a także przebiegu klinicznego sugerują potrzebę wyodrębnienia zaburzeń związanych z przeciwciałami anti-MOG jako osobnej postaci chorób demielinizacyjnych. W obrazie klinicznym dominuje izolowane zapalenie nerwu wzrokowego, w połowie przypadków występujące obustronnie. Rzadszymi manifestacjami są zapalenie rdzenia kręgowego czy zapalenie mózgu. Rokowanie odległe należy oceniać jako poważne. Trwałą niepełnosprawność – głównie pogorszenie ostrości wzroku i sprawności chodu – stwierdza się u prawie połowy pacjentów. Na podstawie dotychczasowych badań w leczeniu rzutu choroby najbardziej efektywna jest dożylna kortykosteroidoterapia, a przy braku pożądanego efektu klinicznego – terapeutyczna wymiana osocza. Jeśli zaś chodzi o terapię podtrzymującą, najwięcej danych wskazuje na skuteczność kortykosteroidoterapii. Dostępne są również doniesienia na temat prewencji nawrotów choroby z zastosowaniem dożylnych preparatów immunoglobulin, rituximabu i innych leków o charakterze immunosupresyjnym. Wiedza o zaburzeniach neurologicznych związanych z przeciwciałami anti-MOG jest z całą pewnością niepełna. Konieczne są dalsze systematyczne badania, zwłaszcza w obszarze efektywnego różnicowania z innymi chorobami demielinizacyjnymi i skutecznej terapii.

Słowa kluczowe: glikoproteina mieliny oligodendrocytów, choroby spektrum *neuromyelitis optica*, akwaporyna 4, izolowane zapalenie nerwu wzrokowego, zapalenie rdzenia kręgowego

Abstract

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is a protein involved in the maintenance of the myelin structure. Recent studies have shown that serum anti-MOG antibodies are found in some of the patients who meet the diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders, but do not have detectable aquaporin-4 (AQP4) antibodies. Anti-MOG antibodies are components of the inflammatory response to myelin leading to primary demyelination, while the anti-AQP4 antibodies mediate astrocyte destruction in the first place. The available data on the diverse immunopathological mechanisms, demographic characteristics of patients as well as the clinical course suggest the need for classifying anti-MOG-related disorders as a separate form of demyelinating disease. The clinical picture is dominated by an isolated optic neuritis, which is bilateral in 50% of cases. Myelitis and encephalitis are less common manifestations. Long-term prognosis should be considered serious. Long-term disability, mainly in the form of reduced visual acuity and unsteady gait, is observed in almost half of patients. Previous studies showed that intravenous corticosteroid therapy is most effective for relapses, while therapeutic plasma exchange should be used if the desired clinical effect is not observed. As for maintenance therapy, most data support the use of corticosteroids. Reports on relapse prevention using intravenous immunoglobulin preparations, rituximab and other immunosuppressants are also available. The knowledge on MOG antibody-associated neurological conditions is certainly incomplete. Further systematic research is needed, particularly in the context of effective differentiation with other demyelinating conditions and efficacious therapy.

Keywords: oligodendrocyte myelin glycoprotein, neuromyelitis optica spectrum disorders, aquaporin-4, isolated optic neuritis, myelitis

WSTĘP

Zapalenie nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (*neuromyelitis optica*, NMO) jest rzadką zapalną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w której przebiegu najczęściej dochodzi do zajęcia rdzenia kręgowego i nerwów wzrokowych (Patterson i Goglin, 2017; Wingerchuk *et al.*, 2006). Historia badań nad chorobą sięga XIX wieku. W 1894 roku francuski neurolog Eugène Devic wraz ze swoim studentem opisał grupę 16 pacjentów z obuočnymi zaburzeniami widzenia i towarzyszącymi niedowładami kończyn (Wingerchuk *et al.*, 2015). Eponim „choroba Devica” został zaproponowany przez tureckiego neurologa Peppo Acchioté w 1907 roku (Jarius i Wildemann, 2013).

Przez wiele lat NMO traktowane było jako wariant stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM), chociaż dane kliniczne, immunopatologiczne, a także neuroobrazowe wskazywały na istotne różnice między powyższymi jednostkami chorobowymi (Wingerchuk *et al.*, 2015). Przełomem okazało się ustalenie, że w surowicy większości pacjentów z typowym obrazem klinicznym NMO, w odróżnieniu od pacjentów z klasyczną postacią SM, obecne są przeciwciała przeciwko akwaporynie-4 (AQP4). Akwaporyna 4 jest kanałem wodnym występującym w wielu narządach, m.in. nerkach, łożysku, żołądku, mięśniach szkieletowych, płucach, uchu wewnętrznym, śliniankach, gruczołach łzowych oraz w komórkach nabłonka węchowego (Rosales i Kister, 2016). W OUN ulega ekspresji przede wszystkim na błonie komórkowej astrocytów, a zwłaszcza na wypustkach astrocytarnych będących elementem bariery krew–mózg. Opisanie specyficznego szlaku patogenetycznego związanego z odpowiedzią immunologiczną przeciwko AQP4 i astrocytom pozwoliło na wydzielenie NMO jako osobnej jednostki chorobowej (Franciotta *et al.*, 2017; Wingerchuk *et al.*, 2007). Występujące u 73–90% (Hamid *et al.*, 2017; Hyun *et al.*, 2016; Jarius *et al.*, 2016a) pacjentów z NMO przeciwciała przeciwko AQP4 (AQP4-Ab) zostały uznane za biomarker choroby i znalazły swoje miejsce w kryteriach diagnostycznych NMO z 2006 roku. Do rozpoznania

choroby wymagane były zapalenie nerwu wzrokowego i zapalenie rdzenia kręgowego oraz spełnienie co najmniej dwóch z trzech kryteriów dodatkowych, obejmujących: obecność w badaniu wykonanym metodą rezonansu magnetycznego (RM) zmiany rozciągającej się na co najmniej trzy sąsiadujące segmenty rdzenia kręgowego; obecność AQP4-Ab w surowicy krwi; zmiany neuroobrazowe mózgu niespełniające kryteriów rozpoznania SM (Wingerchuk *et al.*, 2006).

W kolejnych latach u pacjentów z AQP4-Ab obserwowano objawy kliniczne, które wykraczały poza klasyczny obraz NMO. Doprowadziło to do wprowadzenia pojęcia NMOSD (*neuromyelitis optica spectrum disorders*) – choroby spektrum NMO. Opierając się na jednolitym podłożu immunopatologicznym oraz doświadczeniu, które wskazywało na zbliżony przebieg kliniczny i efekt terapii u pacjentów dotkniętych tą grupą chorób, w 2015 roku opracowano nowe kryteria diagnostyczne, ujednolicając rozpoznanie NMOSD. Co istotne, kryteria rozpoznania NMOSD u pacjentów seropozytywnych pod względem AQP4-Ab różnią się od stosowanych u pacjentów seronegatywnych lub z nieznanym statusem AQP4-Ab (tab. 1) (Gombolay i Chitnis, 2018; Mathey *et al.*, 2018; Weinschenker i Wingerchuk, 2017; Wingerchuk *et al.*, 2015; Young i Quaghebeur, 2016). Ponadto zawsze należy wykluczyć inne jednostki chorobowe mogące przebiegać z podobnymi objawami, takie jak: SM, ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*acute disseminated encephalomyelitis*, ADEM), toczeń rumieniowaty układowy, zespół Sjögrena, neurosarkoidoza, mieszana choroba tkanki łącznej, neuroinfekcje (HIV, kiła), chłoniak OUN, niedokrwienie rdzenia kręgowego czy zespół paraneoplastyczny (Patterson i Goglin, 2017; Weinschenker i Wingerchuk, 2017; Wingerchuk *et al.*, 2015). Trzeba też pamiętać o możliwości współwystępowania z NMOSD innych chorób o podłożu autoimmunologicznym. Dotyczy to zwłaszcza chorób reumatologicznych: toczenia rumieniowatego układowego i zespołu Sjögrena (Franciotta *et al.*, 2017).

Obraz kliniczny NMOSD jest zróżnicowany i często odbiega od typowego dla NMO. Oprócz charakterystycznych objawów zapalenia nerwu wzrokowego (które w przypadku NMOSD często ma charakter obustronny) i objawów

| AQP4+ | AQP4– |
|--|--|
| 1. Objawy co najmniej jednej z podstawowych manifestacji klinicznych NMOSD | 1. Objawy co najmniej dwóch z podstawowych manifestacji klinicznych NMOSD, z czego co najmniej jedną musi stanowić 1–3 |
| 2. Obecność AQP4-Ab w surowicy | 2. Brak AQP4-Ab w surowicy |
| 3. Wykluczenie innego rozpoznania | 3. Wykluczenie innego rozpoznania |
| | 4. Spełnienie dodatkowych kryteriów w obrazowaniu RM |
| Podstawowe manifestacje kliniczne NMOSD <ol style="list-style-type: none"> 1. Zapalenie nerwu wzrokowego 2. Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego 3. Zespół pola najdalszego 4. Ostre objawy pniowe 5. Objawowa narkolepsja lub ostre objawy podwzgórzowe z typowymi dla NMOSD zmianami w RM w podwzgórzu 6. Zespół objawów uszkodzenia mózgu ze zmianami w RM mózgowia typowymi dla NMOSD (zmiany obejmujące grzbietową część rdzenia przedłużonego, powierzchnię okołowyściółkową komory trzeciej i czwartej, podwzgórze, wzgórze, ciało modzelowate, drogi korowo-rdzeniowe obejmujące torebkę wewnętrzną i konary mózgu) | |

Tab. 1. Kryteria diagnostyczne chorób spektrum NMO

poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego w NMOSD należy się spodziewać również mniej typowych objawów (Patterson i Goglin, 2017; Rosales i Kister, 2016; Sand, 2016). Uporczywa czkawka, nudności i wymioty są manifestacją zespołu pola najdalszego (Han *et al.*, 2017; Sand, 2016). Zmiany w pniu mózgu mogą natomiast prowadzić do zaburzeń gałkoruchowych, utraty słuchu, neuralgii nerwu trójdzielnego, dysfagii, niedowładów połowicznych, zawrotów głowy, niepoohamowanego ziewania i zaburzeń oddychania. Nadmierna senność i narkolepsja to symptomy zaburzeń funkcji podwzgórza. Do innych nieprawidłowości związanych ze zmianami w międzymózgowiu należą zaburzenia termoregulacji, anoreksja i otyłość, zaburzenia endokrynologiczne [zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH), nieregularne miesiączki, hiperprolaktynemia] (Akaishi *et al.*, 2017; Sand, 2016). Zajęcie mózgu w przebiegu NMOSD może skutkować wystąpieniem objawów ogniskowych korespondujących z zajęтым obszarem OUN, a także z upośledzeniem w zakresie funkcji poznawczych. Często NMOSD związane jest z depresją i zaburzeniami lękowymi, co może mieć silny negatywny wpływ na jakość życia chorych (Sand, 2016; Whittam *et al.*, 2017).

BIĄŁKO MOG – BUDOWA I FUNKCJA

Jak wspomniano wcześniej, u około 10–27% (Hamid *et al.*, 2017; Hyun *et al.*, 2016; Jarius *et al.*, 2016a) pacjentów spełniających kryteria rozpoznania NMOSD nie stwierdza się obecności AQP4-Ab. Badania wykazały jednak, że w surowicy 25–42% z nich obecne są przeciwciała specyficzne dla glikoproteiny mieliny oligodendrocytów (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG) (Narayan *et al.*, 2018; Weinschenker i Wingerchuk, 2017).

Białko MOG, kodowane przez gen zlokalizowany na 6. chromosomie, składa się z 245 aminokwasów. Opisano dotąd 15 izoform MOG występujących u ludzi. Rola omawianego białka nie została jeszcze dokładnie poznana, ale zakłada się, że pełni ono funkcję receptora lub cząsteczki adhezyjnej i bierze udział w utrzymaniu struktury mieliny. W przeciwieństwie do AQP4 białko MOG jest ściśle związane z OUN i nie występuje w innych narządach (Narayan *et al.*, 2018). Badania nad procesem chorobowym związanym z autoprzeciwciałami specyficznymi dla MOG (MOG-Ab) wskazują na istnienie zasadniczych różnic w porównaniu z mechanizmami immunopatologicznymi typowymi dla reakcji przeciwko AQP4. Podczas gdy AQP4-Ab po związaniu ze swoim docelowym antygenem prowadzą do masywnej destrukcji astrocytów, zaburzeń funkcji bariery krew–mózg i wtórnego uszkodzenia osłonki mielinowej, łańcuch patogenetyczny związany z MOG-Ab zależy od białka docelowego zlokalizowanego w strukturach osłonki mielinowej. Odpowiedź zapalna przeciwko składnikom mieliny może prowadzić do uszkodzenia pierwotnie demielinizacyjnego z zaoszczędzeniem aksonów i astrocytów w początkowej fazie choroby.

Dostępne dane literaturowe wydają się potwierdzać powyższy mechanizm (Ramanathan *et al.*, 2016).

Peptydy MOG są od wielu lat wykorzystywane jako jeden z antygenów służących do indukcji eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) u zwierząt laboratoryjnych. Liczne badania wskazują, że jest to źródło autoantygenów dla limfocytów T i B zaangażowanych w immunopatogenezę chorób zapalno-demielinizacyjnych w modelach zwierzęcych. Lokalizacja białka MOG w najbardziej powierzchownych warstwach osłonek mielinowych wydaje się silniej sprzyjać inicjacji odpowiedzi autoagresyjnej niż w przypadku innych białek mieliny, takich jak zasadowe białko mieliny (*myelin basic protein*, MBP) (Nakashima, 2017; Ungureanu *et al.*, 2018). Interpretacja roli MOG-Ab u ludzi jest bardziej skomplikowana. Wiadomo jednak, że przeciwciała te mają zdolność do aktywacji układu dopełniacza (Mader *et al.*, 2011), a także do indukcji reakcji cytotoksycznej przeciwko komórkom wykazującym ekspresję MOG (Brilot *et al.*, 2009).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, należy zakładać, że w obrazie klinicznym NMOSD definiowanym na podstawie aktualnych kryteriów diagnostycznych znajdują miejsce zarówno choroby o charakterze astrocypatii (związanej z AQP4-Ab), jak i mielinopatii związane z obecnością MOG-Ab (Narayan *et al.*, 2018; de Sèze *et al.*, 2016).

BIĄŁKO MOG – BIOMARKER?

MOG-Ab zostały pierwszy raz opisane u ludzi w późnych latach 90. XX wieku. Seropozytywni chorzy cierpieli na rzutową chorobę autoimmunologiczną, którą wówczas uważano za SM (Narayan *et al.*, 2018) – co wraz z potencjalnie adekwatnym immunopatomechanizmem było podstawą do uznania MOG-Ab za predyktor konwersji izolowanego zespołu objawów klinicznych (*clinically isolated syndrome*, CIS) do pełnoobjawowego SM (Ungureanu *et al.*, 2018).

Okazało się jednak, iż ówczesne metody detekcji MOG-Ab (ELISA, Western blot) były niedoskonałe i przy kolejnych oznaczeniach nie potwierdzano uzyskiwanych wcześniej wyników. Zastosowanie nowych technik detekcji, opierających się na hodowlach komórkowych, umożliwiło wykrycie przeciwciał u pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi, takimi jak: ADEM, izolowane zapalenie nerwu wzrokowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego oraz NMOSD. MOG-Ab nie występują natomiast u pacjentów z typowym SM (Akaishi *et al.*, 2019; Hyun *et al.*, 2017; Ramanathan *et al.*, 2018).

Część badaczy podkreśla, że MOG-Ab należy oznaczać wyłącznie u osób, u których obraz kliniczny sugeruje proces chorobowy związany z tymi przeciwciałami. Wykonywanie oznaczeń u wszystkich diagnozowanych z powodu zmian demielinizacyjnych OUN mogłoby bowiem zwiększać prawdopodobieństwo uzyskiwania wyników fałszywie dodatnich, a w konsekwencji – opóźniać rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniej terapii (Juryńczyk *et al.*, 2019).

SPEKTRUM OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z OBECNOŚCIĄ MOG-Ab

MOG-Ab występują u 25–42% pacjentów spełniających kryteria NMOSD bez stwierdzonej obecności AQP4-Ab (Narayan *et al.*, 2018; Weinshenker i Wingerchuk, 2017). We wskazanej grupie dominują pacjenci rasy kaukaskiej, nie stwierdza się przewagi żadnej płci. Parametry demograficzne charakterystyczne dla NMOSD z AQP4-Ab są odmienne: obserwuje się wyraźną przewagę ras niekawkaskich i płci żeńskiej (K:M = 6–9:1).

Zwraca się również uwagę na pewne odmienności w prezentacji klinicznej chorych z NMOSD seropozytywnych pod względem MOG-Ab w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono w surowicy AQP4-Ab. U pacjentów seropozytywnych pod względem MOG-Ab choroba zaczyna się wcześniej, a przebieg jest nieco mniej agresywny – choć należy podkreślić, że niezależnie od postaci NMOSD to schorzenie bardzo obciążające i obciążone potencjalnie niekorzystnym rokowaniem. Przebieg choroby z MOG-Ab może być zarówno jednofazowy, jak i rzutowo-remisyjny, podczas gdy obecność AQP4-Ab wiąże się najczęściej z występowaniem kolejnych zaostrzeń choroby (Akaishi *et al.*, 2017; Hamid *et al.*, 2017; Narayan *et al.*, 2018; de Seze, 2017). W obrazowaniu RM u osób z MOG-Ab zmiany często występują w mózgu i odcinku piersiowo-lędźwiowym rdzenia kręgowego, natomiast u osób z AQP4-Ab dominują zmiany w pniu mózgu i odcinku szyjno-piersiowym rdzenia (de Seze, 2017).

Najczęstszą manifestacją kliniczną NMOSD związanego z MOG-Ab stanowi zapalenie nerwu wzrokowego, które występuje u 62,5–88% chorych. Znacznie częściej niż w postaci z AQP4-Ab zapalenie nerwów wzrokowych występuje obustronnie (72,7% vs 24% pacjentów). Przebieg zapalenia bywa ciężki, włącznie z całkowitym zaniewidzeniem. Jednak nawet w 75–80% przypadków (Jurynczyk *et al.*, 2017) dochodzi do pełnego lub znacznego wycofania się objawów. Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego występuje u około połowy pacjentów MOG-Ab-pozytywnych

i także rokuje nieco lepiej niż u pacjentów z AQP4-Ab. Całkowitą remisję zaobserwowano u 34% chorych. Zmiany zapalne w obrębie struktur mózgowia mogą się objawiać atakami padaczki albo przebiegać z objawami zapalenia mózgu; częściej występują w NMOSD z MOG-Ab (Jarius *et al.*, 2016b; Narayan *et al.*, 2018) (tab. 2).

Doniesienia o pacjentach, w których surowicy wykryto zarówno AQP4-Ab, jak i MOG-Ab, należą do rzadkości (Hyun *et al.*, 2017; Jarius *et al.*, 2016a; de Seze, 2017).

SPEKTRUM OBJAWÓW ZWIĄZANYCH Z OBECNOŚCIĄ MOG-Ab JAKO NOWA JEDNOSTKA CHOROBY

Według dostępnych danych MOG-Ab stwierdza się w surowicy około 20% osób z niespecyficzną chorobą demielinizacyjną OUN, niespełniającą kryteriów ani NMOSD, ani SM (Hamid *et al.*, 2017). Wydaje się, iż spektrum objawów związanych z obecnością MOG-Ab jest znacznie szersze, pojawiła się więc sugestia wyodrębnienia nowej jednostki chorobowej – choroby związanej z MOG-Ab (Jurynczyk *et al.*, 2017; Ramanathan *et al.*, 2018). Za rozróżnieniem chorób spektrum NMO i choroby związanej z MOG-Ab przemawiają odmienności dotyczące patomechanizmu, długofalowego przebiegu i rokowania (Nakashima, 2017).

W badaniu obejmującym 252 MOG-Ab-seropozytywnych pacjentów stwierdzono, że najczęstszym objawem chorób spektrum MOG-Ab jest izolowane zapalenie nerwu wzrokowego (55%), w prawie połowie przypadków przebiegające z zajęciem obu nerwów wzrokowych. Rzadziej występują zapalenie rdzenia kręgowego (18%) i objawy przypominające ADEM (18%) (Jurynczyk *et al.*, 2017). W innej pracy, w której analizowano dane kliniczne 85 pacjentów z MOG-Ab, izolowane zapalenie nerwu wzrokowego występowało u 67,5% chorych, zapalenie mózgu – u 26%, a zapalenie rdzenia kręgowego – u 19% (Akaishi *et al.*, 2019). W kolejnym opracowaniu stwierdzono zapalenie nerwu wzrokowego i/lub zapalenie rdzenia kręgowego u wszystkich 50 MOG-Ab-seropozytywnych pacjentów. U prawie połowy

| | MOG+ | AQP4+ |
|--|---|---|
| Podłoże histopatologiczne | Zapalenie i demielinizacja | Destrukcja astrocytów, wtórna demielinizacja |
| Średni wiek zachorowania | 30 lat | 40 lat |
| Częstość występowania w zależności od płci | F≈M | F>>>M (9:1) |
| Częstość występowania w zależności od rasy | Kaukaska | Niekaukaska |
| Towarzyszące choroby autoimmunologiczne | Rzadko | Często (~20%) |
| Najczęstsza pierwsza manifestacja | ON, rzadziej ON+LETM | ON lub LETM |
| Przebieg kliniczny | Rzutowy lub jednofazowy, najczęstsza manifestacja: ON | Rzutowy, najczęstsza manifestacja: LETM |
| Najczęściej zajęte obszary w obrazowaniu RM | Mózg i odcinek piersiowo-lędźwiowy rdzenia kręgowego | Pień mózgu i odcinek szyjno-piersiowy rdzenia kręgowego |

MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein, glikoproteina mieliny oligodendrocytów; AQP4 – akwaporyna 4; ON – optic neuritis; LETM – longitudinal extensive transverse myelitis.

badanych wystąpiło zajęcie obu nerwów wzrokowych (44%). W odróżnieniu od wcześniej wspomnianych analiz zapalenie mózgu zaobserwowano u zaledwie 1 osoby (Jarius *et al.*, 2016a).

U istotnej części pacjentów z MOG-Ab objawy neurologiczne mają charakter nawrotowy. W zależności od populacji postać rzutową demielinizacji związanej z MOG-Ab opisywano u około 30% (Jurynczyk *et al.*, 2017) do nawet 80% badanych (następny rzut średnio w 5. miesiącu od pierwszych objawów) (Jarius *et al.*, 2016a). Ciekawymi obserwacjami są wzrost miana MOG-Ab w surowicy i obecność MOG-Ab w płynie mózgowo-rdzeniowym w trakcie zaostrzenia objawów neurologicznych (Jarius *et al.*, 2016a).

Rokowanie odległe należy oceniać jako poważne. W opracowaniach opartych na dużych grupach pacjentów trwałą niepełnosprawność stwierdzano u 40% do 47% osób – odpowiednio po 28- i 75-miesięcznej obserwacji. Deficyty dotyczyły przede wszystkim pogorszenia ostrości wzroku i sprawności chodu, zwracano także uwagę na problemy z kontrolą mikcji i zaburzenia erekcji (Jarius *et al.*, 2016b; Jurynczyk *et al.*, 2017).

Wskazówki co do postępowania terapeutycznego bazują na razie na doświadczeniach klinicznych poszczególnych ośrodków. W leczeniu rzutu choroby zalecana jest dożylna kortykosteroidoterapia, a przy braku pożądanego efektu klinicznego – terapeutyczna wymiana osocza (Jarius *et al.*, 2016b; Jurynczyk *et al.*, 2019). Terapia podtrzymująca obejmuje w pierwszej kolejności glikokortykosteroidy. Istnieją również dane wskazujące na korzystny efekt niektórych leków immunosupresyjnych, takich jak: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, metotreksat, rituximab czy dożylnie preparaty immunoglobulin. Zastosowanie tych leków należy rozważyć w razie braku pożądanego efektu terapeutycznego glikokortykosteroidów albo konieczności ograniczenia ich stosowania, a także w przypadkach o najcięższym przebiegu leczenia pierwszoliniowego (Dos Passos *et al.*, 2018; Ramanathan *et al.*, 2018; de Seze, 2017). Obecnie sugerowane jest prowadzenie terapii podtrzymującej przez minimum 6 miesięcy, w związku z największym ryzykiem rzutu w pierwszych miesiącach choroby. Zdaniem części autorów pomocna w określeniu momentu zakończenia leczenia podtrzymującego może być kontrola miana MOG-Ab w surowicy co 3–6 miesięcy. Brakuje jednak obiektywnych danych z badań klinicznych dotyczących czasu utrzymywania się efektu leczenia podtrzymującego (Akaishi *et al.*, 2019; Jurynczyk *et al.*, 2019).

PODSUMOWANIE

Wydaje się, że chorobę związaną z MOG-Ab należy wyodrębnić jako nową postać chorób demielinizacyjnych OUN. Przemawiają za tym nie tylko odmienności w obrazie i przebiegu klinicznym, ale również dostępne dane na temat mechanizmów patogenetycznych leżących u podstaw obserwowanych objawów. Bez wątpienia wiedza o spektrum zaburzeń neurologicznych związanych

z MOG-Ab jest jeszcze niepełna. Konieczne są więc dalsze systematyczne badania, zwłaszcza w obszarze efektywnego różnicowania z innymi chorobami demielinizacyjnymi i skutecznej terapii.

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

- Akaishi T, Nakashima I, Sato DK *et al.*: Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27: 251–265.
- Akaishi T, Sato DK, Takahashi T *et al.*: Clinical spectrum of inflammatory central nervous system demyelinating disorders associated with antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Neurochem Int* 2019; 130: 104319.
- Brilot F, Dale RC, Selter RC *et al.*: Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009; 66: 833–842.
- Dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK *et al.*: MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018; 9: 217.
- Franciotta D, Gastaldi M, Sala A *et al.*: Diagnostics of the neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Neurol Sci* 2017; 38 (Suppl 2): 231–236.
- Gombolay GY, Chitnis T: Pediatric neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20: 19.
- Hamid SHM, Whittam D, Mutch K *et al.*: What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol* 2017; 264: 2088–2094.
- Han J, Yang MG, Zhu J *et al.*: Complexity and wide range of neuromyelitis optica spectrum disorders: more than typical manifestations. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2653–2660.
- Hyun JW, Jeong IH, Joung A *et al.*: Evaluation of the 2015 diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 2016; 86: 1772–1779.
- Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH *et al.*: Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 811–817.
- Jarius S, Wildemann B: The history of neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 8.
- 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 1: Frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 2016a; 13: 279.
- 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* 2016b; 13: 280.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR *et al.*: Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017; 140: 3128–3138.
- Jurynczyk M, Jacob A, Fujihara K *et al.*: Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Pract Neurol* 2019; 19: 187–195.
- Mader S, Gredler V, Schanda K *et al.*: Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 184.

- Mathey G, Michaud M, Pittion-Vouyovitch S et al.: Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: where do we stand today? *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 378–390.
- Nakashima I: Is MOG-IgG another biomarker for neuromyelitis optica? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 807.
- Narayan R, Simpson A, Fritsche K et al.: MOG antibody disease: a review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018; 25: 66–72.
- Patterson SL, Goglin SE: Neuromyelitis optica. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 579–591.
- Ramanathan S, Dale RC, Brilot F: Anti-MOG antibody: the history, clinical phenotype, and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 307–324.
- Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E et al.; Australasian and New Zealand MOG Study Group: Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 127–137.
- Rosales D, Kister I: Common and rare manifestations of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 42.
- Sand IK: Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22: 864–896.
- de Seze J: MOG-antibody neuromyelitis optica spectrum disorder: is it a separate disease? *Brain* 2017; 140: 3072–3075.
- de Sèze J, Kremer L, Collongues N: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a new concept. *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 256–262.
- Ungureanu A, de Seze J, Ahle G et al.: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 675–679.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM: Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 663–679.
- Whittam D, Wilson M, Hamid S et al.: What's new in neuromyelitis optica? A short review for the clinical neurologist. *J Neurol* 2017; 264: 2330–2344.
- 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, Lennon VA, Lucchinetti CF et al.: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805–815.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al.: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485–1489.
- Young V, Quaghebeur G: Transverse myelitis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Semin Ultrasound CT MR* 2016; 37: 384–395.